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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

# медицинский совет

2020 | № 9

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



# ОНКОЛОГИЯ

ONCOLOGY

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

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

# медицинский совет

2020 | №9
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

# Онкология

**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, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова
**Ответственный секретарь:** Мария Панарина
**Корректоры:** Мария Манзюк, Сергей Палилов, Светлана Шведова

**Отдел продвижения и распространения:**
Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

**Автор обложки:** Владимир Цеслер©

**Адрес учредителя и редакции:**
105005, Россия, г. Москва,
Наб. Академика Туполева, дом 15, корп. 2
e-mail: remedium@remedium.ru

**Тел./факс:** +7 (495) 780-34-25 (многоканальный).
**Для корреспонденции:**
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 Пресса России – подписной индекс 88144.
Каталог Почты России – подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение материалов допускается с указанием ссылки на журнал. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 30 июня 2020 г.
Тираж 7 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС

© Медицинский совет, 2020

**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:**
НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google Scholar · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

**Перечень тематических выпусков журнала**


| | | |
|---|---|---|
| №1 | Педиатрия<br>*Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна* | 28.02.2020 |
| №2 | Неврология/ревматология<br>*Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич* | 28.02.2020 |
| №3 | Акушерство и гинекология<br>*Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович* | 30.03.2020 |
| №4 | Терапия<br>*Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* | 30.05.2020 |
| №5 | Гастроэнтерология<br>*Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович* | 30.05.2020 |
| №6 | Оториноларингология<br>*Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович* | 30.05.2020 |
| №7 | Эндокринология<br>*Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна* | 30.05.2020 |
| №8 | Неврология/ревматология<br>*Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич* | 30.06.2020 |
| №9 | Онкология<br>*Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*<br>при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина | 30.06.2020 |
| №10 | Педиатрия<br>*Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна* | 30.06.2020 |
| №11 | Поликлиника<br>*Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* | 30.07.2020 |
| №12 | Дерматология<br>*Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна* | 30.09.2020 |
| №13 | Акушерство и гинекология<br>*Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович* | 30.09.2020 |
| №14 | Кардиология<br>*Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович* | 30.09.2020 |
| №15 | Гастроэнтерология<br>*Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич* | 30.09.2020 |
| №16 | Оториноларингология<br>*Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович* | 30.10.2020 |
| №17 | Пульмонология<br>*Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич* | 30.10.2020 |
| №18 | Педиатрия<br>*Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна* | 30.10.2020 |
| №19 | Неврология/ревматология<br>*Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич* | 30.11.2020 |
| №20 | Онкология<br>*Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович*<br>при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина | 30.11.2020 |
| №21 | Поликлиника<br>*Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович* | 30.12.2020 |

2020 | №9

# medical council
# meditsinskiy sovet

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

## Oncology

**Founder and publisher:**
Remedium Group LLC

**Editor in Chief:**
Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof.

**Editorial office:**
**Editor in Chief:** Aleksander Khitrov
e-mail: khitrov@remedium.ru
**Responsible to sign-off:** Lyudmila Golovina
**Editorial team:** Ksenia Kirillova, Irina Filippova, Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova
**Executive Secretary:** Mariya Panarina
**Correctors:** Mariya Manzyuk, Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

**Promotion and Distribution Department:**
Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

**Cover Author:** Vladimir Tsesler©

**Address of the founder and editorial office:**
15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab., Moscow, 105005, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

**Tel./fax:** +7 (495) 780-34-25 (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.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

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. Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine.
The editorial board is not responsible for the content of advertisements.
Any reproduction of materials is allowed with reference to the magazine

Printing house "Graphica" Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.
The Issue was sent to the printer on June 30, 2020.
The circulation is 7,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2020

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

The goal of the journal ***Medical Council*** (***Meditsinskiy 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:**

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА eLIBRARY.RU · Google scholar · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

**List of thematic issues of the journal**


| | | |
|---|---|---|
| №1 | Pediatrics<br>*Issue chief editor Irina N. Zakharova* | 28.02.2020 |
| №2 | Neurology/Rheumatology<br>*Issue chief editor Vladimir A. Parfenov* | 28.02.2020 |
| №3 | Obstetrics and Gynecology<br>*Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh* | 30.03.2020 |
| №4 | Therapy<br>*Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* | 30.05.2020 |
| №5 | Gastroenterology<br>*Issue chief editor Igor' V. Mayev* | 30.05.2020 |
| №6 | Otorhinolaryngology<br>*Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin* | 30.05.2020 |
| №7 | Endocrinology<br>*Issue chief editor Marina V. Shestakova* | 30.05.2020 |
| №8 | Neurology/Rheumatology<br>*Issue chief editor Vladimir A. Parfenov* | 30.06.2020 |
| №9 | Oncology<br>*Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*<br>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology | 30.06.2020 |
| №10 | Pediatrics<br>*Issue chief editor Irina N. Zakharova* | 30.06.2020 |
| №11 | Polyclinic<br>*Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* | 30.07.2020 |
| №12 | Dermatology<br>*Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova* | 30.09.2020 |
| №13 | Obstetrics and Gynecology<br>*Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh* | 30.09.2020 |
| №14 | Cardiology<br>*Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov* | 30.09.2020 |
| №15 | Gastroenterology<br>*Issue chief editor Oleg N. Minushkin* | 30.09.2020 |
| №16 | Otorhinolaryngology<br>*Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev* | 30.10.2020 |
| №17 | Pulmonology<br>*Issue chief editor Sergey N. Avdeyev* | 30.10.2020 |
| №18 | Pediatrics<br>*Issue chief editor Irina N. Zakharova* | 30.10.2020 |
| №19 | Neurology/Rheumatology<br>*Issue chief editor Vladimir A. Parfenov* | 30.11.2020 |
| №20 | Oncology<br>*Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*<br>with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology | 30.11.2020 |
| №21 | Polyclinic<br>*Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* | 30.12.2020 |

медицинский совет
2020 | № 9
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

## 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 Российского 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*)

**Гаращенко 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*)

**Мкртумян 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*)

**Свистушкин 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 непрерывного 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*)

**Сушков 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); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (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*)

2020 | № 9

medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

## 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 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. Gnusayev,** 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 (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

**I.Yu. Mel'nikova,** Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St 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, Veltischev 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 (St 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, St Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

**V.V. Salukhov,** Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St 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 (St 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 St Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (St 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. Sushkou,** MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

**Sania Kolacek (Kolaček, Sanja),** Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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,** Dr. of Sci. (Med.), Prof., 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*)

медицинский совет
2020 | № 9
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

16+



# Содержание

**Новости. Открытия и события** . . . . . 7

## Иммунотерапия в онкологии

**Д.И. Юдин, К.К. Лактионов, К.А. Саранцева, О.И. Борисова, В.В. Бредер, Е.В. Реутова, М.Ф. Белоярцева, С.Ю. Крутелева, И.А. Джанян**
Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек . . . . . 16

## Таргетная терапия опухолей

**Н.С. Бесова**
Абемациклиб как оригинальный представитель циклин-зависимых киназ в лечении люминального HER2-негативного диссеминированного рака молочной железы . . . . . 27

**А.А. Маркович, М.В. Калугин, О.О. Гордеева, М.Ж. Якубова**
Клинические аспекты применения рибоциклиба . . . . . 44

**М.А. Фролова, Е.В. Глазкова, М.Б. Стенина**
PARP-ингибиторы в лечении больных метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями в генах BRCA1/2. Опыт применения талазопариба в клинической практике . . . . . 57

## Гормонотерапия

**И.А. Королева, М.В. Копп**
Фулвестрант в лечении люминального метастатического рака молочной железы: баланс эффективности и безопасности . . . . . 62

**В.Ф. Семиглазов, В.С. Аполлонова**
Оправданно ли продление адъювантной гормонотерапии рака молочной железы?. . . . . 74

## Опухоли кожи

**И.В. Самойленко, Л.В. Демидов**
Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 году: динамичное движение вперед . . . . . 80

**К.В. Орлова, Н.Н. Петенко, В.В. Назарова, Л.В. Демидов**
Роль авелумаба в лечении пациентов с карциномой Меркеля: обзор литературы и собственные данные. . . . . 94

**О.Е. Гаранина, И.В. Самойленко, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова, М.С. Незнахина, Л.В. Демидов**
Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы . . . . . 102

## Онкогинекология

**А.А. Румянцев**
Молекулярно-направленная терапия диссеминированного рака шейки матки: настоящее и будущее . . . . . 121

**С.В. Хохлова**
Возможно ли улучшение первичного лечения распространенного рака яичников . . . . . 128

## Онкоурология

**И.Г. Русаков, А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман, А.Н. Шипилова, С.В. Мишугин**
Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака . . 136

## Поддерживающая терапия в онкологии

**М.В. Пчелинцев**
Болевой синдром в онкологии. Возможности применения декскетопрофена. . . . . 146

**С.А. Волчёнков, Л.В. Филатова, Е.В. Черкасова, А.К. Ковязин, С.В. Любимов, И.С. Зюзгин, Т.Ю. Семиглазова**
Особенности нутриционной поддержки при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток . . . . . 156

## Оригинальные исследования

**Н.С. Бесова, Т.А. Титова, Е.В. Артамонова, А.А.Трякин, Д.Л. Строяковский, 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, И.С. Стилиди**
Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA. . 165

**Е.В. Реутова, Л.В. Лактионова, Д.Т. Маринов, Д.А. Перегудов, Т.Н. Борисова**
Опыт применения кризотиниба у ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого. . . . . 176

**А.А. Льянова, Л.Ю. Владимирова, Е.П. Ульянова, А.Э. Сторожакова, Н.А. Абрамова, И.Л. Попова, М.А. Теплякова, Н.М. Тихановская, В.С. Мягкова, К.А. Новоселова, Л.А. Рядинская, Л.К. Страхова, Е.А. Калабанова**
Изучение экспрессии EGFR в ткани опухоли у больных местнораспространенным раком полости рта при терапии цетуксимабом . . . . . 182

**А.Е. Кузьминов, Т.Н. Борисова, В.В. Бредер, Е.В. Реутова, Т.Д. Барболина, К.К. Лактионов**
Собственный опыт химиолучевой терапии у больных локализованным мелкоклеточным раком легкого. Ретроспективная оценка . . . . . 190

**В.А. Клюге, Т.Ю. Семиглазова, П.В. Криворотько, Е.В. Мельникова, В.В. Семиглазов, К.О. Кондратьева, С.Г. Назарова, М.А. Тынкасова, Б.С. Каспаров, Б.М. Адхамов, Р.С. Песоцкий, К.Ю. Зернов, Д.В. Ковлен, В.Ф. Семиглазов, А.М. Беляев**
Биопсихосоциальный подход в реабилитации больных операбельным раком молочной железы . . . . . 196

**Н.В. Спиридонова, А.А. Демура**
Особенности лабораторных данных в ранней диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников. . . . . 206

## Обзоры

**М.Ю. Федянин**
Ведение больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции . . . . . 213

**В.В. Петкау, В.В. Бредер, Е.Н. Бессонова, К.К. Лактионов, И.С. Стилиди**
Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в условиях пандемии COVID-19. Обзор опубликованных исследований, рекомендаций и мнений профессиональных сообществ . . . . . 226

**В.Ф. Семиглазов, М.А. Джелялова, С.С. Ерещенко, Э.Т. Мунаева, Р.С. Песоцкий, А.И. Целуйко, А.С. Емельянов, Р.В. Донских, П.В. Криворотько**
Постнеоадъювантное лечение рака молочной железы . . . . . 232

## Клиническое наблюдение

**О.А. Розонова, И.Я. Базаева, В.А. Горбунова, Е.В. Артамонова**
Клинический случай длительного применения атезолизумаба и бевацизумаба в первой линии лечения рецидива немелкоклеточного рака легкого. . . . . 242

**И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой, Я.А. Божченко, Д.Н. Кравченко, В.Ю. Сельчук, О.В. Пальчинская**
Первично-множественный BRCA1-ассоциированный рак молочной железы и рак маточной трубы (клинический случай) . . . . . 248

**Е.С. Денисова, М.С. Ардзинба, К.К. Лактионов, Д.И. Юдин, К.А. Саранцева, Г.В. Щербакова, Н.В. Мариниченко**
Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого . . 258

**Р. Р. Сарманаева, Г.Р. Абузарова, Н.М. Бычкова, В.Э. Хороненко, С.В. Кузнецов**
Возможности ксенонотерапии у онкологической пациентки с тяжелым хроническим болевым синдромом (клиническое наблюдение) . . . . . 265

**Н.В. Мариниченко, К.К. Лактионов, А.В. Назаренко, Т.Н. Борисова, М.С. Ардзинба, А.А. Федорова, П.В. Мурашова, М.С. Ардзинба**
Консервативное лечение рака легкого III стадии с использованием химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение) . . . . . 271

**Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, В.С. Мазурин, Е.В. Маркарова**
Опыт длительного клинического наблюдения за пациентом с редким типом рака желудка – лимфоэпителиомоподобной карциномой . . . . . 277

**М.О. Рогова, Н.С. Мартиросян, Л.В. Трухина, Н.Б. Парамонова, К.Э. Слободин, Л.И. Ипполитов, Н.А. Петунина**
Рак щитовидной железы: ретроспективный анализ прооперированных пациентов (опыт одного центра). . . . . 283

2020 | № 9
medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

# Content

**News, discoveries and events** . . . . . 7

## Immunotherapy in oncology

**D.I. Yudin, K.K. Laktionov, K.A. Sarantseva, O.I. Borisova, V.V. Breder, E.V. Reutova, M.F. Beloyartseva, S.Yu. Kruteleva, I.A. Dzhanyan**
Immuno-related endocrinopathy in patients treated with immune checkpoint inhibitors . . . . . 16

## Target therapy of tumors

**N.S. Besova**
Abemaciclib as an original inhibitor of cyclin-dependent kinase for the treatment of luminal HER2-negative disseminated breast cancer. . . . . 27

**A.A. Markovich, M.V. Kalugin, O.O. Gordeeva, M.Zh. Yakoobova**
Clinical aspects of the use of ribociclib . . . . . 44

**M.A. Frolova, E.V. Glazkova, M.B. Stenina**
PARP inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline BRCA1/2 mutations. Experience of treatment with talazoparib in clinical practice . . . . . 57

## Hormonotherapy

**I.A. Koroleva, M.V. Kopp**
Fulvestrant in the treatment of luminal metastatic breast cancer: the balance of effectiveness and safety . . . . . 62

**V.F. Semiglazov, V.S. Apollonova**
Is the extension of adjuvant hormone therapy for breast cancer justified? . . . . . 74

## Skin tumors

**I.V. Samoylenko, L.V. Demidov**
Approaches to metastatic skin melanoma therapy in 2020: a dynamic way forward . . . . . 80

**K.V. Orlova, N.N. Petenko, V.V. Nazarova, L.V. Demidov**
Avelumab for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma . . 94

**O.E. Garanina, I.V. Samoylenko, I.L. Shlivko, I.A. Klemenova, M.S. Neznakhina, L.V. Demidov**
Non-invasive diagnostic techniques for skin tumors and their potential for use in skin melanoma screening: a systematic literature review . . . . . 102

## Oncogynecology

**A.A. Rumyantsev**
Molecular-guided therapy for disseminated cervical cancer: present and future . . . . . 121

**S.V. Khokhlova**
Is it possible to improve primary therapy of advanced ovarian cancer? . . . . . 128

## Oncourology

**I.G. Rusakov, A.A. Gritskevich, T.P. Baitman, A.N. Shipilova, S.V. Mishugin**
The role of sunitinib in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. . . . . 136

## Supportive therapy in oncology

**M.V. Pchelintsev**
Pain syndrome in oncology. Possibilities of dexketoprofen administration . . . . . 146

**S.A. Volchenkov, L.V. Filatova, E. V. Cherkasova, A.K. Koviazin, S.V. Lyubimov, I.S. Zyuzgin, T.Yu. Semiglazova**
Features of nutritional support during stem cell transplantation. . 156

## Original research

**N.S. Besova, T.A. Titova, E.V. Artamonova, A.A. Tryakin, 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, I.S. Stilidi**
Analysis of prognostic factors for survival in the Russian population of patients with disseminated gastric cancer, who received ramucirumab as second-line therapy in the RAMSELGA trial . . . . . 165

**E.V. Reutova, L.V. Laktionova, D.T. Marinov, D.A. Peregudov, T.N. Borisova**
Experience of using crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer . . . . . 176

**A.A. Lyanova, L.Yu. Vladimirova, E.P. Ulianova, A.E. Storozhakova, N.A. Abramova, I.L. Popova, M.A. Teplyakova, N.M. Tikhanovskaya, V.S. Myagkova, K.A. Novoselova, L.A. Ryadinskaya, L.K. Strakhova, E.A. Kalabanova**
Study of EGFR expression in tumor tissue in patients with locally advanced oral cavity cancer receiving cetuximab therapy . . . . . 182

**A.E. Kuzminov, T.N. Borisova, V.V. Breder, E.V. Reutova, T.D. Barbolina, K.K. Laktionov**
Firsthand experience of chemoradiotherapy in patients with localized small cell lung cancer. Retrospective assessment. . . . . 190

**V.A. Kluge, T.Yu. Semiglazova, P.V. Krivorotko, E.V. Melnikova, V.V. Semiglazov, K.O. Kondrateva, S.G. Nazarova, M.A. Tynkasova, B.S. Kasparov, B.M. Adhamov, R.S. Pesotsky, K.Yu. Zernov, D.V. Kovlen, V.F. Semiglazov, A.V. Belyaev**
Biopsychosocial approach in the rehabilitation of patients with operable breast cancer . . . . . 196

**N.V. Spiridonova, A.A. Demura**
Features of laboratory data in the early diagnosis of tumors and ovarian tumours . . . . . 206

## Reviews

**M.Yu. Fedyanin**
Practical recommendation for treatment of patients with colon cancer during covid-19 pandemic . . . . . 213

**V.V. Petkau, V.V. Breder, E.N. Bessonova, K.K. Laktionov, I.S. Stilidi**
Oncological care for the patients with hepatocellular carcinoma in COVID-19 pandemic. Review of published studies, recommendations and opinions of professional societies. . . . . 226

**V.F. Semiglazov, M.A. Dzhelialova, S.S. Yerechshenko, E.T. Munaeva, R.S. Pesotsky, A.I. Tseluyko, A.S. Emelyanov, R.V. Donskikh, P.V. Krivorotko**
Post-neoadjuvant treatment of breast cancer . . . . . 232

## Clinical observation

**O.A. Rozonova, I.Y. Bazaeva, V.A. Gorbunova, E.V. Artamonova**
Clinical case of long-term use of atezolizumab and bevacizumab in the first-line treatment of recurrence of non-small cell lung cancer. . . . . 242

**I.B. Kononenko, A.V. Snegovoy, Y.A. Bozhchenko, D.N. Kravchenko, V.Yu. Selchuk, O.V. Palchinskaia**
Primary multiple BRCA associated breast cancer and ovarian cancer (clinical case) . . . . . 248

**E.S. Denisova, M.S. Ardzinba, K.K. Laktionov, D.I. Yudin, K.A. Sarantseva, G.V. Shcherbakova, N.V. Marinichenko**
A case report of immune-related pneumonitis after combined treatment of non small cell lung cancer . . . . . 258

**R.R. Sarmanayeva, G.R. Abuzarova, N.M. Bychkova, V.E. Khoronenko, S.V. Kuznetcov**
The possibilities of using xenon therapy in patients with severe cancer pain . . . . . 265

**N.V. Marinichenko, K.K. Laktionov, A.V. Nazarenko, T.N. Borisova, M.S. Ardzinba, A.A. Fedorova, P.V. Murashova, M.S. Ardzinba**
Conservative treatment of stage III lung cancer using chemoradiotherapy in hypofractionation mode, case report . . . . . 271

**L.M. Kogoniya, L.E. Gurevich, V.S. Mazurin, E.V. Markarova**
Experience of long-term clinical observation of a patient with a rare type of stomach cancer – lymphoepithelioma-like carcinoma . . . . 277

**M.O. Rogova, N.S. Martirosian, L.V. Trukhina, N.B. Paramonova, K.E. Slobodin, L.I. Ippolitov, N.A. Petunina**
Thyroid cancer: retrospective study of patients with surgical treatment (a single-center experience) . . . . . 283

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-16-24

Обзорная статья / Review article

# Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек

**Д.И. Юдин**[1]✉, e-mail: yudinden@mail.ru, **К.К. Лактионов**[1,2], **К.А. Саранцева**[1], **О.И. Борисова**[1], **В.В. Бредер**[1], **Е.В. Реутова**[1], **М.Ф. Белоярцева**[1], **С.Ю. Крутелева**[1], **И.А. Джанян**[1]

[1] Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Резюме**

В последнее время ингибиторы иммунных контрольных точек существенно изменили возможности терапии рака во всем мире. Постоянно увеличивается количество препаратов этой группы и показаний к их применению. В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы и используется целый ряд ингибиторов иммунных контрольных точек: анти-PD1 (ниволумаб, пембролизумаб), анти-PD-L1 (атезолизумаб, дурвалумаб), анти-CTLA-4-моноклональные антитела (ипилимумаб). Одним из наиболее распространенных осложнений иммунотерапии является иммуноопосредованная эндокринопатия. По данным клинических исследований частота развития серьезных эндокринных иммуноопосредованных нежелательных явлений в целом при монотерапии анти-PD1-моноклональными антителами невелика и составляет 3,5–8%. Однако применение анти-CTLA4-препаратов, комбинированных режимов, проведение иммунотерапии после химиолучевой терапии значительно повышают частоту развития серьезных нежелательных явлений до 30%. В реальной клинической практике иммуноопосредованная эндокринопатия была выявлена у 22 из 245 пациентов (8,9%), получавших иммунотерапию в химиотерапевтическом отделении №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу немелкоклеточного рака легкого и гепатоцеллюлярного рака. У большинства пациентов развились нежелательные явления 1–2-й степени, у двух – 3-й степени, что потребовало прекращения лечения. Данная статья имеет своей целью предоставить полезную информацию и дать рекомендации практическим онкологам относительно коррекции часто встречающихся вариантов иммуноопосредованной эндокринопатии (в том числе гипотиреоза, гипертиреоза, гипофизита, надпочечниковой недостаточности).

**Ключевые слова:** иммуноопосредованная эндокринопатия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, анти-CTLA-4, анти-PD-1/PD-L1

**Для цитирования:** Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Борисова О.И., Бредер В.В., Реутова Е.В., Белоярцева М.Ф., Крутелева С.Ю., Джанян И.А. Иммуноопосредованная эндокринопатия у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек. *Медицинский совет*. 2020;(9):16–24. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-16-24.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Immuno-related endocrinopathy in patients treated with immune checkpoint inhibitors

**Denis I. Yudin**[1]✉, e-mail: yudinden@mail.ru, **Konstantin K. Laktionov**[1,2], **Ksenia A. Sarantseva**[1], **Olga I. Borisova**[1], **Valeriy V. Breder**[1], **Elena V. Reutova**[1], **Maria F. Beloyartseva**[1], **Svetlana Yu. Kruteleva**[1], **Irina A. Dzhanyan**[1]

[1] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

**Abstract**

Recently immune checkpoint inhibitors amazingly changed the landscape of cancer therapy worldwide. The number of immune checkpoint molecules in clinical practice is constantly increasing. There are some monoclonal antibodies recently registered in the Russian Federation: anti-PD1 antibodies (nivolumab, pembrolizumab), anti-PD-L1 (atezolizumab, durvalumab), anti-CTLA-4 (ipilimumab). Immune-mediated endocrinopathies are some of the most common complications of immunotherapy. According to the results of clinical studies, the incidence of serious endocrine immuno-mediated adverse events with anti-PD1 monoclonal antibodies is low (3.5–8%). The use of anti-CTLA4 antibodies, combined regimens, and the use of immunotherapy after chemoradiotherapy significantly increase the incidence of serious adverse events to 30%. In clinical practice of N.N. Blokhin Cancer Research Center among 245 non-small cell lung cancer and hepatocellular carcinoma patients treated with immunotherapy, 22 (8,9%) developed an immune-mediated endocrinopathy. Most patients developed adverse events of 1–2 degrees, in two patients – 3 degrees, requiring discontinuation of treatment. The aim of this article was to provide useful information and recommendations regarding the management of common immuno-related endocrine adverse events (including hypothyroidism, hyperthyroidism, pituitary, adrenal insufficiency) for clinical oncologists.

**Keywords:** immune-related endocrinopathy, immunotherapy, checkpoint inhibitors, anti-CTLA-4, anti-PD-1/PD-L1

**For citation:** Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Borisova O.I., Breder V.V., Reutova E.V., Beloyartseva M.F., Kruteleva S.Yu., Dzhanyan I.A. Immuno-related endocrinopathy in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2020;(9):16–24. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-16-24.

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

 © Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Борисова О.И., Бредер В.В., Реутова Е.В., Белоярцева М.Ф., Крутелева С.Ю., Джанян И.А., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время иммуноонкологические препараты, а именно ингибиторы иммунных контрольных точек/immune checkpoint inhibitors (иИКТ/ICI), доказали свою высокую эффективность при многих нозологических формах злокачественных новообразований [1–3]. С каждым годом увеличивается число завершенных клинических исследований, расширяется спектр одобренных показаний для применения моноклональных антител данного класса (*табл. 1*). Целый ряд новых анти-CTLA4-, анти-PD1- и анти-PD-L1-препаратов доступны для больных в клинических исследованиях [4, 5]. При этом закономерно растет и число зарегистрированных случаев иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ) [6]. Иммунные контрольные точки, такие как CTLA-4 и PD-1, функционируют на разных этапах для регулирования продолжительности и уровня Т-клеточного ответа. Они являются естественными «тормозами» иммунной реакции, в обычных условиях предотвращая избыточную иммунную реакцию в ответ на повреждение/воспаление, а при развитии злокачественной опухоли блокируют противоопухолевую активность цитотоксических лимфоцитов. Рассматриваемые препараты являются моноклональными антителами, которые препятствуют взаимодействию между рецептором и его лигандом, обеспечивая, таким образом, количественное и качественное усиление иммунного ответа [7]. Принципиально новые подходы к лечению предполагают и развитие не встречавшихся ранее нежелательных явлений. При этом иммунноопосредованное поражение может коснуться любого органа и системы. Иммуноопосредованные эндокринопатии являются одними из наиболее частых и сложных, нередко жизнеугрожающих побочных явлений иИКТ.

### Частота выявления

В *табл. 2* представлено несколько произвольно выбранных клинических исследований, посвященных иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, как анти CTLA-4, так и анти-PD1/анти-PD-L1, в монотерапии или в комбинации, и продемонстрированная в данных работах частота развития нежелательных явлений, связанных с применением иммуноонкологических препаратов.

Частота развития серьезных иНЯ в целом при монотерапии анти-PD1-моноклональными антителами невелика и составляет 3,5–8% [3, 8–11]. Применение анти-CTLA4-препаратов [8], комбинированных режимов [10, 12], использование иммунотерапии иИКТ после химиолучевой терапии [13] значительно повышают частоту развития серьезных иНЯ до 30%, однако при этом частота развития серьезных иммуноопосредованных эндокринопатий (3–4-й ст.) составляет в структуре иНЯ менее 1%.

## НАШ ОПЫТ

В период с 2014 по 2019 г. в химиотерапевтическом отделении №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина иммунотерапию ингибиторами контрольных точек в монорежиме или в комбинации получили 197 пациентов с

***Таблица 1.*** Ингибиторы контрольных точек и показания к применению, зарегистрированные в РФ (монотерапия или в комбинации)*

***Table 1.*** Checkpoint inhubitors and indications currently approved in Russian Federation (monotherapy or in combination)

| Нозология | Ипилимумаб/ анти-CTLA-4 | Ниволумаб/ анти-PD1 | Пембролизумаб анти-PD1 | Атезолизумаб/ анти-PD-L1 | Дурвалумаб/ анти-PD-L1 |
|---|---|---|---|---|---|
| Меланома | + | + | + | | |
| Немелкоклеточный рак легкого | | + | + | + | + |
| Мелкоклеточный рак легкого | | + | | + | |
| Почечно-клеточный рак | + | + | | | |
| Лимфома Ходжкина | | + | + | | |
| Гепатоцеллюлярный рак | | + | + | | |
| Рак головы и шеи | | + | + | | |
| Колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью | + | + | | | |
| Уротелиальный рак | | + | + | + | |
| Рак желудка | | | + | | |
| Рак шейки матки | | | + | | |
| Солидные злокачественные новообразования с высокой микросателлитной нестабильностью | | | + | | |
| Рак молочной железы | | | | + | |

*Информация актуальна на декабрь 2019 г.

● ***Таблица 2.*** Частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений, связанных с применением ингибиторов контрольных точек, в клинических исследованиях (монотерапия или в комбинации)
● ***Table 2.*** Immune checkpoint inhibitors induced adverse events in clinical trials (monotherapy or combination)

| Исследование | Препарат или комбинация | Частота развития нежелательных явлений, любых | Частота развития серьезных нежелательных явлений, ведущих к отмене лечения (3–4 ст.)* | Частота развития иммуноопосредованных эндокринопатий в исследовании (все степени/3–4 ст.)* |
|---|---|---|---|---|
| CheckMate 238 [8] | Ипилимумаб<br>Ниволумаб | 95,8<br>85,2% | 30,0%<br>3,5% | Гипотиреоз 6,8%/0,4%<br>Гипофизит 10,6%/2,4%<br>Гипотиреоз 10,8%/0,2%<br>Гипофизит 1,5%/0,4% |
| KEYNOTE-001 [9] | Пембролизумаб | 71% | 6% | Гипотиреоз 9%<br>Гипертиреоз 2%<br>Надпочечниковая недостаточность < 1%<br>Гипофизит < 0,5% |
| CheckMate 003 [3] | Ниволумаб | 68,8% | 5,4% | Эндокринопатии 7%/0% |
| CheckMate227 [10] | Ниволумаб + ипилимумаб<br>Ниволумаб | 75,2%<br>64,2% | 12%<br>6,9% | Гипотиреоз: 11,6%/0,3% 6,4%/0,3% |
| PACIFIC [13] | Дурвалумаб | 96,8% | 28,6% | Гипотиреоз 11,6%/0,2% |
| KEYNOTE-042 [11] | Пембролизумаб | 63% | 8% | Гипотиреоз 11%/<1%<br>Гипертиреоз 6%/<1%<br>Надпочечниковая недостаточность <1%/<1%<br>Гипофизит <1%/<1% |
| IMpower150 [12] | Атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия | 94,4% | 32,6% | Надпочечниковая недостаточность 0,3%/0,3%<br>Гипергликемия 0,3%/0,3%<br>Гипофизит 0,3%/0,3% |

* Согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США.

немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и 48 – с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), всего 245 пациентов. У 22 (8,9%) из них были выявлены эндокринопатии, связанные с проводимой иммунотерапией. Клиническая характеристика пациентов и особенности нежелательных явлений отражены в *табл. 3 и 4*.

Таким образом, у 8,9% наших пациентов наблюдалось развитие иммуноопосредованных эндокринопатий, в большинстве случаев это были гипертиреозы с последующим исходом в гипотиреоз; в одном случае – надпочечниковая недостаточность 3-й ст. с ярко выраженной клинической картиной (гипотонией, нестабильной гемодинамикой, электролитными нарушениями), которая сочеталась с гипотиреозом 2-й ст.; в одном случае у пациента был диагностирован сахарный диабет 1-го типа. Практически у всех пациентов развитие эндокринопатии наблюдалось в начале лечения (медиана до развития иНЯ – 3,5 курса [ДИ 95%; 1–5]) и не повлияло на проведение иммунотерапии в дальнейшем. Госпитализация потребовалась 2 пациентам: с надпочечниковой недостаточностью и сахарным диабетом. Оба пациента нуждались в коррекции иНЯ и подборе заместительной терапии в условиях отделения интенсивной терапии. Все пациенты нуждались в постоянной заместительной гормональной терапии после развития иНЯ. Терапия кортикостероидами потребовалась пациенту с надпочечниковой недостаточностью и в одном случае деструктивного тиреоидита (до 15 мг преднизолона в течение недели на фоне умеренного отека мягких тканей шеи). Значимого влияния таких клинических факторов, как пол, возраст, общее состояние, линия терапии и наличие или отсутствие объективного ответа, на развитие иммуноопосредованной эндокринопатии не отмечено.

## ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИММУНООПОСРЕДОВАННЫМИ ЭНДОКРИНОПАТИЯМИ

**Гипотиреоз/Гипертиреоз**

По причине доступности постоянного лабораторного мониторинга (тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (свТ3), свободного тироксина (Т4св)) данные нарушения являются наиболее часто выявляемыми бессимптомными иммуноопосредованными эндокринопатиями. Так, выявление любых нарушений функции щитовидной железы составляет 23% при лечении анти-CTLA4-препаратами, 39% – на фоне анти-PD-1-терапии, достигая 50% при комбинированной терапии [14]. Как и большинство других иммуноопосредованных нежелательных явлений, нарушения функции щитовидной железы чаще диагностируются в первые дни иммунотерапии (примерно в первые 4–15 нед.), но в некоторых случаях могут возникать и после ее окончания [15]. Клинические проявления зачастую отсутствуют или представлены неспецифическими признаками, такими как потеря веса, ощущение сердцебиения, иногда – нарушенный сон. В практической деятельности чаще всего приходится наблюдать первоначальное развитие гипертиреоза на фоне иммунного поражения ткани

щитовидной железы (гиперпродукции гормонов в этом случае нет, повышение концентрации гормонов обусловлено разрушением тиреоцитов с выходом накопленных внутри клетки гормонов в кровь) с последующим (через 1–3 мес.) развитием тяжелого гипотиреоза (на фоне поврежденной ткани щитовидной железы) с повышением уровня ТТГ до 80–150 мЕд/л. В общеэндокринологической практике такой клинический вариант течения называется деструктивным тиреоидитом. Это заболевание чаще всего является самолимитирующим, с восстановлением функции щитовидной железы через несколько месяцев и в ряде случаев не требует лечения. При иммунотерапии самопроизвольного излечения чаще всего не наблюдается, и эти пациенты требуют назначения заместительной терапии левотироксином в высоких дозах под контролем эндокринолога. В начальной фазе деструктивного тиреоидита с лабораторными признаками гипертиреоза используется симптоматическая терапия – неселективные бета-блокаторы (пропранолол, атенолол, метопролол).

● ***Таблица 3.*** Клиническая характеристика пациентов, получавших иммунотерапию, у которых развилась иммуноопосредованная эндокринопатия
● ***Table 3.*** Clinical characteristics of patients treated with immunotherapy who experienced immune-related endocrinopathy

| Характеристика | Пациенты |
|---|---|
| Пациенты с эндокринопатией, всего | 22 |
| Медиана возраста | 61 год |
| **Пол** | |
| Мужской | 10 |
| Женский | 12 |
| **ECOG** | |
| 0 | 8 |
| 1 | 14 |
| **Нозология/гистология** | |
| ГЦР | 12 |
| НМРЛ | 10 |
| Плоскоклеточный рак | 4 |
| Аденокарцинома | 6 |
| **Схема лечения** | |
| Анти-PD1+анти-CTLA4 + химиотерапия | 1 |
| Анти-PD1 + анти-CTLA4 | 5 |
| Анти-PD1 | 13 |
| Анти-PD-L1 + химиотерапия | 2 |
| Анти-PD-L1 + анти-CTLA4 + химиотерапия | 1 |
| **Линия лечения** | |
| 1-я линия | 13 |
| 2+-линия | 9 |
| **Статус PD-L1** | |
| Положительный (более 1%) | 3 |
| Неизвестен | 19 |
| **Наилучший ответ на иммунотерапии** | |
| Прогрессирование | 4 |
| Стабилизация | 11 |
| Частичный ответ | 7 |

● ***Таблица 4.*** Клиническая характеристика случаев иммуноопосредованной эндокринопатии
● ***Table 4.*** Characteristics of immune-related endocrinopathy

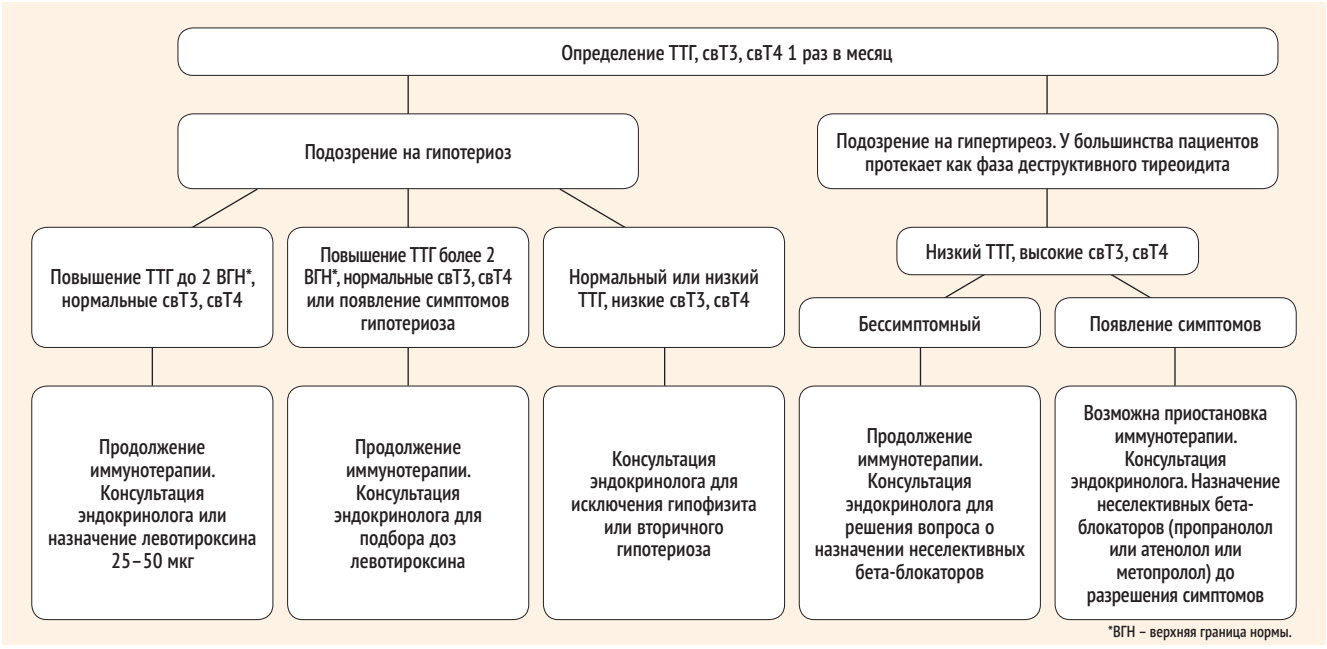
| Характеристика | Количество |
|---|---|
| Степень нежелательного явления | |
| 1–2 | 11 случаев иНЯ |
| 3–4 | 2 случая иНЯ |
| Эндокринопатия | |
| Гипо/гипертиреоз | 21 случай иНЯ |
| Надпочечниковая недостаточность | 1 случай иНЯ |
| Сахарный диабет 1-го типа | 1 случай иНЯ |
| Госпитализация | |
| Да | 2 пациента |
| Нет | 20 пациентов |
| Медиана времени до развития иНЯ (курсы иммунотерапии) | 3,5 курса [ДИ 95%; 1–5] |
| Кортикостероиды | |
| Да | у 2 пациентов |
| Нет | у 19 пациентов |
| Продолжение иммунотерапии | |
| Да | 20 случаев иНЯ |
| Нет | 2 случая иНЯ |

Помимо деструктивного тиреоидита, самого частого повреждения щитовидной железы на фоне иммунотерапии, существуют другие сценарии развития тиреотоксического эффекта иммунопрепаратов. Изредка мы наблюдаем поражение железы, протекающее по типу хронического лимфоцитарного тиреоидита (Хашимото) с развитием незначительного (субклинического) гипотиреоза (уровни ТТГ 4–10 мЕд/л), требующего невысоких доз заместительной терапии тироксином.

Другим редким вариантом иммуноопосредованного повреждения является развитие тиреотоксикоза по типу болезни Грейвса – Базедова, обусловленного гиперстимуляцией щитовидной железы повышенным уровнем антител к рецептору ТТГ, стимулирующих синтез тиреоидных гормонов – Т3св и Т4св.

При этом титр данных антител повышен более 2 Ед/л (при нормальном уровне антител рТТГ менее 1 Ед/л). Такие пациенты требуют лечения тиреостатиками. Значения антител рТТГ в диапазоне 1–2 Ед/л находятся в серой зоне и могут быть повышены при любом тиреоидите на фоне иммунотерапии. Вышеперечисленные ситуации относятся к нашему собственному опыту лечения иммуноопосредованных эндокринопатий. Из литературы нам известно описание офтальмопатии Грейвса с тяжелым экзофтальмом и периорбитальным отеком, обусловленной инфильтрацией ретробульбарной клетчатки под влиянием антител к рецептору ТТГ. При этом развитие офтальмопатии может протекать как с одновременным вовлечением ткани щитовидной железы и последующим развитием гипертиреоза, так и изолированно (так называемый эутиреоидный вариант эндокринной офтальмопатии). Крайне редко, по данным единичных сообщений, возникает необходимость в иммуносупрессивной терапии кортикостероидами [16], при развитии офтальмопа-

● ***Рисунок 1.*** Предлагаемый алгоритм диагностики и лечения иммуноопосредованной дисфункции щитовидной железы
● ***Figure 1.*** Suggested algorithm of assessment and management of immune related thyroid dysfunction




тии Грейвса с угрозой компрессии зрительного нерва или поражений щитовидной железы с жизнеугрожающим гипертиреозом.

Наши предложения по диагностике и коррекции иммуноопосредованной дисфункции щитовидной железы представлены на *рис. 1*.

**Гипопаратиреоз**

К настоящему моменту нам встретились описания 2 случаев острого развития гипокальциемии на фоне терапии меланомы комбинацией ипилимумаба и ниволумаба [17, 18]. В обоих случаях клиническая картина развивалась очень быстро и купировалась введением препаратов кальция. Интересно, что у пациентов отмечался выраженный противоопухолевый эффект. У одного пациента [18] в дальнейшем развился иммуноопосредованный колит, проводилась иммуносупрессивная терапия кортикостероидами и антителами к фактору некроза опухоли-альфа. При этом на фоне иммуносупрессивной терапии уровни паратгормона и кальция крови нормализовались, а после постепенной отмены вновь потребовалась заместительная терапия. У другого пациента [17] после диагностики иммуноопосредованного гипопаратиреоза развился гипертиреоз с исходом в гипотиреоз, в дальнейшем пациент нуждался в постоянной заместительной терапии и гипопаратиреоза, и гипотиреоза.

**Надпочечниковая недостаточность**

Первичное поражение надпочечников встречается достаточно редко, при монотерапии анти-PD-1-препаратами – менее чем в 1% случаев [9, 12, 19], однако есть данные, что комбинированное использование ингибиторов контрольных точек может повышать вероятность развития данного нежелательного явления до 4,2% [19]. Иммуноопосредованное поражение ткани надпочечников неспецифично и проявляется остро и тяжело, с резким развитием слабости, гиповолемии, гипотонии, выраженных электролитных нарушений, в первую очередь гипонатриемии.

Предпочтительным методом диагностики является определение уровня кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ), электролитов (натрия, калия, хлора). Характерным для поражения надпочечников является низкий уровень кортизола и высокий АКТГ [20], хотя при сочетании с поражением гипофиза можно наблюдать низкие уровни обоих гормонов. При референсном интервале для кортизола 100–550 нмоль/л снижение его значения в ранние утренние часы ниже 150–170 нмоль/л в сочетании со слабостью, отказом от приема пищи, гипотонией, гипонатриемией должно трактоваться как проявление надпочечниковой недостаточности.

В случае подтверждения диагноза острой надпочечниковой недостаточности иммунотерапия прекращается, немедленно (желательно в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии) инициируется парентеральная терапия стероидами (предпочтительнее гидрокортизона сукцинатом, применение гидрокортизона ацетата у таких пациентов нежелательно) в дозе 100–200 мг/сут (при состоянии средней тяжести) в сочетании с интенсивной инфузионной терапией 1–3 л физиологического раствора в первые сутки; в случае нестабильной гемодинамики или нарушения сознания может потребоваться внутривенное введение стероидов в высокой «стрессовой дозе» – до 200–400 мг/сут.

При купировании симптомов острой надпочечниковой недостаточности показано постепенное снижение доз стероидных гормонов до 25–50 мг 3 раза в сутки внутримышечно с дальнейшим переходом на пероральный прием кортикостероидов в эквивалентной дозе 50–60 мг гидро-

кортизона в сутки в 2–3 приема. Дальнейшее постепенное снижение дозы гормонов до уровня гидрокортизона 15–30 мг/сут в 2–3 приема (или 5–7,5 мг преднизолона в сутки в 1–2 приема) должно производиться с ориентацией прежде всего на имеющиеся симптомы [20].

В случае с первичным гипокортицизмом и/или неконтролируемой гиперкалиемией требуется добавление минералокортикоидов (флудрокортизон 0,025–0,05–0,1 мг однократно утром).

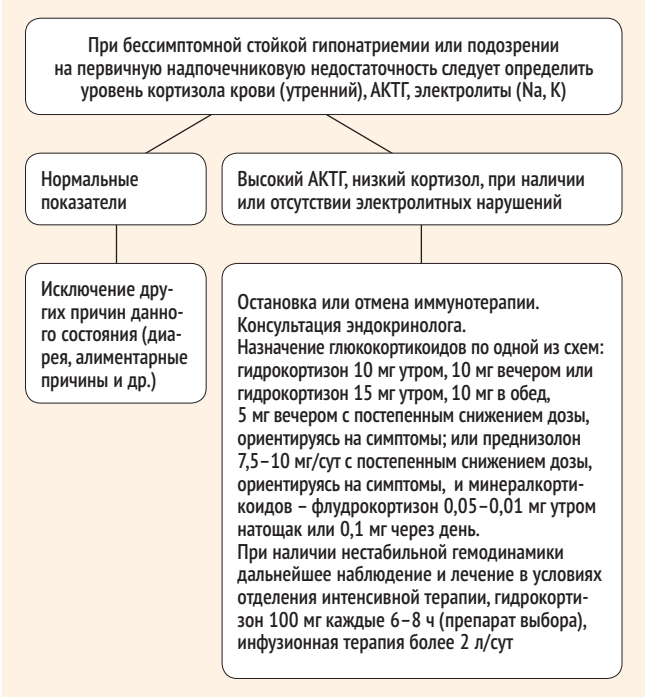
При подозрении на развитие надпочечниковой недостаточности крайне важным является проведение забора крови на АКТГ и кортизол до назначения стероидов, иначе подтверждение диагноза невозможно.

Важным условием является тщательное обучение таких пациентов и членов их семей методам предотвращения повторных кризов надпочечниковой недостаточности, основным из которых является двух-трехкратное повышение доз глюкокортикоидов при развитии интеркуррентных заболеваний, прежде всего простудных.

На *рис. 2* представлен предлагаемый нами алгоритм действий по диагностике и коррекции первичной надпочечниковой недостаточности.

● ***Рисунок 2.*** Предлагаемый алгоритм диагностики и лечения иммуноопосредованной первичной надпочечниковой недостаточности

● ***Figure 2.*** Suggested algorithm of assessment and management of immune related primary adrenal insuffiency



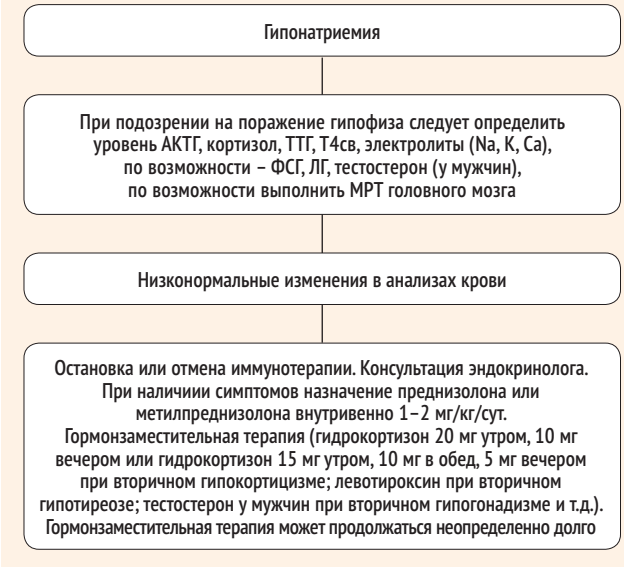

**Гипофизит**

Поражение гипофиза является редким нежелательным явлением и связано в основном с использованием анти-CTLA4-препаратов как в монотерапии, так и в комбинации с анти-PD-1/PD-L1-антителами. По данным клинических исследований его частота варьирует в пределах 0–17% [8, 9, 11, 12, 21]. Пациенты с гипофизитом наиболее часто предъявляют неспецифические жалобы на утомляемость, слабость, головную боль, тошноту, перемены настроения, диплопию, потерю памяти, анорексию, бессонницу. В литературе описан такой редкий симптом, как галлюцинации [22, 23]. При МРТ выявляется симметричное увеличение гипофиза, при этом он может быть как гомогенным, так и гетерогенным, иногда изменений гипофиза может и не быть вовсе [21, 24]. Изменения в лабораторных данных варьируют в зависимости от степени поражения: возможно изолированное или сочетанное повреждение кортикотрофов с изменением уровня АКТГ, кортизола, может быть изолированное или сочетанное поражение тиреотрофов со снижением ТТГ, свободного тироксина (Т4св), могут быть изменения секреции пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона. Возможно тотальное повреждение всех тропных функций гипофиза с развитием пангипопитуитаризма. Кроме того, анализируя состояние больного, необходимо отличать масс-эффект (в случае увеличения размеров гипофиза) от симптомов дефицита тропных гормонов.

Диагностика и коррекция иммуноопосредованного гипофизита достаточно трудны, и привлечение эндокринолога в качестве консультанта крайне желательно. Наши предложения по диагностике и лечению иммуноопосредованного гипофизита представлены на *рис. 3*. Нормальный уровень АКТГ при неадекватно низких значениях кортизола является признаком вторичной надпочечниковой недостаточности, так же как нормальный уровень ТТГ при сниженных значениях Т4св является признаком поражения кортикотрофов. Жизненно важна в данной ситуации адекватная коррекция вторичной надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза. Коррекция других гормональных

● ***Рисунок 3.*** Предлагаемый алгоритм диагностики и лечения иммуноопосредованного гипофизита

● ***Figure 3.*** Suggested algorithm of assessment and management of immune related hypophysitis



нарушений повышает качество жизни пациентов. Однако экстренное назначение стероидов до забора крови на АКТГ и кортизол делает невозможным установление диагноза, так как полностью меняет картину лабораторных данных.

Признаки гипофизита разрешаются, как правило, через 1–8 нед. после начала заместительной терапии, гипонатриемия – обычно сразу после начала терапии кортикостероидами [25, 26]. Самое важное – не допустить назначения левотироксина раньше, чем будет компенсирована надпочечниковая недостаточность. Преждевременное назначение тироксина резко ухудшает состояние пациентов с гипокортицизмом.

Центральный (вторичный) гипотиреоз требует дифференциальной диагностики с двумя другими состояниями, характерными для онкологических пациентов, – синдромом эутиреоидной патологии и подавлением функции тиреотрофов в случае предшествующей терапии стероидами. Три вышеозначенных состояния будут иметь сходную лабораторную картину: низконормальный ТТГ, разные степени снижения Т4св и/или Т3св. Поэтому необходимо наблюдение таких пациентов в динамике с проведением гормональных исследований как до, так и в процессе иммунотерапии.

В отличие от поражений передней части гипофиза, поражения задней его части редки. В литературе описан достаточно яркий случай данного поражения [27]. Клинически данное состояние проявлялось никтурией, полидипсией и полиурией через 3 мес. после начала применения анти-PD-L1-препарата (авелумаб). Дальнейшие лабораторные исследования подтвердили наличие центрального несахарного диабета, при этом МРТ-признаки гипофизита отсутствовали. Иммунотерапия была остановлена, был назначен десмопрессин 0,1 мг ежедневно. В течение 6 нед. после начала приема десмопрессина симптомы несахарного диабета у пациента исчезли, со временем он прекратил прием десмопрессина, при этом противоопухолевый контроль заболевания (без дополнительного лечения) сохранялся.

Необходимо помнить, что несахарный диабет может развиваться и при наличии объемного образования в задней доле гипофиза при метастатическом его поражении.

**Сахарный диабет**

Иммуноопосредованное поражение поджелудочной железы также не является частым нежелательным явлением (около 0,1% в различных клинических исследованиях). Чаще всего у пациентов с иммуноопосредованным сахарным диабетом наблюдается стремительное развитие выраженной гипергликемии с кетоацидозом. Помимо классических симптомов полиурии и полидипсии, у пациентов часто наблюдаются стремительная потеря веса и боли в животе. Некоторые больные с аутоиммунным сахарным диабетом, находящиеся под регулярным наблюдением, могут попасть в поле зрения врача с умеренной гипергликемией на ранних стадиях развития заболевания. В таком случае дифференциальная диагностика проводится с определением антител к глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе и цинковому транспортеру Т8, характерных для развития именно аутоиммунных форм сахарного диабета.

В обзоре 2018 г. сообщается о 13 случаях иммуноопосредованного сахарного диабета, в 12 случаях – на фоне применения анти-PD-1-препаратов, в 1 – на фоне применения ипилимумаба [28]. В другой обзорной работе [29] сообщается о 42 отдельных случаях развития сахарного диабета на фоне применения различных анти-PD-1-препаратов. Есть сообщения о развитии сахарного диабета 1-го типа, проявившегося кетоацидозом у пациента, получавшего лечение пембролизумабом, на фоне имевшегося у больного лекарственно компенсированного сахарного диабета 2-го типа (получал метформин) [30] и о развитии кетоацидоза у пациентки без гипергликемии в анамнезе через 3 нед. после единственного введения пембролизумаба [31].

Основой коррекции иммуноопосредованного сахарного диабета является введение инсулина, что требует непосредственного участия эндокринолога в ведении данного больного. Кроме того, необходим лабораторный мониторинг (с определением уровня pH, калия, осмолярности плазмы и бета-гидроксибутирата), исключение сепсиса, коррекция других электролитных нарушений.

## ДИСКУССИЯ

Несмотря на кажущуюся низкую вероятность встречи с иммуноопосредованной эндокринопатией для клинициста, каждый такой случай может иметь серьезные последствия при несвоевременном распознавании. Особенностью и отличием иммуноопосредованных эндокринопатий от поражения других органов и систем является возможность продолжения иммунотерапии на фоне заместительной гормональной терапии, что особенно ярко проявляется при развитии гипотиреоза на фоне деструктивного тиреоидита. Однако остается нерешенным и требует пристального изучения вопрос о предопределенности или предпочтительности поражения конкретных желез внутренней секреции у конкретных пациентов и поиске предикторов данного поражения.

При анализе публикаций в настоящее время одной из основных проблем является отсутствие единой терминологии как среди онкологов, так и среди эндокринологов. Например, «гипофизит», «гипопитуитаризм», «пангипопитуитаризм», «гипофизарное расстройство», «гипотиреоз», «снижение или повышение ТТГ», «гипертиреоз» и «тиреотоксикоз», «гипокортицизм», «надпочечниковая недостаточность», «аутоиммунный адреналит» используются в качестве отдельных терминов.

Также остается открытым для дискуссии вопрос об уместности использования терминов типа «эндокринотоксичность», или же с практической точки зрения проще и понятнее использовать такие устоявшиеся в эндокринологии клише, как «деструктивный тиреоидит», первичная или вторичная «надпочечниковая недостаточность», «гипопитуитаризм», «сахарный диабет 1-го типа», «инсулинонезависимый сахарный диабет».

С одной стороны, данная терминология позволяет легко оценить клинические особенности и тактику лечения пациентов с эндокринопатиями. С другой стороны, патологическое развитие иммуноопосредованных повреждений желез внутренней секреции у онкологических пациентов, получающих терапию анти-CTLA4- и анти-PD-1/PD-L1-антителами, не является точной копией патогенеза аналогичных заболеваний у обычных пациентов в общеэндокринологической практике. И наверное, поиск отличий будет предметом фундаментальных исследований в ближайшие годы. Например, у обычных пациентов деструктивный тиреоидит – это самолимитирующее заболевание с исходом в эутиреоз, тогда как при иммунотерапии эти пациенты чаще требуют длительной заместительной гормональной терапии. Также неоднозначной представляется ситуация с развитием надпочечниковой недостаточности, так как при иммунотерапии в ряде случаев происходит одновременное повреждение и гипофиза, и надпочечников, что не позволяет четко дифференцировать преобладающий уровень поражения.

Ситуация с определением типа сахарного диабета также является предметом дальнейшего исследования и обоснования. Уместно ли использовать разделение сахарного диабета, возникающего вследствие иммунотерапии, на инсулинозависимый и инсулинонезависимый? Сколько механизмов вовлечено в нарушение гомеостаза глюкозы при использовании разных типов иммунотерапии? Если стремительное развитие жизнеугрожающей гипергликемии с нулевым уровнем С-пептида и кетозом можно смело назвать сахарным диабетом 1-го типа (с учетом механизма развития), то состояние пациентов с умеренной гипергликемией в диапазоне 8–11 ммоль/л на анти-PD-L1-терапии, которая успешно контролируется метформином, едва ли уместно назвать сахарным диабетом 2-го типа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно утверждать, что иммуноопосредованные эндокринные нарушения являются нечастыми нежелательными явлениями при терапии анти-CTLA4- и анти-PD-1/PD-L1-препаратами. При этом самым частым поражением является тиреоидит, начинающийся с гипертиреоза на фоне деструкции щитовидной железы и переходящий в стойкий гипотиреоз через 1–3 мес.

Наиболее угрожающим, но при этом самым редким осложнением иммунотерапии является гипофизит с развитием надпочечниковой недостаточности. Часто данное осложнение возникает на фоне анти-CTLA4-терапии. Ключевым звеном в успешном лечении таких пациентов является тщательный, регулярный и своевременный лабораторный мониторинг, позволяющий улучшить качество жизни и предупредить развитие жизнеугрожающих состояний.

Поступила / Received 28.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2020
Принята в печать / Accepted 16.06.2020

**Список литературы / References**

1. Horn L., Gettinger S.N., Gordon M.S., Herbst R.S., 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. *Eur J Cancer*. 2018;101:201–209. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.031.
2. Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., de Castro Carpeño J., Pluzanski A. et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1395–1408. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30407-3.
3. Gettinger S., Horn L., Jackman D., Spigel D., Antonia S., Hellmann M. et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1675–1684. doi: 10.1200/JCO.2017.77.0412.
4. Fogt S., Shustova M., Demidov L.V., Moiseyenko V., Tjulandin S., Semiglazova T. et al. Phase II trial (BCD-100-2/MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor (BCD-100) in patients with advanced melanoma.. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):9549. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9549.
5. Vaishampayan U., Schöffski P., Ravaud A., Borel C., Peguero J., Chaves J. et al. Avelumab monotherapy as first-line or second-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: phase Ib results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):275. doi: 10.1186/s40425-019-0746-2.
6. Tan M.H., Iyengar R., Mizokami-Stout K., Yentz S., MacEachern M.P., Shen L.Y. et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:1. doi: 10.1186/s40842-018-0073-4.
7. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
8. Weber J., Mandala M., del Vecchio M., Gogas H.J., Arance A.M., Cowey C.L. et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824–1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
9. Garon E.B., Hellmann M.D., Rizvi N.A., Carcereny E., Leighl N.B., Ahn M.J. et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(28):2518–2527. doi: 10.1200/JCO.19.00934.
10. Hellmann M.D., Ciuleanu T.-E., Pluzanski A., Lee J.S., Otterson G.A., Audigier-Valette C. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
11. Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Cho B.C., Turna H.Z. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819–1830. doi: doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
12. Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288–2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
13. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R. et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919–1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
14. Morganstein D.L., Lai Z., Spain L., Diem S., Levine D., Mace C. et al. Thyroid abnormalities following the use of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 and programmed death receptor protein-1 inhibitors in the treatment of melanoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(4):614–620. doi: 10.1111/cen.13297.
15. Robert C., Joshua A.M., Kefford R., Joseph R.W., Wolchok J.D., Hodi F.S. et al. Association of immune-related thyroid disorders with pembrolizumab (pembro, MK-3475) in patients (pts) with advanced melanoma treated in KEYNOTE-001. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15):9050. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9050.
16. McMillen B., Dhillon M.S., Yong-Yow S. A rare case of thyroid storm. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:10.1136/bcr-214603. doi: 10.1136/bcr-2016-214603.
17. Win M.A., Thein K.Z., Qdaisat A., Yeung S.J. Acute symptomatic hypocalcemia from immune checkpoint therapy-induced hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med*. 2017;35(7):1039.e5–1039.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.048.
18. Trinh B., Sanchez G.O., Herzig P., Läubli H. Inflammation-induced hypoparathyroidism triggered by combination immune checkpoint blockade for melanoma. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):52. doi: 10.1186/s40425-019-0528-x.
19. Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C., Hodi F.S., Min L., Krop I.E., Tolaney S.M. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):173–182. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
20. Paepegaey A.C., Lheure C., Ratour C., Lethielleux G., Clerc J., Bertherat J. et al. Polyendocrinopathy Resulting From Pembrolizumab in a Patient With a Malignant Melanoma. *J Endocr Soc*. 2017;1(6):646–649. doi: 10.1210/js.2017-00170.
21. Dillard T., Yedinak C.G., Alumkal J., Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary*. 2010;13(1):29–38. doi: 10.1007/s11102-009-0193-z.

22. Torino F., Barnabei A., De Vecchis L., Salvatori R., Corsello S.M. Hypophysitis induced by monoclonal antibodies to cytotoxic T lymphocyte antigen 4: challenges from a new cause of a rare disease. *Oncologist*. 2012;17(4):525–535. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0404.
23. Corsello S.M., Barnabei A., Marchetti P., De Vecchis L., Salvatori R., Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1361–1375. doi: 10.1210/jc.2012-4075.
24. Blansfield J.A., Beck K.E., Tran K., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S. et al. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 blockage can induce autoimmune hypophysitis in patients with metastatic melanoma and renal cancer. *J Immunother*. 2005;28(6):593–598. doi: 10.1097/01.cji.0000178913.41256.06.
25. Albarel F., Gaudy C., Castinetti F., Carré T., Morange I., Conte-Devolx B. et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(2):195–204. doi: 10.1530/EJE-14-0845.
26. Min L., Hodi F.S., Giobbie-Hurder A., Ott P.A., Luke J.J., Donahue H. et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: A retrospective cohort study. *Clin Cancer Res*. 2015;21(4):749–755. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2353.
27. Zhao C., Tella S.H., Del Rivero J., Kommalapati A., Ebenuwa I., Gulley J. et al. Anti-PD-L1 Treatment Induced Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):365–369. doi: 10.1210/jc.2017-01905.
28. Barroso-Sousa R., Ott P.A., Hodi F.S., Kaiser U.B., Tolaney S.M., Min L. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management. *Cancer*. 2018;124(6):1111–1121. doi: 10.1002/cncr.31200.
29. Clotman K., Janssens K., Specenier P., Weets I., De Block C.E.M. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3144–3154. doi: 10.1210/jc.2018-00728.
30. Shamy T.A., Aguasvivas M., Serhan M., Fojas M.M. Diabetic Ketoacidosis Triggered by Pembrolizumab in a Patient with Bladder Cancer. *Diabetes*. 2018;67(1):219–LB. doi: 10.2337/db18-219-LB.
31. Maamari J., Yeung S.J., Chaftari P.S. Diabetic ketoacidosis induced by a single dose of pembrolizumab. *Am J Emerg Med*. 2019;37(2):376.e1–376.e2. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.040.

***Информация об авторах:***

**Юдин Денис Иванович,** к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

**Лактионов Константин Константинович,** д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Саранцева Ксения Андреевна,** к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7817-8429; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

**Борисова Ольга Игоревна,** врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6830-0064; e-mail: dr_borisova@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. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; РИНЦ: SPIN: 9846-4360; e-mail: vbreder@yandex.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. 24; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

**Белоярцева Мария Феликсовна,** врач-эндокринолог, 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: 0000-0002-7897-3422; e-mail: mfb1973@gmail.com

**Крутелева Светлана Юрьевна,** аспирантка, 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. 24; ORCID: 0000-0002-4573-8477; e-mail: kruteleva2009@mail.ru

**Джанян Ирина Анатольевна,** 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. 24; ORCID: 0000-0002-6323-511X; e-mail: i-dzhanyan@mail.ru

***Information about the authors:***

**Denis I. Yudin,** Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, 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; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

**Konstantin K. Laktionov,** Dr. of Sci. (Med), Professor, Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 17), Federal State Budgetary Institution "Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Ksenia A. Sarantseva,** Cand. of Sci. (Med), Oncologist, 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; ORCID: 0000-0002-7817-8429; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

**Olga I. Borisova,** Oncologist, 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; ORCID: 0000-0002-6830-0064; e-mail: dr_borisova@mail.ru

**Valeriy V. Breder,** Dr. of Sci. (Med), Lead Researcher, 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; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Elena V. Reutova,** Cand. of Sci. (Med), Senior Researcher, 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; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

**Maria F. Beloyartseva,** Endocrinologist, 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; ORCID: 0000-0002-7897-3422; e-mail: mfb1973@gmail.com

**Svetlana Yu. Kruteleva,** Postgraduate Student, Oncologist, 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; ORCID: 0000-0002-4573-8477; e-mail: kruteleva2009@mail.ru

**Irina A. Dzhanyan,** Oncologist, 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; ORCID: 0000-0002-6323-511X; e-mail: i-dzhanyan@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-27-42



Обзорная статья / Review article

# Абемациклиб как оригинальный представитель циклин-зависимых киназ в лечении люминального HER2-негативного диссеминированного рака молочной железы

**Н.С. Бесова,** ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

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

**Резюме**

Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) – палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб – стали новым стандартом лечения больных гормонорецепторопозитивным HER2-негативным диссеминированным или метастатическим раком молочной железы (ГР + HER2 МРМЖ) вне зависимости от линии терапии, менопаузального статуса и других индивидуальных характеристик. Кратковременное торможение CDK4/6 приводит к обратимой остановке клеточного цикла в фазе G1 с восстановлением фосфорилирования Rb-1 и полного клеточного цикла после прекращения ингибиции. Несмотря на сходный механизм действия, изложенный в статье, препараты обладают индивидуальными характеристиками. Абемациклиб, отличаясь от палбоциклиба и рибоциклиба по химической структуре, обладает более выраженной избирательностью к CDK4, меньшим миелосупрессивным действием, что позволяет принимать его непрерывно, более выраженной липофильностью, активнее взаимодействует с АТФ, вследствие чего может взаимодействовать и с другими киназами. Абемациклиб, единственный из всех ингибиторов CDK4/6, оказался эффективным при рефрактерном ГР + HER2 МРМЖ: объективный эффект (ОЭ) зарегистрирован у 19,7%, контроль заболевания – у 42,4% больных, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,95 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) – 22,32 мес. Комбинация абемациклиба с фулвестрантом во 2-й линии лечения повышает эффективность лечения по сравнению с одной эндокринотерапией (ЭТ): медиану ВБП – с 9,3 до 16,9 мес. ($p < 0,001$), ОЭ – с 16 до 35% ($p < 0,001$) в ITT-популяции, медиану ОВ – с 37,3 до 46,7 мес. ($p = 0,01$) для комбинации абемациклиба с фулвестрантом. Применение абемациклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСАИ) по сравнению с одними ингибиторами ароматазы (АИ) в 1-й линии лечения приводит к увеличению медианы ВБП с 14,76 до 28,18 мес. ($p = 0,000002$) и повышению ОЭ с 37 до 49,7% ($p = 0,005$) в ITT-популяции. Доминирующим побочным эффектом абемациклиба является диарея, регистрируемая в 82–90% случаев, не превышающая 3-й степени тяжести, частота последней не превышает 13%, диарея обратима, купируется антидиарейными препаратами. Комбинация ЭТ с абемациклибом дает возможность повысить эффективность лечения у наиболее прогностически неблагоприятного контингента больных.

**Ключевые слова:** гормонорецепторопозитивный HER2-негативный диссеминированный рак молочной железы, ингибиторы CDR4/6, абемациклиб, эндокринная терапия

**Для цитирования:** Бесова Н.С. Абемациклиб как оригинальный представитель циклин-зависимых киназ в лечении люминального HER2-негативного диссеминированного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;(9):27–42. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-27-42.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Abemaciclib as an original inhibitor of cyclin-dependent kinase for the treatment of luminal HER2-negative disseminated breast cancer

**Natalia S. Besova,** ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

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

**Abstract**

Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors, namely palbociclib, ribociclib and abemaciclib, have become a new standard of treatment of patients with hormone receptor-positive, HER2-negative disseminated or metastatic breast cancer (HR+ HER2- MBC), regardless of the line of therapy, menopause status and other individual characteristics. Short-term CDK4/6 inhibition leads to reversible arrest in the G1 phase of the cell cycle with restoration of Rb-1 phosphorylation and the complete cell cycle after termination of inhibition. The drugs have individual characteristics despite the similar mechanism of action described in the article. Abemaciclib, which differs from palbociclib and ribociclib in chemical structure, shows higher selectivity for CDK4, less myelosuppressive effect, which makes it possible to take it continuously, greater lipophilicity, and interacts more actively with ATP, resulting in its ability to interact with other kinases as well. Abemaciclib, the only one of all CDK4/6 inhibitors, has been proven effective in the treatment of refractory HR+ HER2-MBC: the propor-

© Бесова Н.С., 2020

tion of patients with objective effect (OE) was 19.7%, that with disease control was 42.4%, median progression-free survival (PFS) was 5.95 months, median overall survival (OS) was 22.32 months. Abemaciclib combined with fulvestrant in the second-line therapy increases the effectiveness of treatment compared with endocrinotherapy (ET) alone: median PFS increased to 16.9 months from 9.3 (p < 0.001), OE to 35 from 16% (p < 0.001) in the ITT population, median OS to 46.7 from 37.3 months (p = 0.01) for abemaciclib in combination with fulvestrant. The use of abemaciclib in combination with non-steroidal aromatase inhibitors (NSAIs) compared with aromatase inhibitors (AI) alone in the first-line therapy demonstrated increased median PFS from 14.76 to 28.18 months (p = 0.000002) and increased OE (from 37 to 49.7% (p = 0.005) in the ITT population. Diarrhea is the common adverse event of abemaciclib, which develops in 82–90% of patients. It does not exceed severity level 3, the frequency of the latter does not exceed 13%, diarrhea is reversible, and can be stopped by using antidiarrheal drugs. ET in combination with abemaciclib makes it possible to improve the effectiveness of treatment in the most prognostically unfavourable patient population.

**Keywords:** hormone receptor-positive HER2-negative disseminated breast cancer, CDR4/6 inhibitors, abemaciclib, endocrine therapy

**For citation:** Besova N.S. Abemaciclib as an original inhibitor of cyclin-dependent kinase for the treatment of luminal HER2-negative disseminated breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):27–42. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-27-42.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных проблем лечения пациенток гормонорецепторопозитивным HER2-негативным диссеминированным или метастатическим раком молочной железы (ГР + HER2 МРМЖ) является наличие первичной или вторичной резистентности опухолевого процесса к эндокринной терапии (ЭТ). В последние годы в решении этой проблемы достигнуты явные успехи. Лекарственное воздействие на другие молекулярные пути может предупреждать и отдалять развитие резистентности к эндокринной терапии [1].

Так, комбинация стероидного ингибитора ароматазы Экземестана с ингибитором mTOR Эверолимусом повышает эффективность ЭТ, но сопровождается широким спектром побочных эффектов (ПЭ) лечения [2, 3].

Препараты нового класса – ингибиторы циклин-зависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) – также отдаляют и нивелируют резистентность к ЭТ, но обладают вполне переносимыми побочными эффектами [4].

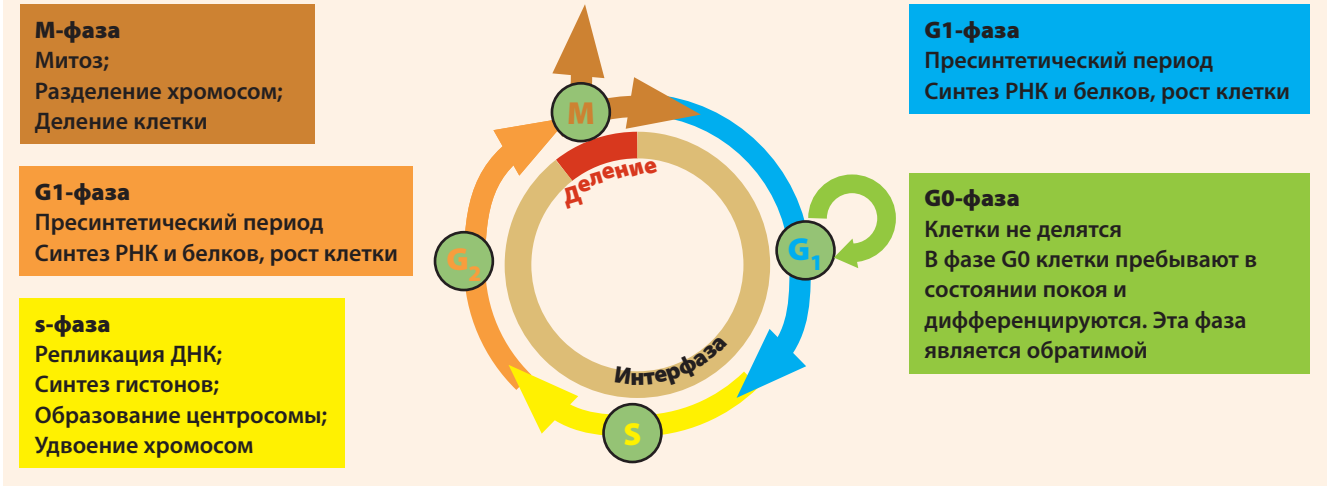
## КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ И РОЛЬ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ

Характерным свойством злокачественных опухолей является способность к постоянной пролиферации [5] (*рис. 1*).

Процессом, регулирующим пролиферацию, является клеточный цикл. Клеточный цикл – жизненный цикл клетки от деления до следующего деления или смерти – имеет четыре функциональные фазы: S-фаза, фаза синтеза, во время которой происходит репликация ДНК клетки; фаза G2 (между фазами S и M), постсинтетическая, премитотическая, во время которой происходит подготовка клетки к делению; M-фаза, фаза митоза, во время которой осуществляется деление клетки с образованием двух дочерних клеток; и фаза G1, пресинтетическая или постмитотическая, следующая после митоза перед фазой S, во время которой клетки коммитируют и готовятся к следующему циклу репликации [6].

В среднем продолжительность клеточного цикла в культуре клеток человека составляет 24 ч. Фаза G1, для

● ***Рисунок 1.*** Фазы клеточного цикла
● ***Figure 1.*** Cell cycle phases



которой характерен высокий уровень синтеза белков, длится 8–12 ч (хотя некоторые клетки делятся очень медленно, оставаясь в G1-фазе многие дни и даже годы); фаза S, во время которой осуществляется синтез ДНК, длится 6–8 ч; фаза G2, характеризующаяся уменьшенным синтезом белков, – 2–4 ч; фаза M (синтез РНК отсутствует) – 1 ч [7].

Нормальные клетки, культивированные in vivo, помимо состояния пролиферации, имеют альтернативный способ существования – состояние покоя и переходят из одного состояния в другое при изменениях в среде культивирования. Клетки, которые вышли из митотического цикла на неопределенное время, сохраняя жизнеспособность и пролиферативный потенциал, называют покоящимися клетками [8], а состояние пролиферативного покоя – фазой G0.

Переход клеток в состояние покоя становится возможным благодаря функционированию набора высокоспецифических белков – регуляторов клеточного цикла и кодирующих их генов. При участии этих белков клетки могут прекращать пролиферацию в неблагоприятных условиях окружающей среды, при повреждении ДНК или появлении грубых ошибок ее репликации. Такие паузы (точки рестрикции, сверочные или контрольные точки) используются клетками для репарации возникших повреждений. При некоторых внешних условиях клеточный цикл может приостановиться в точках рестрикции [9, pp. 1–15], т.е. точках завершения необходимости стимуляции, сверочных точках, в которых происходит проверка готовности клетки к делению (в фазе G2) или синтезу ДНК (в конце фазы G1).

Точка рестрикции в конце фазы G1, описанная как точка, в которой клеточная пролиферация становится независимой от митогенных и ростовых факторов [7], является критическим пунктом клеточного цикла. Именно здесь клетка «принимает решение» переходить в фазу S или углубиться в состояние покоя G0. В клетках, находящихся в G0-фазе, отсутствуют белки, разрешающие проход через точку рестрикции и позволяющие вступать в S-фазу. Клетки, израсходовавшие свой пролиферативный потенциал, останавливаются в G1 из-за утраты способности переходить точку рестрикции. Малигнизированные клетки, как правило, утрачивают рестрикционный контроль пролиферации, что является их фундаментальным отличием от нормальных клеток [7].

Нормальное функционирование в этой фазе является необходимым для поддержания контроля клеточной пролиферации [10, 11].

Специфические регуляторные белки, контролирующие переход пролиферирующих клеток из одной фазы клеточного цикла в другую, являются как положительными, так и отрицательными регуляторами клеточного цикла.

К положительным регуляторам относятся комплексы, образуемые циклинами (в первую очередь циклинами класса D) и циклин-зависимыми киназами (CDK), синтезируемыми на определенных стадиях клеточного цикла, а также транскрипционные факторы семейства E2F.

К отрицательным регуляторам относятся супрессоры опухолей белки p53, pRb (белки, выделенные из ретинобластомы, сходные по структуре с последним белок p107, известный также как RBL1, и p130, известный также как RBL2, ингибиторы циклин-зависимых киназ, такие как ингибитор CDK4 белки семейства INK4 (p15, p16, p18, p19) и белки CIP/KIP семейства p21 (p21, p27 и p57) [12].

Поскольку белки семейства p21 были описаны несколькими группами исследователей независимо друг от друга, до сих пор используются их альтернативные названия. Так, белок p21 известен также под именами WAF1 (wild-type p53 activated fragment 1), CIP1 (CDK2 interacting protein 1), SDI1 (senescent derived inhibitor 1) и mda-6 (melanoma differentiation associated gene). Синонимами p27 и p57 являются соответственно KIP1 (kinase inhibiting proteins 1) и KIP2 (kinase inhibiting proteins 2). Все эти белки обладают широкой специфичностью действия и могут ингибировать различные CDK.

Белки Ink4 обладают достаточно узкой специфичностью: связывая CDK4 и CDK6, они препятствуют образованию их комплексов с циклинами D [13, 14].

Белки p15 и p16 идентифицированы как супрессоры опухолевого роста, и их синтез регулируется белком pRb. Все четыре белка блокируют активацию CDK4 и CDK6, либо ослабляя их взаимодействие с циклинами, либо вытесняя их из комплекса.

Хотя белки p16 и p27 обладают способностью ингибировать активность CDK4 и CDK6, первый имеет большее сродство к этим протеинкиназам. Если концентрация p16 повышается до уровня, при котором он полностью подавляет активность киназ CDK4/6, белок p27 становится основным ингибитором киназы CDK2.

Ассоциированный с ретинобластомой (Rb) протеин-1 (Rb-1) контролирует переход клетки из фазы G1 в S-фазу в качестве опухолевого супрессора [15].

Будучи первым идентифицированным опухолевым супрессором, этот белок является ключевым негативным регулятором клеточного цикла, поскольку предупреждает преждевременное деление клетки, связывая и подавляя активность семейства транскрипционных факторов E2F, что ингибирует G1/S переход [15, 16].

Белок Rb не имеет самостоятельной каталитической активности и выполняет функцию по контролю клеточного цикла через мультипротеинные комплексы. Для продолжения клеточного цикла необходима инактивация Rb-1 путем гиперфосфорилирования [17].

Факторы E2F регулируют транскрипцию генов, экспрессия которых максимальна во время G1/S-перехода, функционируют координированно с другими важными регуляторами клеточного цикла. Уровень и активность этих факторов, по существу, отражают интегральный ответ клетки на совокупность принятых ею сигналов пролиферации и дифференцировки.

Правильное функционирование циклин-киназных комплексов, фосфорилирующих белок pRb в строго определенных фазах, играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла.

Функционирование клетки в фазе G1 контролирует ретинобластомный путь: CDK4/6-циклин D1-Rb-p16$^{ink4a}$. Система, положительно регулирующая вход в S-фазу, включает гете-

родимер E2F-1/DP-1, где E2F-1 – фактор транскрипции и активирующие его циклин-киназные комплексы. Другая система тормозит вход в S-фазу. Она представлена опухолевыми супрессорами p53 и pRb, которые подавляют активность гетеродимеров E2F-1/DP-1. Нормальная пролиферация клеток зависит от точного баланса между этими системами, соотношение между которыми может изменяться, приводя к изменению скорости пролиферации клеток [6].

Циклин-зависимые киназы (CDKs), включающие CDK1, CDK2, CDK4 и CDK6, являются ключевыми ферментами, регулирующими и контролирующими переход клетки из одной фазы клеточного цикла в другую [14, 18–21].

Циклин-зависимые киназы (CDK) – это семейство АТФ-зависимых протеинкиназ, схожих между собой по структуре и функции. Циклин является регуляторной субъединицей, CDK – каталитической субъединицей.

У каждого циклина имеется гомологичный участок для связывания с CDK: циклин D – CDK4 (G0/G1); циклин E – CDK2 (G1/S); циклин A – CDK2 (S); циклин B1 – CDK1 (G2/M).

Циклин-зависимая киназа 1 регулирует переход клетки из фазы G2 в M, CDK2 – прохождение через S-фазу, CDK4 и CDK6 – переход клетки из фазы G1 в фазу S [22].

Циклин-зависимая киназа 6 особенно важна в промотировании пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников [23–25].

Контроль над вступлением в клеточный цикл во многом детерминирован CDK4 и CDK6 (*рис. 2*) [26, 27].

После получения экстрацеллюлярного пролиферативного сигнала, сгенерированного пептидными факторами роста (через RAS, MAPK, mTOR-пути), интерлейкинами, гормонами (через ядерные рецепторы) и др., клетка, находящаяся в фазе G0 или ранней G1, начинает свое прохождение через клеточный цикл.

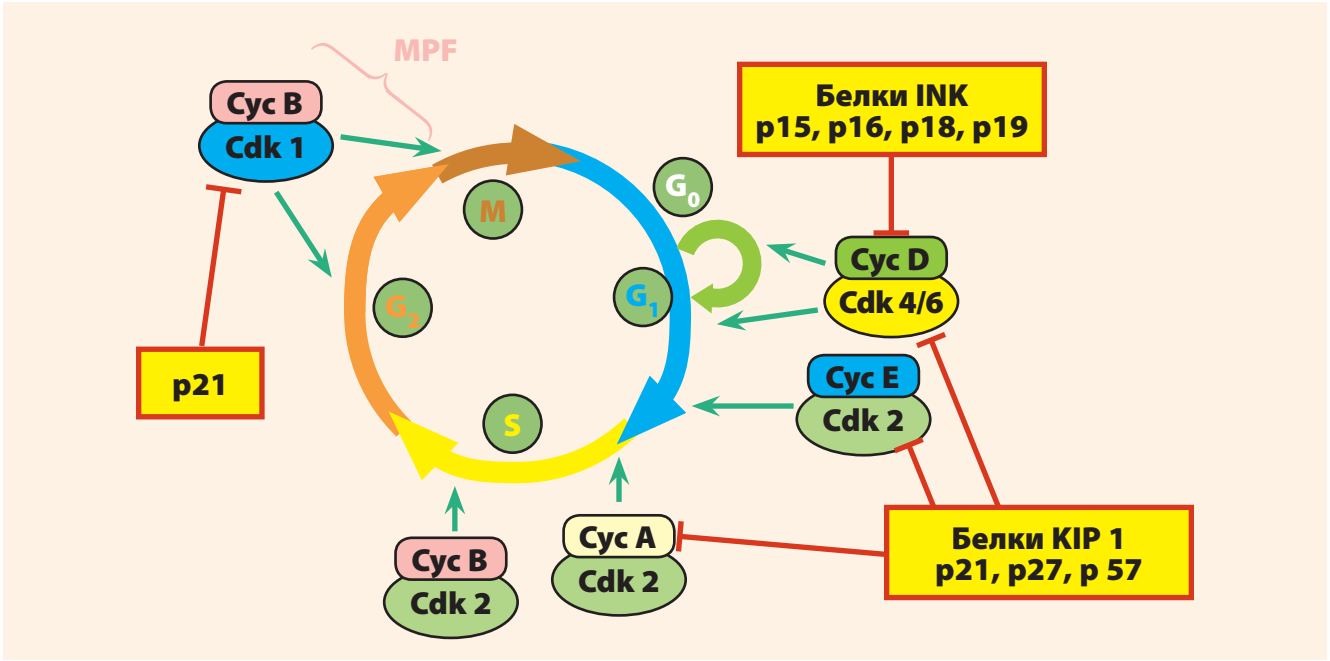
В начале фазы G1, наиболее благоприятном периоде для пролиферации, через транскрипционные и посттранскрипционные механизмы активируются вторичные посредники, что ведет к активации генов, кодирующих циклины [14, 26, 28–30].

В результате индукции экспрессии генов циклинов D и E происходит увеличение их внутриклеточной концентрации. Циклины D1, D2 и D3 образуют гетеродимерные комплексы с каталитическими субъединицами CDK4 или CDK6, кроме того, циклины D2 и D3 объединяются с CDK2 [31, 32].

Активация CDK2/4/6 приводит к фосфорилированию белка RB (продукта гена ретинобластомы pRb) и ассоциированных с ним белков p107 и p130. В начале фазы G1 белок pRb фосфорилирован слабо, что позволяет ему находиться в комплексе с фактором транскрипции E2F, стимулирующим экспрессию генов, необходимых для прохождения через данную фазу и продолжения клеточного цикла, и блокировать его активность [31, 32].

Концентрация D-циклинов возрастает на протяжении фазы G1 клеточного цикла и достигает максимума значений непосредственно перед началом S-фазы, после чего начинает уменьшаться. Однако в это время pRb еще фосфорилирован неполностью, и транскрипционный фактор E2F остается в комплексе в неактивном состоянии. Фосфорилирование pRb завершается под действием CDK2, активированной циклином E. Внутриклеточная концентрация последнего становится максимальной в момент перехода клеточного цикла от фазы G1 к S-фазе. Таким образом, комплекс «циклин E –CDK2» как бы принимает эстафету от комплексов циклина D с CDK4 и CDK6 и завершает фосфорилирование pRb, вследствие чего полностью освобождается активный фактор транскрипции E2F и начинается синтез ДНК, т. е. клетка вступает в S-фазу клеточного цикла.

● ***Рисунок 2.*** Ингибирование циклин-зависимых киназ
● ***Figure 2.*** Inhibition of cyclin-dependent kinases



Фосфорилирование Rb CDK4/6 приводит также к транскрипции генов, участвующих в процессах, независимых от клеточного цикла, включая сигнальную трансдукцию, транскрипционный контроль восстановления ДНК и мРНК процессинг [33].

CDK4/6, как показано в настоящее время, фосфорилируют и другие протеины, включая FOXM1 и E2F1 [34, 35], которые модулируют дополнительные клеточные процессы, независимые от клеточного цикла [6]. Значение Rb пути в контроле клеточной пролиферации возрастает еще больше, если принять во внимание частоту его дисрегуляции при злокачественных опухолях человека. Результатом аберрантной экспрессии циклинов D-типа является активация CDK4/6, позволяющая клеткам неограниченно пролиферировать. Повышенная экспрессия циклина D1 выявлена при многих солидных опухолях молочной железы, области головы и шеи, предстательной железы [36].

Амплификация или повышенная экспрессия CDK4 обнаружена и при других злокачественных опухолях, включая саркомы мягких тканей, глиобластому, меланому [37–40], при ряде опухолей найдена также повышенная экспрессия CDK6 [41], функциональная инактивация p16/ink4a и Rb, действующих как опухолевые супрессоры [42, 43].

Селективное ингибирование CDK4/6 представляется эффективным направлением, особенно в терапии метастатического рака молочной железы (МРМЖ) с положительным статусом гормональных рецепторов (ГР+), при котором этот подход изменил парадигму лечения. Кратковременное торможение CDK4/6 приводит к обратимой остановке клеточного цикла в фазе G1 с восстановлением фосфорилирования Rb-1 и полного клеточного цикла после прекращения ингибиции [6, 1].

Большинство ГР+ и HER2-позитивных РМЖ поддерживают функционирование Rb и потенциально чувствительны к ингибиторам CDK4/6 [44–47]. Амплификация циклина D1 при РМЖ встречается приблизительно в 15%, особенно при ГР + РМЖ [48], отмечается также потеря белков в семействах INK4 и Cip/Kip, амплификация CDK4 и CDK6 [25, 49]. В частности, при ГР + РМЖ показано, что эстрогены повышают скорость перехода клеток из фазы G1 в фазу S, где эстрогеновым эффектором является комплекс циклин D1-CDK4/6–Rb [50–52]. Связывание эстрогена с рецептором эстрогена альфа стимулирует транскрипцию циклина D1 с последующей активацией CDK4/6 и фосфорилированием Rb, что приводит к продолжению клеточного цикла [53–55]. Клеточная пролиферация, индуцированная через рецепторы HER2, также осуществляется по пути CDK4/ 6–Rb, выключение циклина D у мышей делало их невосприимчивыми к опухолям, индуцированным онкогеном neu [56].

В настоящее время для лечения ГР + HER2-негативного (HER2-) МРМЖ в комбинации с эндокринной терапией как в первой, так и во второй линиях лечения зарегистрировано три ингибитора CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Несмотря на принадлежность к одной группе, препараты обладают индивидуальными характеристиками, которые необходимо учитывать в клинической практике.

## АБЕМАЦИКЛИБ: ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Абемациклиб (Верзенио, LY2834219; Eli Lilly) – ингибитор CDK4/6 с мощной активностью в отношении CDK4 и CDK6 при более выраженной, чем у палбоциклиба или рибоциклиба, избирательности к CDK4 [6]. Структурным основанием абемациклиба служит 2-анилино2,4-пиримидин-[5-бензимидазол], что отличает его от палбоциклиба и рибоциклиба, основанием для молекулы которых служит пиридо[2,3-d]пиримидин-7-один [6]. По сравнению с остальными ингибиторами CDK4/6 абемациклиб обладает более выраженной липофильностью, активнее взаимодействует с АТФ, что позволяет ему в концентрациях менее 100 нМ взаимодействовать и с другими киназами, в том числе CDK9, DYRK1B, HIPK2, PIM и CaMK2δ [57]. В отличие от палбоциклиба и рибоциклиба, требующих перерыва в применении для восстановления гематологических показателей, абемациклиб в меньшей степени подавляет лейкопоэз, что позволяет принимать его непрерывно в дозе 150 мг два раза в сутки в составе комбинированной терапии и в дозе 200 мг два раза в сутки в режиме монотерапии.

Антипролиферативная активность абемациклиба показана на многих опухолевых моделях. In vitro в Rb-положительных клетках абемациклиб подавлял фосфорилирование Rb, вызываемое CDK4 и CDK6, и индуцировал остановку клеточного цикла [6]. Пероральное введение абемациклиба мышам с перевиваемыми опухолями приводило к ингибиции фосфорилирования Rb, подавлению Rb-E2F-регулируемых белков с последующей остановкой клеточного цикла в течение 24 ч после однократного введения. При непрерывном применении до 56 сут абемациклиба у мышей переносимость его была хорошей [58].

Согласно результатам клинического испытания I фазы фармакокинетическая экспозиция абемациклиба повышалась после первой дозы в диапазоне от 50 до 275 мг. Абемациклиб абсорбировался с медианой $T_{max}$ 4–6 ч, среднее время полувыведения составило 17,4–38,1 ч, изменения в элиминации не зависели от дозы. Средняя $C_{max}$ в фазе стабилизации составила 249 и 298 нг/мл для доз 150 и 200 мг два раза в сутки соответственно. Интересно отметить, что концентрации абемациклиба в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у 10 пациентов на 15-й день лечения варьировали от 2,2 до 14,7 нмоль/л аналогично концентрациям несвязанного вещества в плазме, что дает основания предполагать наличие потенциальной эффективности абемациклиба в отношении опухолей центральной нервной системы (ЦНС). Для более длительного подавления CDK был выбран режим применения два раза в сутки. Степень подавления для доз 150 мг два раза в сутки и 200 мг два раза в сутки была сопоставимой. Несмотря на непрерывное применение, наблюдалась приемлемая частота нейтропении 3-й (9%) и 4-й (1%) степени; частота фебрильной нейтропении оказалась очень низкой и отмечена всего в одном случае. На основании полученных данных в качестве МПД для

применения в режиме монотерапии была определена доза 200 мг два раза в сутки [59].

Абемациклиб преимущественно метаболизируется в печени под действием CYP3A4. В связи с этим не рекомендуется применять абемациклиб одновременно с мощными индукторами и ингибиторами CYP3A4 [60].

Прием абемациклиба с пищей, богатой жирами, или натощак не оказывал клинически значимого влияния на общую экспозицию препарата. В этой связи абемациклиб можно принимать независимо от еды [61].

## АБЕМАЦИКЛИБ. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ГР + HER2 МРМЖ

### Монотерапия при эндокринно-химиорефрактерном раке молочной железы

Абемациклиб является единственным ингибитором CDK4/6, проявившим активность в режиме монотерапии. В исследование II фазы MONARCH-1 были включены 132 пациентки с рефрактерным ГР+/HER2 МРМЖ с прогрессированием заболевания после предшествующей ЭТ и получившие не менее двух линий паллиативной химиотерапии, 1–2 из которых проводились по поводу метастатической стадии заболевания и по крайней мере 1 режим включал таксаны. Абемациклиб применяли в дозе 200 мг два раза в сутки ежедневно непрерывно до прогрессирования заболевания и/или неприемлемой токсичности. В этой группе пациентов, получивших ранее интенсивную терапию, отмечена существенная активность препарата: ОЭ составил 19,7% (95% ДИ 13,3–27,5), частота контроля заболевания – 42,4%, медиана ВБП достигала 5,95 мес., медиана ОВ – 22,32 мес. [62].

Применение же палбоциклиба у аналогичной категории пациентов позволило добиться ОЭ в 5% случаев при Rb-положительном РМЖ [63] и в 7% случаев при ГР+/HER2 МРМЖ [64].

### Вторая линия лечения

Рандомизированное исследование III фазы MONARCH-2 по сравнению эффективности фулвестранта с абемациклибом или плацебо включало женщин ГР+/HER2 МРМЖ с прогрессированием заболевания на фоне первой линии или в первые 12 мес. после окончания (нео)адъювантной (60% популяции) ЭТ по поводу метастатического заболевания. Менопаузальный статус мог быть любым, но женщинам в пре- или перименопаузе назначали агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. В начале исследования абемациклиб назначали в дозе 200 мг два раза в сутки, но после анализа данных по безопасности доза была снижена до 150 мг два раза в сутки. Применение абемациклиба приводило к увеличению медианы ВБП (главного целевого параметра сравнения) с 9,3 до 16,4 мес. (HR 0,553; 0,449–0,681; p < 0,001) (*рис. 3*) и повышению ОЭ (с 16 до 35%; p < 0,001) в ITT-популяции. Преимущество сохранялось во всех исследованных подгруппах пациентов (*рис. 4*) [65].

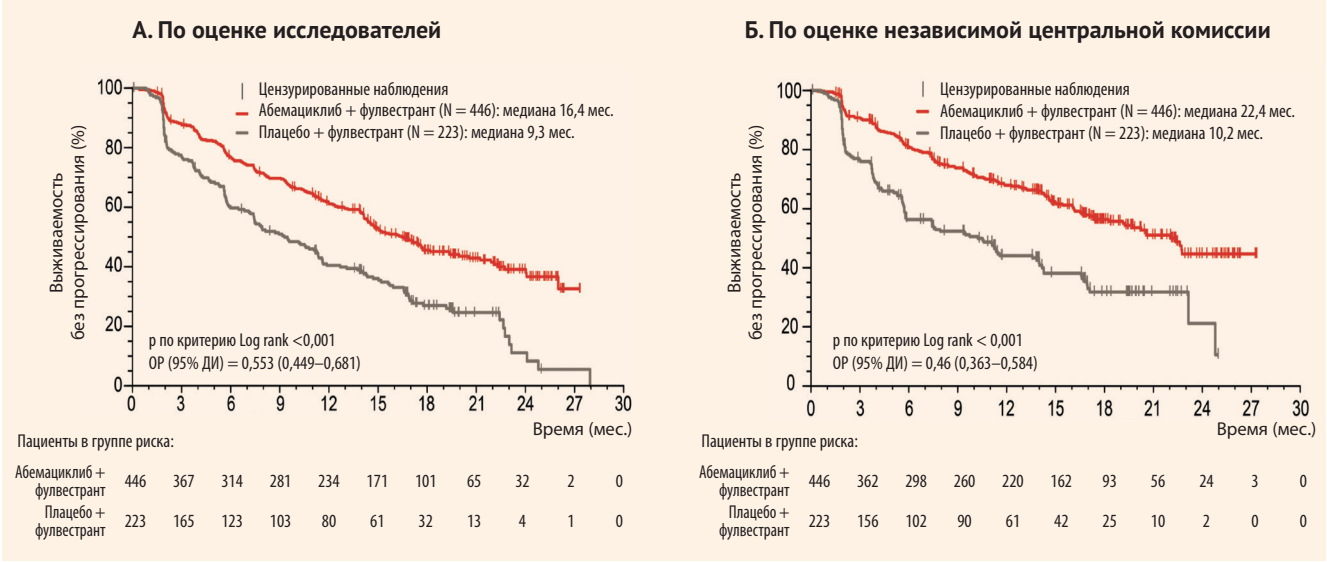
Обновленные в 2019 г. результаты исследования подтвердили значимое улучшение ВБП при добавлении к фулвестранту абемациклиба (HR, 0,536; 95% ДИ, 0,445–0,645): медианы ВБП составили 16,9 и 9,3 мес., 3-годичная ВБП – 29,9 и 10,1% для комбинации абемациклиба с фулвестрантом и монотерапии фулвестрантом соответственно (*рис. 5*) [66].

Промежуточный анализ общей выживаемости, выполненный 20.06.2019 при медиане наблюдения в 47,7 мес., также показал, что добавление абемациклиба к фулвестранту статистически значимо (HR 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945; p = 0,01) улучшает общую выживаемость больных (*рис. 6*) с увеличением медианы на 9,4 мес.: с 37,3 мес. для фулвестранта до 46,7 мес. для комбинации абемациклиба с фулвестрантом [66].

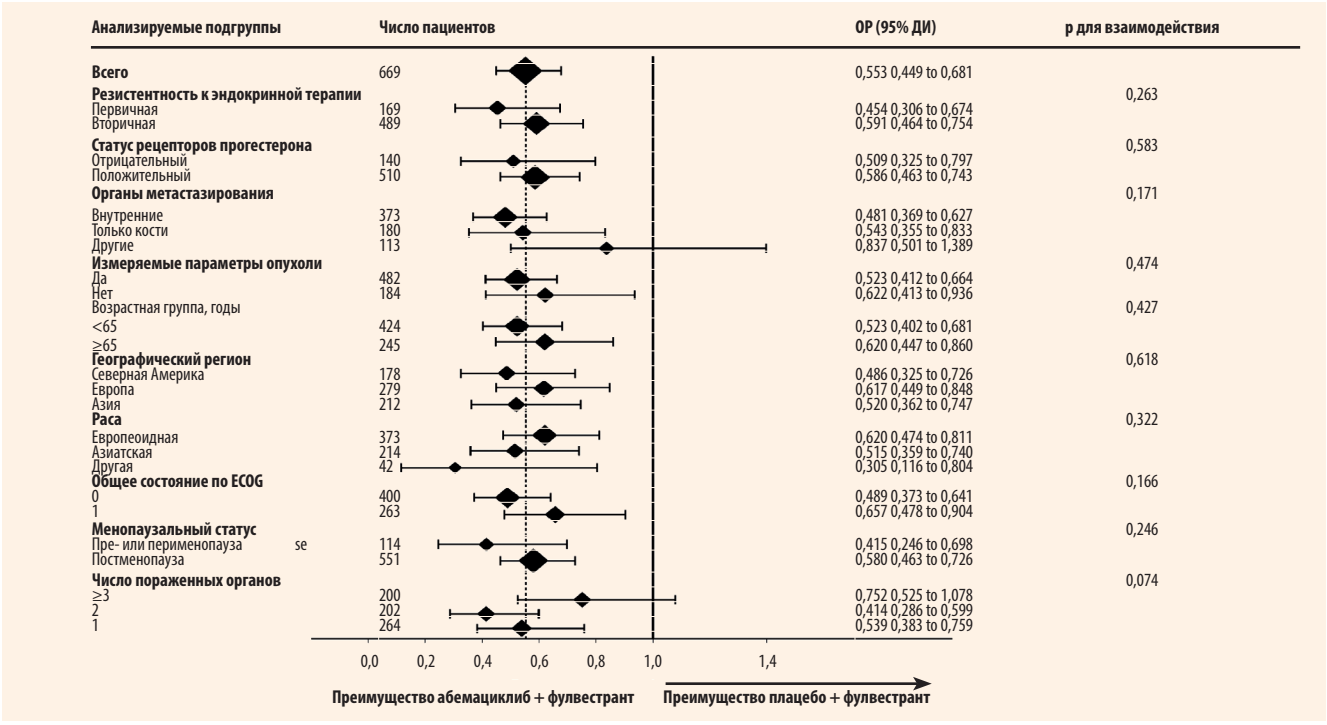
### Первая линия лечения

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы MONARCH-3 была оценена эффективность и токсичность абемациклиба в дозе 150 мг два раза

● ***Рисунок 3.*** MONARCH-2. Выживаемость без прогрессирования
● ***Figure 3.*** MONARCH-2. Progression-free survival

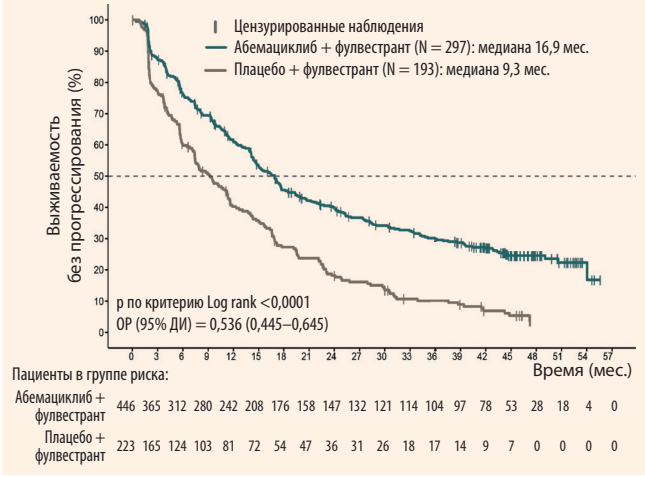


● ***Рисунок 4.*** MONARCH-2. Выживаемость без прогрессирования: подгрупповой анализ
● ***Figure 4.*** MONARCH-2. Progression-free survival: subgroup analysis

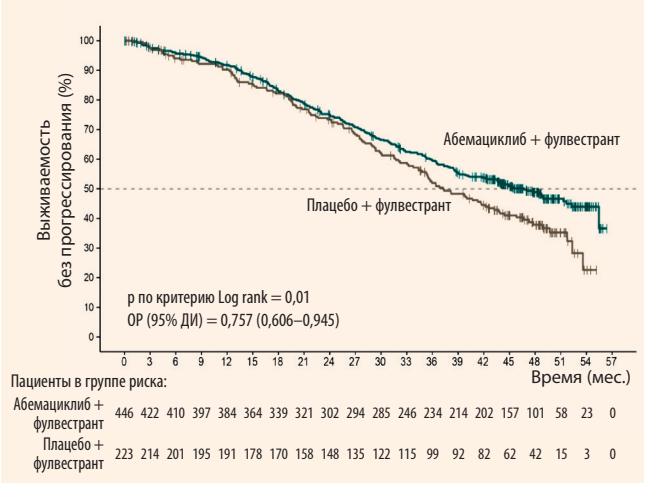



в сутки в комбинации с летрозолом или анастрозолом у постменопаузальных женщин ГР+/HER2 МРМЖ в 1-й линии лечения. В случае проведения адъювантной ЭТ разрешалось включение в протокол при условии, что интервал без признаков заболевания составлял более 12 мес. после окончания адъювантной ЭТ. Главным целевым параметром сравнения эффективности лечения была ВБП, дополнительные параметры включали ОВ, ОЭ, токсичность. Применение абемациклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы (НСАИ) по сравнению с одними ингибиторами ароматазы (АИ) приводило к увеличению медианы ВБП

● ***Рисунок 5.*** MONARCH-2. Выживаемость без прогрессирования: обновленные данные
● ***Figure 5.*** MONARCH-2. Progression-free survival: updated data




● ***Рисунок 6.*** MONARCH-2. Общая выживаемость
● ***Figure 6.*** MONARCH-2. Overall survival

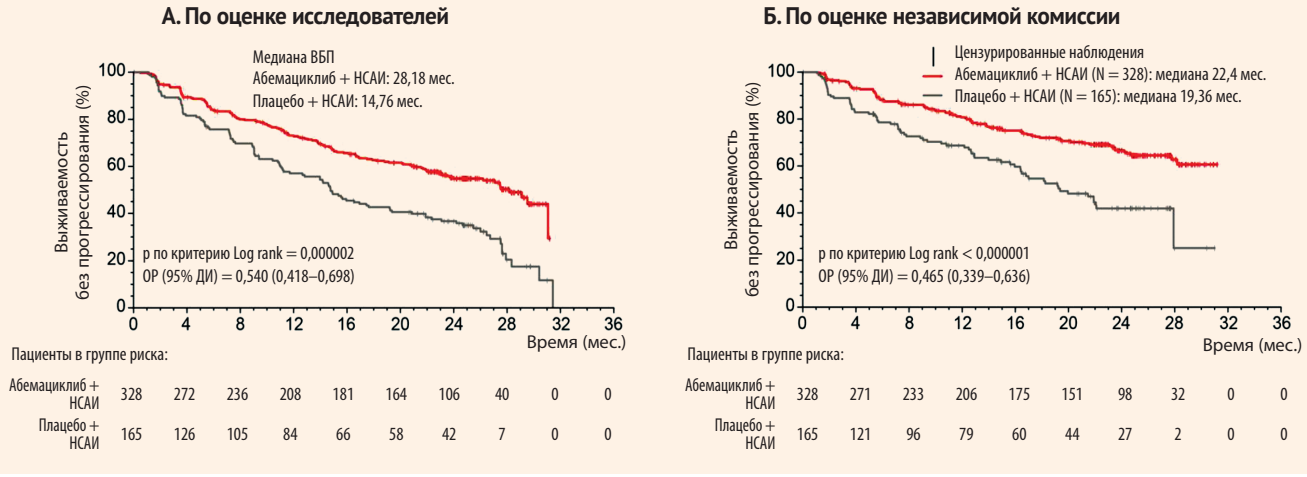



(по данным исследователей: 28,18 мес. и 14,76 мес.; HR (95% ДИ): 0,540; 0,418–0,698; p = 0,000002; по данным независимой комиссии: не достигнута и 14,7 мес.; HR 0,54; 0,41–0,72; p = 0,000021) (*рис. 7*) и повышению ОЭ (49,7 против 37%; p = 0,005) в ITT-популяции [67].

Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество в выживаемости без прогрессирования комбинации абемациклиба с НСАИ по сравнению с одними только НСАИ во всех анализируемых подгруппах (*рис. 8*).

Полученные результаты были сопоставимыми с результатами исследований III фазы по оценке палбоциклиба и рибоциклиба в 1-й линии лечения (PALOMA-2, MONALEESA-2) [68, 69].

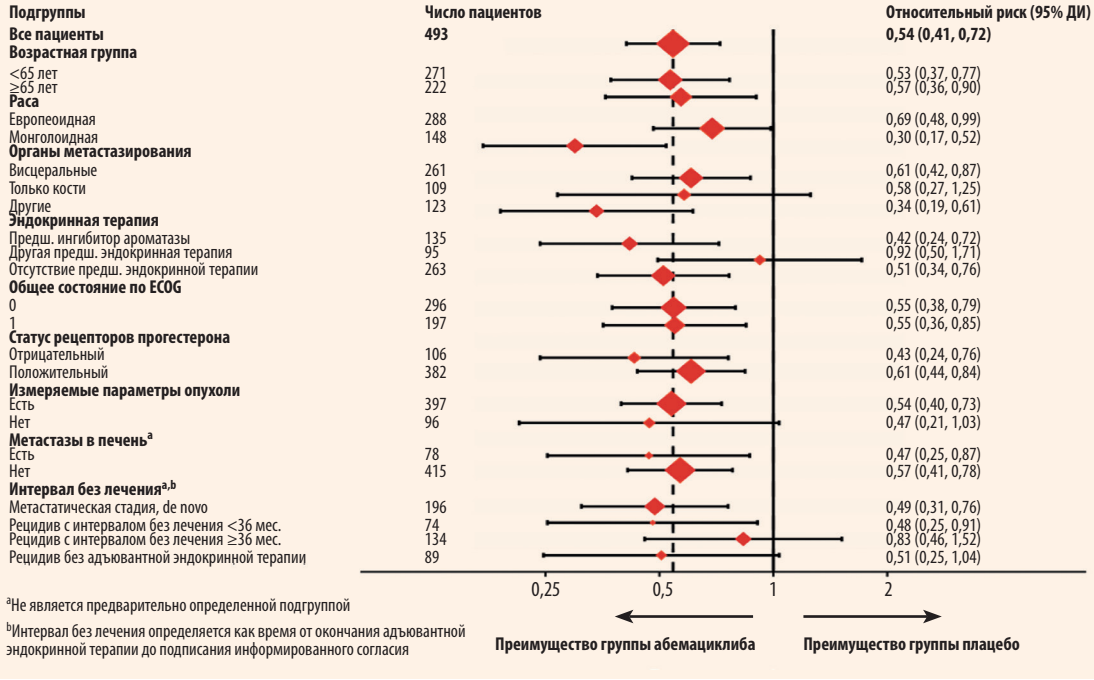
● ***Рисунок 7.*** MONARCH-3. Выживаемость без прогрессирования
● ***Figure 7.*** MONARCH-3. Progression-free survival




### Эффективность абемациклиба у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами

Для индентификации значимых прогностических факторов результаты эффективности лечения (ВБП и ОЭ, полученные у пациентов с измеряемыми проявлениями заболевания в исследованиях MONARCH-2 и MONARCH-3) были проанализированы в различных подгруппах больных [68]. Результаты анализа подтвердили прогностическую значимость таких факторов, как наличие метастазов только в кости, наличие метастазов в печень, степень злокачественности опухоли, статус рецепторов прогестерона, функциональный статус пациента, длительность интервала без лечения после окончания ЭТ и интервал времени с момента диагностики болезни до выявления прогрессирования. Прогноз был достоверно хуже при наличии метастазов в печени, отрицательном статусе рецепторов прогестерона, высокой степени злокачественности опухоли, интервале без лечения после окончания ЭТ менее 36 мес. Добавление абемациклиба к ЭТ сопровождалось значительным улучшением результатов лечения (ВБП и ОЭ) во всех прогностически неблагоприятных подгруппах больных (*табл. 1* и *2*); в то же время при наличии определенных факторов благоприятного прогноза, таких как интервал без лечения после окончания ЭТ ⩾ 36 мес., метастазирование только в кости, на одной только ЭТ медиана ВБП превышала 20 мес. [70].

● ***Рисунок 8.*** MONARCH-3. Выживаемость без прогрессирования: подгрупповой анализ
● ***Figure 8.*** MONARCH-3. Progression-free survival: subgroup analysis




[a]Не является предварительно определенной подгруппой

[b]Интервал без лечения определяется как время от окончания адъювантной эндокринной терапии до подписания информированного согласия

Таким образом, комбинация абемациклиба с ЭТ по сравнению с одной только ЭТ значимо повышает эффективность лечения пациентов с неблагоприятным течением заболевания и высоким риском быстрого прогрессирования болезни как в 1-й, так и во 2-й линиях лечения.

В сентябре 2017 г. абемациклиб был зарегистрирован FDA для применения в режиме монотерапии или в комбинации с фулвестрантом при ГР+/HER2 МРМЖ, прогрессирующим на фоне предшествующего лечения, и в феврале 2018 г. – в комбинации с ингибитором ароматазы в 1-й линии лечения[1].

[1] FDA. Full prescribing information for abemaciclib 2018 [cited 2018 Jul 11]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208855s000lbl.pdf

## ТОКСИЧНОСТЬ

Профиль токсичности абемациклиба (*табл. 3*) отличается от палбоциклиба и рибоциклиба: чаще наблюдаются диарея и повышенная усталость, а частота нейтропении и тромбоцитопении 3–4-й степени ниже.

Отмена лечения в связи с побочными эффектами потребовалась в 16% случаев в исследовании MONARCH-2 и в 20% в исследовании MONARCH-3 [66, 71].

В отличие от двух других ингибиторов CDK4-6, в исследованиях абемациклиба MONARCH-2 и 3 наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови [66, 71].

***Таблица 1.*** Объективный эффект абемациклиба + ЭТ и одной ЭТ в подгруппах пациентов с различными прогностическими факторами
***Table 1.*** The objective effect of abemaciclib + ET and ET alone in subgroups of patients with various prognostic factors

| Некоторые прогностические подгруппы | MONARCH-2 | | | MONARCH-3 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | placebo группа (%) | abemaciclib группа(%) | delta (%) | placebo группа (%) | abemaciclib группа(%) | delta (%) |
| Рецепторы прогестерона отрицательные | 9,68 | 43,94 | 34,26 | 27,59 | 60,66 | 33,07 |
| Наличие мтс в печень | 15,25 | 48,65 | 33,39 | 20,00 | 54,45 | 33,39 |
| Высокая степень злокачественности | 20,83 | 51,32 | 30,48 | 39,29 | 67,86 | 28,57 |
| Только мтс в кости – нет | 21,79 | 49,50 | 27,70 | 44,26 | 61,81 | 17,55 |
| Низкая/промежуточная степень злокачественности | 19,51 | 47,06 | 27,55 | 48,00 | 65,47 | 17,47 |
| ECOG PS -0 | 20,59 | 47,47 | 26,89 | 46,34 | 56,77 | 10,43 |
| ECOG PS -1 | 22,58 | 49,17 | 26,59 | 44,00 | 66,96 | 22,96 |
| Рецепторы прогестерона положительные | 25,40 | 50,00 | 24,60 | 50,49 | 61,27 | 10,78 |
| Нет мтс в печень | 24,76 | 47,83 | 23,06 | 52,94 | 61,82 | 8,88 |

***Таблица 2.*** Результаты анализа ВБП при лечении абемациклибом + ЭТ и одной ЭТ в подгруппах пациентов с различными прогностическими факторами
***Table 2.*** PFS analysis results during treatment with abemaciclib + ET and ET alone in subgroups of patients with different prognostic factors

| Прогностические факторы | MONARCH-2 | | | MONARCH-3 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Медиана ВБП | | | Медиана ВБП | | |
| | ЭТ, мес. | Абема + ЭТ, мес. | HR (95% ДИ от–до) | ЭТ, мес. | Абема + ЭТ, мес. | HR (95% ДИ от–до) |
| Мтс в печень | | | | | | |
| • нет | 11,57 | 19,96 | 0,555 (0,433–0,713) | 16,54 | 29,52 | 0,551 (0,415–0,732) |
| • есть | 3,09 | 11,64 | 0,447 (0,311–0,644) | 7,23 | 15,02 | 0,447 (0,272–0,837) |
| Мтс только в кости | | | | | | |
| • есть | 16,57 | 24,03 | 0,544 (0,355–0,834) | 27,52 | Не дост | 0,566 (0,306–1,044) |
| • нет | 7,43 | 14,56 | 0,547 (0,433–0,692) | 12,82 | 27,09 | 0,494 (0,374–0,654) |
| Рецепторы прогестерона | | | | | | |
| • положительные | 11,24 | 16,87 | 0,586 (0,463–0,743) | 15,55 | 29,10 | 0,589 (0,440–0,789) |
| • отрицательные | 7,43 | 16,27 | 0,509 (0,325–0,797) | 9,40 | 27,48 | 0,410 (0,246–0,685) |
| Степень злокачественности | | | | | | |
| • низкая/умеренная | 11,57 | 17,49 | 0,634 (0,472–0,852) | 14,89 | 27,48 | 0,558 (0,400–0,778) |
| • высокая | 5,72 | 14,14 | 0,484 (0,333–0,702) | 9,01 | 27,09 | 0,391 (0,224–0,682) |
| ECOG | | | | | | |
| • 0 | 10,26 | 20,55 | 0,489 (0,373–0,641) | 15,65 | 27,52 | 0,538 (0,389–0,746) |
| • 1 | 7,1 | 13,91 | 0,657 (0,478–0,904) | 14,17 | 29,52 | 0,528 (0,353–0,790) |

● ***Таблица 3.*** Абемациклиб. Побочные эффекты по данным клинических исследований
● ***Table 3.*** Abemaciclib. Adverse events identified in the clinical trials

| Побочный эффект | MONARCH-1 (n = 132) | | MONARCH-2 (n = 446) | | MONARCH-3 (n = 327) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Все степени, % | Степени 3–4,% | Все степени, % | Степени 3–4, % | Все степени, % | Степени 3–4, % |
| Диарея | 90,2 | 19,7 | 86,4 | 13,4 | 82,3 | 9,5 |
| Тошнота | 65,2 | 4,5 | 45,1 | 2,7 | 41,3 | 1,2 |
| Утомляемость | 64,4 | 13,6 | 39,9 | 2,1 | 41,3 | 1,8 |
| Повышение АЛТ | 6,8 | 0,8 | 13,4 | 4,1 | 17,4 | 6,4 |
| Повышение АСТ | 8,3 | 2,3 | 12,2 | 2,3 | 16,8 | 3,7 |
| Повышение креатинина | 98,5 | 0,8 | 11,8 | 0,9 | 20,5 | 2,1 |
| Нейтропения | 87,7 | 26,9 | 46 | 26,4 | 43,7 | 23,8 |
| Тромбоцитопения | 41,4 | 2,3 | 15,6 | 3,4 | | 3,1 |
| Прекращение лечения | 7,6 | | 15,9 | | 16,5 | |
| Редукция дозы абемациклиба | 49,2 | | 42,9 | | 46,5 | |

Повышение креатинина происходило в течение первого цикла терапии со стабилизацией уровня на фоне продолжения лечения. Причиной является обратимый блок тубулярной секреции креатинина вследствие подавления транспортных белков, опосредующих секрецию креатинина из почечных канальцев в почечный фильтрат.

Как показал ретроспективный анализ данных исследования MONARCH-1, повышение уровня креатинина в сыворотке крови наблюдалось у 98,5% пациентов, носило обратимый характер после отмены лечения и не влияло на клубочковую фильтрацию и функцию почек [72].

На основании данных о токсичности абемациклиба было рекомендовано проводить клинический анализ крови, анализ на АЛТ, АСТ и билирубин каждые 2 недели в течение первых двух циклов, в первый день последующих двух циклов и затем по клиническим показаниям.

Доминирующим побочным эффектом лечения абемациклибом является диарея (*табл. 4*). В целом диарея

● ***Таблица 4.*** Абемациклиб. Побочный эффект – диарея. Характеристика (адаптировано из: Management of abemaciclib associated adverse events in patients with hormone receptor positive (HR+), HER2- advanced breast cancer: analysis of the MONARCH trials [73])
● ***Table 4.*** Abemaciclib. An adverse event is diarrhea. Feature (adapted from: Management of abemaciclib associated adverse events in patients with hormone receptor positive (HR +), HER2- advanced breast cancer: analysis of the MONARCH trials [73])

| | MONARCH 1<br>abemaciclib<br>n = 132 | MONARCH 2<br>abemaciclib + F<br>n = 441 | MONARCH 3<br>abemaciclib + НСАИ<br>n = 327 |
|---|---|---|---|
| Диарея (любой степени)*, n (%)<br>• Степень 1<br>• Степень 2<br>• Степень 3 | 119 (90,2)<br>55 (41,7)<br>38 (28,8)<br>26 (19,7) | 381 (86,4)<br>182 (41,3)<br>140 (31,7)<br>59 (13,4) | 269 (82,3)<br>139 (42,5)<br>99 (30,3)<br>31 (9,5) |
| Диарея как серьезное осложнение, n (%) | 0 | 7 (1,6) | 5 (1,5) |
| Время до возникновения (любая степень), медиана (дни) | 7 | 6 | 8 |
| Длительность диареи, медиана (дни)<br>• Степень 2<br>• Степень 3 | <br>7,5<br>4,5 | <br>9,0<br>6,0 | <br>12,0<br>8,0 |
| Исход диареи, n<br>• Выздоровление/разрешение, n (%)<br>• Не разрешилась, n (%) | 263<br>244 (92,8)<br>15 (5,7) | 995<br>848 (85,2)<br>106 (10,7) | 802<br>715 (89,2)<br>70 (8,7) |
| Изменение лечения, n (%)<br>• Редукция дозы исследуемого препарата<br>• Перерыв в приеме препарата<br>• Прекращение лечения | 27 (20,5)<br>32 (24,2)<br>1 (0,8) | 83 (18,8)<br>83 (18,8)<br>13 (2,9)** | 45 (13,8)<br>50 (15,3)<br>6 (1,8) |
| Назначение противодиарейных препаратов, n (%) | 80 (60,6) | 333 (75,5) | 226 (69,1) |

* Диареи степени ≥4 не было отмечено; ** 8 из 13 пациентов, у которых диарея стала причиной прекращения лечения, принимали абемациклиб в исходной дозе 200 мг.
Аббревиатура: F – фулвестрант; НСАИ – нестероидные ингибиторы ароматазы.

наблюдается на ранних сроках терапии и быстро разрешается, медиана времени до начала в среднем составляет 7 дней, медиана продолжительности диареи 2-й степени – 7,5 дней, 3-й степени – 4,5 дня, диареи 4-й степени не зарегистрировано. Диарея 2-й и 3-й степени тяжести в большинстве (78,1%) случаев развивалась в течение первого цикла лечения, купировалась обычными антидиарейными препаратами (в основном лоперамидом) и редукцией дозы и может стать причиной отмены лечения не более чем у 3% пациентов.

Тактика ведения пациентов при развитии диареи представлена на *рис. 9*.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным рандомизированных исследований III фазы, все три ингибитора CDK4/6 в целом хорошо переносимы и высоко эффективны при диссеминированном ГР + HER2 раке молочной железы в плане увеличения выживаемости без прогрессирования.

Существующий ранее стандарт по преодолению резистентности к ЭТ больных ГР + HER2 МРМЖ основывался на результатах исследования BOLERO-2, согласно которым добавление эверолимуса к экземестану при развитии резистентности к НСАИ приводило к увеличению медианы ВБП с 2,8 мес. до 6,9 (HR 0,43; p < 0,001) по данным исследователей и с 4,1 до 10,6 мес. (HR 0,36; p < 0,001) [2] по данным независимой комиссии. Прибавка в медиане ВБП составила 4,1 и 6,5 мес.

При назначении ингибиторов CDK4/6 в комбинации с фулвестрантом по сравнению с одним фулвестрантом во 2-й линии лечения после НСАИ прибавка в медиане ВБП оказалась не менее существенной: 4,9 мес. для палбоциклиба, 5,5 мес. для рибоциклиба и 7,1 мес. для абемациклиба, при более узком спектре побочных эффектов.

В настоящее время появились первые данные по анализу общей выживаемости.

Обновленные данные исследования PALOMA-1 показали отсутствие статистически значимых различий в общей выживаемости между группами палбоциклиб-летрозол и плацебо-летрозол (37,5 против 34,5 мес.; HR 0,897; p = 0,281) [74].

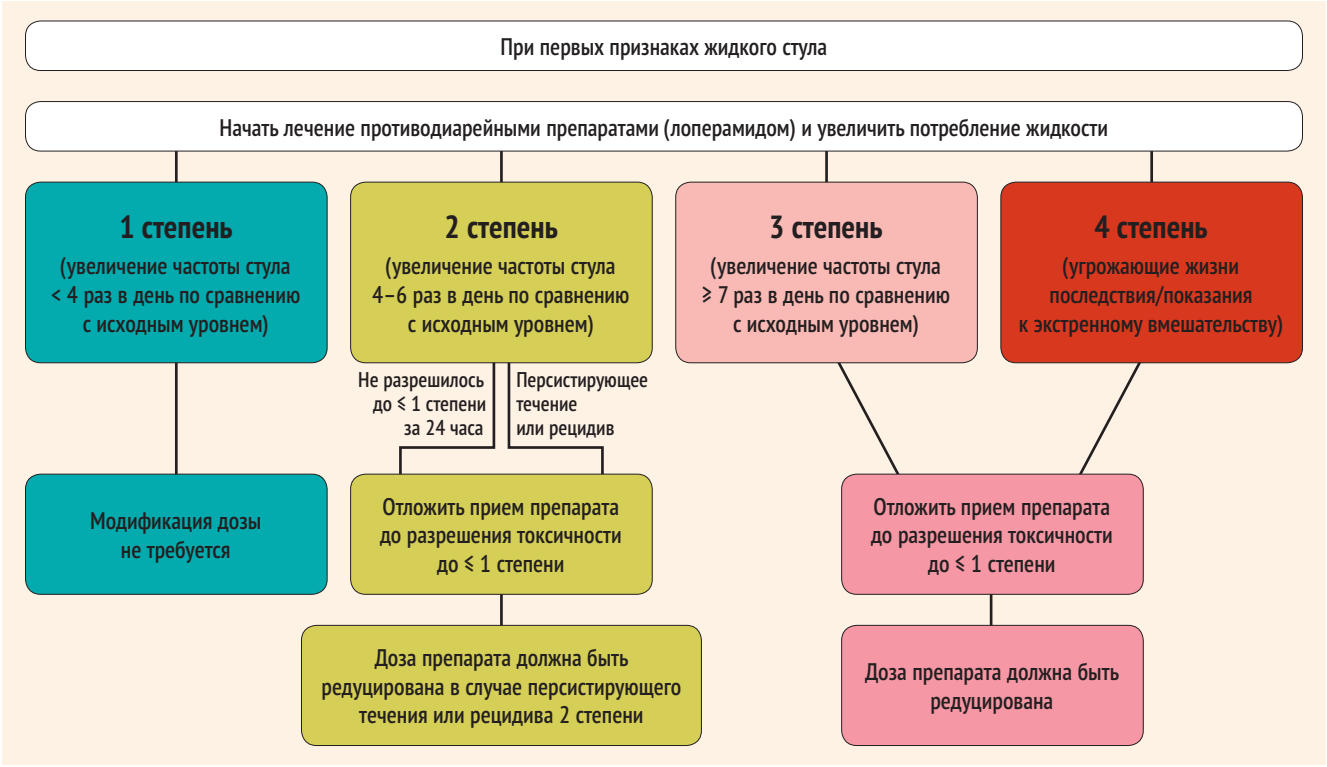
В исследовании PALOMA-3 также не получено значимого улучшения выживаемости больных: медианы ОВ в группе лечения палбоциклибом с фулвестрантом и в контрольной группе (фулвестрант в монорежиме) составили 34,9 мес. (95% ДИ 28,8–40,0) и 28,0 мес. (95% ДИ 23,6–34,6) соответственно (HR 0,81; 95% ДИ 0,64–1,03; p = 0,09)[2] [75].

Отсутствие преимущества в общей выживаемости может быть связано с тем, что пациентки контрольной группы все-таки получили ингибиторы CDK4/6 в более поздних линиях лечения.

Более оптимистичны результаты анализа общей выживаемости больных в исследовании MONARCH-2, согласно которым добавление абемациклиба к фулвестранту статистически значимо (HR 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945; p = 0,01) улуч-

[2] Businesswire. Pfizer announces overall survival results from phase 3 PALOMA-3 Trial of IBRANCE® (Palbociclib) in HR+, HER2- metastatic breast cancer. 2018. Available at: https://www.businesswire.com/news/home/20180625005290/en.

● ***Рисунок 9.*** Алгоритм ведения пациентов при развитии диареи [73]
● ***Figure 9.*** Algorithm for managing patients with diarrhea [73]



шает общую выживаемость больных с увеличением медианы выживаемости на 9,4 мес.: с 37,3 мес. для фулвестранта до 46,7 мес. для комбинации абемациклиба с фулвестрантом [66].

Стали доступны и первые результаты анализа общей выживаемости в исследовании MONALESSA-7. Комбинация рибоциклиба с ЭТ в 1-й линии лечения женщин в пре- или перименопаузе привела к значимому увеличению продолжительности жизни: 40,9 мес. для ЭТ, для комбинации – не достигнута (HR 0,71; 95% ДИ 0,54–0,95; p = 0,00973) [76].

Обновлены результаты исследования MONALESSA-3 по сравнительному изучению фулвестранта и комбинации рибоциклиба с фулвестрантом у женщин в постменопаузе в 1-й или 2-й линиях лечения [77]. Комбинация рибоциклиба с фулвестрантом способствовала достоверному увеличению выживаемости без прогрессирования как в 1-й (33,6 против 19,2 мес.; HR 0,55), так и во 2-й (14,6 против 9,1 мес.; HR 0,57) линиях. Добавление рибоциклиба к фулвестранту сопровождалось также значимым улучшением общей выживаемости: в 1-й линии медиана не достигнута, для фулвестранта – 45,1 мес. (HR 0,70), во 2-й линии лечения медианы общей выживаемости составили 40,2 и 32,5 мес. (HR 0,73) для рибоциклиба с фулвестрантом и фулвестранта в монорежиме соответственно.

В настоящее время все три препарата зарегистрированы для применения в лечении ГР+/HER2 МРМЖ в комбинации с эндокринной терапией в первой и/или второй линии лечения. Однако для применения в режиме монотерапии у пациентов, получавших предшествующее лечение, зарегистрирован только абемациклиб. Более высокая по сравнению с другими ингибиторами CDK4/6 частота ОЭ монотерапии абемациклибом может быть обусловлена большей селективностью абемациклиба в отношении CDK4 [45] или непрерывным режимом применения, что приводит к старению опухолевых клеток и регрессии опухоли [6].

Рандомизированные исследования с прямым сравнительным анализом эффективности ингибиторов CDK4/6 между собой не проводились. Применение палбоциклиба и рибоциклиба сопровождается повышенной частотой нейтропении 3–4-й степени (≈50–70%) по сравнению с абемациклибом (≈20–25%), хотя фебрильная нейтропения наблюдалась редко (<2%). Рибоциклиб ассоциируется с повышенным риском нарушения функции печени и удлинения QTc, что не отмечено при использовании палбоциклиба. Абемациклиб отличается от палбоциклиба и рибоциклиба повышенной частотой диареи: любой степени – до 80% и 3–4-й степени – до 10%. В продолжающихся в настоящее время исследованиях оценивается возможность профилактики диареи лоперамидом (NCT02747004). Все три препарата метаболизируются CYP3A4 в печени и сходным образом взаимодействуют с ингибиторами или индукторами CYP3A4, в связи с чем рекомендуется соблюдать осторожность при их сочетанном применении. Другие важные характеристики, в том числе различия в фармакологии, эффективности, профилях токсичности и статус регистрации, приводятся в *табл. 5*.

● ***Таблица 5.*** Сводные характеристики ингибиторов CDK4/6 (модифицировано по [1])
● ***Table 5.*** Summary characteristics of CDK4/6 inhibitors (modified by [1])

| Характеристики | Палбоциклиб | Рибоциклиб | Абемациклиб |
|---|---|---|---|
| Период полувыведения | 25,9 ч | 32,6 ч | 17,4–38,2 ч |
| Медиана времени до достижения максимальной концентрации в плазме | 5,5 ч | 1–5 ч | 4–6 ч |
| **50% максимальная ингибирующая концентрация** | | | |
| CDK 4 | 9,1 nM | 10 nM | 2,0 nM |
| CDK 6 | 15 nM | 39 nM | 9,9 nM |
| Метаболизм | CYP3A4 печени | | |
| Лекарственное взаимодействие | Исключить одновременное назначение с сильными ингибиторами (при невозможности – снизить дозу до 75 мг) или индукторами CYP3A4 печени | Исключить одновременное назначение с сильными ингибиторами (при невозможности – снизить дозу до 400 мг) или индукторами CYP3A4 печени. Исключить одновременное назначение с препаратами, удлиняющими интервал QTc | Исключить одновременное назначение с сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4 печени |
| Влияние пищи | Прием одновременно с пищей для увеличения всасывания и фармакокинетической стабильности препарата | Прием препарата вне зависимости от приема пищи | |
| **Дозирование при нарушении функции печени** | | | |
| Child A | Модификация дозы не требуется | Модификация дозы не требуется | Модификация дозы не требуется |
| Child B | Модификация дозы не требуется | Редукция стартовой дозы: 400 мг/сут / ежедневно х 21 день с интервалом 7 дней | Модификация дозы не требуется |
| Child C | Редукция стартовой дозы: 75 мг/сут / ежедневно х 21 день с интервалом 7 дней | | Редукция стартовой дозы: прием 1 раз в сутки ежедневно |

● ***Таблица 5.*** (окончание)
● ***Table 5.*** (end)

| Характеристики | Палбоциклиб | Рибоциклиб | Абемациклиб |
|---|---|---|---|
| Дозирование при нарушении функции почек (клиренс креатинин = КК) | КК ⩾ 15 мл/мин: модификация дозы не требуется. КК < 15 мл/мин и на гемодиализе: не изучено | КК ⩾ 30 мл/мин: модификация дозы не требуется. КК < 30 мл/мин: не изучено | КК ⩾ 30 мл/мин: модификация дозы не требуется. КК < 30 мл/мин и на гемодиализе не изучено |
| **Эффективность в 1-й линии лечения при ГР + HER2 МРМЖ: ингибитор CDK4/6 + НСАИ vs НСАИ** | | | |
| МВБП, мес. | 24,8 vs 14,5 (HR: 0,58) | 25,3 vs 16,0 (HR: 0,56) | 28,18 vs 14,76 (HR 0,54) |
| ОЭ, % | 42,1% vs 34,7 | 40,7% vs 27,5 | 49,7 vs 37 |
| Клиническое улучшение | 84,9% vs 70,3% | 79,6% vs 72,8% | 78,0% vs 71,5% |
| Длительность ответа, мес. | 22,5 vs 16,8 [14] | Не указана [34] | Не достигнута – vs 14,1 [49] |
| Медиана ОВ, мес. | 37,5 vs 34,5 (HR: 0,897, p = 0,281) | Не достигнута vs 40,9 (HR: 0,71, p = 0,00973) | Не опубликована |
| **Эффективность во 2-й линии лечения при ГР + HER2 МРМЖ: ингибитор CDK4/6 + фулвестрант vs фулвестрант** | | | |
| МВБП, мес. | 9,5 vs 4,6 (HR: 0,46) | 14,6 vs 9,1 (HR: 0,57) | 16,4 vs 9,3 (HR: 0,55) |
| ОЭ, % | 19% vs 9% | 32,4% vs 21,5% | 35,2% vs 16,1% |
| Клиническое улучшение | 67% vs 40% | 70,2% vs 62,8% | |
| Длительность ответа, мес. | Не указана [58] | Не указана [41] | Не указана [50] |
| Медиана ОВ, мес. | 34,9 vs 28,0 [HR: 0,81, p = 0,09] | 40,2 vs 32,5 [HR: 0,73, p = 0,00455] | 46,7 vs 37,3 [HR: 0,757, p = 0,01] |
| **Монотерапия** | | | |
| ОЭ, % | 7 | 5 | 19,7 |
| Клиническое улучшение, % | 60 | 25 | 42,4 |
| Медиана ВБП, мес. | 6,5 [20] | Не указана [33] | 6 [51] |
| **Побочные эффекты 1-й линии лечения при ГР + HER2 МРМЖ: ингибитор CDK4/6 + НСАИ vs НСАИ: все степени/степень 3–4** | | | |
| Нейтропения | 79,5% / 66,5% | 74,3% / 59,3% | 80,2% / 22,1% |
| Фебрильная нейтропения | 1,8% | 1,5% | <1% (1/328) |
| Анемия | 24,1% / 5,4% | 18,6% / 1,2% | 81,8% / 1,6% |
| Диарея | 26,1% / 1,4% | 35,0% / 1,2% | 81,3% / 9,5% |
| Тошнота | 35,1% / 0,2% | 51,5% / 2,4% | 38,5% / 0,9% |
| Повышение АЛТ | Не отмечено (<1%) | 15,6% / 9,3% | 47,6% / 7,0% |
| Повышение АСТ | Не отмечено | 15,0% / 5,7% | 36,7% / 3,8% |
| Переносимость | [14] | [34] | [49] |
| Редукция дозы | 36% | 54% | 43% |
| Временный перерыв в приеме | 67% | 76% | 56% |
| Отмена анти-CDR4/6 | 7,4% | 7,5% | 20% |
| Регистрация FDA | При ГР + HER2 МРМЖ: 1) 19.02.2016 в комбинации с фулвестрантом при прогрессировании на предшествующей ЭТ; 2) (предварительная 03.02.2015, окончательная 31.03.2017): в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве 1-й линии для женщин в постменопаузе [18] | При ГР + HER2 МРМЖ: 1) (предварительная в августе 2016, окончательная 13.03.2017): в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве 1-й линии для женщин в постменопаузе; 2) (предварительная 03.01.2018) в комбинации с ингибиторами ароматазы + овариальная супрессия в качестве 1-й линии для женщин в пре- и перименопаузе [39]; (окончательная 18.07.2018): в качестве 1-й или 2-й линии лечения в комбинации: а) с ингибиторами ароматазы для женщин в пре-, пери- (+овариальная супрессия) и постменопаузе; б) с фулвестрантом для женщин в постменопаузе | При ГР + HER2 МРМЖ: 1) 28.09.2017 – в комбинации с фулвестрантом при прогрессировании на предшествующей ЭТ; 2) 28.09.2017 в монорежиме при прогрессировании на предшествующей ЭТ и химиотерапии; 3) 26.02.2018 в комбинации с ингибиторами ароматазы в качестве 1-й линии для женщин в постменопаузе [52] |

## ВЫВОДЫ

1. При сходном механизме действия препараты отличаются по спектру токсичности: при лечении палбоциклибом или рибоциклибом по сравнению с абемациклибом выше частота нейтропений 3–4-й степени тяжести (50–70% против 20–25%), в то время как применение абемациклина чаще сопровождается диареей (все степени– 80%, 3–4-я степени тяжести – 10%) по сравнению с палбоциклибом и рибоциклибом (все степени – 25–35%, 3–4-я степень – 1–2%) [78].
2. Помимо утраты функции Rb, выявленной у 5% резистентных форм, возможными причинами резистентности к ингибиторам CDK4/6 могут быть повышение активности MAPK сигнального пути, дисрегуляция PI3K/mTOR сигнального пути, избыточная активация циклина E и CDK2.
3. Важными вопросами, которые изучаются в текущих клинических исследованиях, являются: роль ингибиторов CDK4/6 в адъювантной терапии, а также при других фенотипах РМЖ (тройной негативный, HER2-позитивный), оптимальное время добавления ингибиторов CDK4/6 к ЭТ при МРМЖ (включение в первую или во вторую линию лечения), целесообразность продолжения лечения ингибиторами CDK4/6 после прогрессирования болезни, эффективность новых комбинаций (с ингибиторами PI3K/mTOR, иммунотерапией), идентификация предиктивных биомаркеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы CDK4/6 изменили парадигму лечения пациентов с ГР + HER2 МРМЖ. Способность палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба отдалять и преодолевать резистентность к ЭТ дала возможность повысить эффективность лечения больных не только с впервые выявленным заболеванием, но и с эндокринорезистентным, а с учетом самостоятельной эффективности абемациклиба – и химиорефрактерным РМЖ. Комбинация ЭТ с абемациклибом дает возможность повысить эффективность лечения у наиболее прогностически неблагоприятного контингента больных.

Комбинация ингибиторов CDK4/6 с ЭТ стала новым стандартом лечения больных ГР + HER2 МРМЖ вне зависимости от линии терапии, менопаузального статуса и других индивидуальных характеристик. Сходная эффективность и различия в спектре токсичности дают возможность индивидуального подбора препарата с учетом предпочтений пациента, режима назначения и сопутствующих заболеваний.

Проводимые клинические исследования позволят определить роль ингибиторов CDK4/6 в неоадъювантной и адъювантной терапии, при других фенотипах РМЖ, включая HER2-негативный и трижды негативный.

Поступила / Received 17.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2020
Принята в печать / Accepted 15.06.2020

**Список литературы / References**

1. Choo J.R.-E., Lee S.-C. CDK4-6 inhibitors in breast cancer: current status and future development. *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*. 2018;14(11):1123–1138. doi: 10.1080/17425255.2018.1541347.
2. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
3. Noguchi S., Masuda N., Iwata H., Mukai H., Horiguchi J., Puttawibul P. et al. Efficacy of Everolimus With Exemestane Versus Exemestane Alone in Asian Patients With HER2-negative, Hormone-Receptor-Positive Breast Cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer*. 2014;21(6):703–714. doi: 10.1007/s12282-013-0444-8.
4. Li J., Fu F., Yu L., Huang M., Lin Y., Mei Q. et al. Cyclin-dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor receptor-2 Negative Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180:(1):21–32. doi: 10.1007/s10549-020-05528-2.
5. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
6. Gelbert L.M., Cai S., Lin X., Sanchez-Martinez C., Del Prado M., Lallena MJ. et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*. 2014;32(5):825–837. doi: 10.1007/s10637-014-0120-7.
7. Pardee A.B. A restriction point for control of normal animal cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71(4):1286–1290. doi: 10.1073/pnas.71.4.1286.
8. Епифанова О.И., Терских В.В., Полуновский В.А. *Покоящиеся клетки. Свойства и функции в организме*. М.: Наука; 1983. 176 с.
Epifanova O.I., Terskikh V.V., Polunovskiy V.A. *Nonproliferating cell. Properties and functions in humans*. Moscow: Nauka; 1983. 176 p. (In Russ.)
9. Hartwell L. Introduction to cell cycle controls. In: Hutchison C., Glover D.M. (eds.) *Cell Cycle Control*. Oxford University Press; 1995.
10. Blagosklonny M.V., Pardee A.B. The restriction point of the cell cycle. *Cell Cycle*. 2002;1(2):102–109. doi: 10.4161/cc.1.2.108.
11. Ortega S., Malumbres M., Barbacid M. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1602(1):73–87. doi: 10.1016/S0304-419X(02)00037-9.
12. Ding L., Cao J., Lin W., Chen H., Xiong X., Ao H. et al. The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1960. doi: 10.3390/ijms21061960.
13. Morgan D.O. Cyclin-dependent Kinases: Engines, Clocks, and Microprocessors. *Ann Rev Cell Dev Biol*. 1997;13:261–291. doi: 10.1146/annurev.cellbio.13.1.261.
14. Sherr C.J. Cancer cell cycles. *Science*. 1996;274:1672–1677. doi: 10.1126/science.274.5293.1672.
15. Weinberg R.A. The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*. 1995;81:323–330. doi: 10.1016/0092-8674(95)90385-2.
16. Dyson N. The regulation of E2F by pRB-family proteins. *Genes Dev*. 1998;12:2245–2262. doi: 10.1101/gad.12.15.2245.
17. Wang J.Y., Knudsen E.S., Welch P.J. The retinoblastoma tumor suppressor protein. *Adv Cancer Res*. 1994;64:25–85. doi: 10.1016/s0065-230x(08)60834-9.
18. Nurse P., Masui Y., Hartwell L. Understanding the cell cycle. *Nat Med*. 1998;4:1103–1106. doi: 10.1038/2594.
19. Malumbres M. Therapeutic opportunities to control tumor cell cycles. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:399–408. doi: 10.1007/s12094-006-0193-7.
20. Hunt T., Nasmyth K., Novák B. The cell cycle. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366:3494–3497. doi: 10.1098/rstb.2011.0274.
21. Roberts PJ., Bisi J.E., Strum J.C., Combest A.J., Darr D.B., Usary J.E. et al. Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):476–487. doi: 10.1093/jnci/djs002.
22. Roberts PJ., Bisi J.E., Strum J.C., Combest A.J., Darr D.B., Usary J.E. et al. Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):476–487. doi: 10.1093/jnci/djs002.
23. Malumbres M., Sotillo R., Santamaría D., Galán J., Cerezo A., Ortega S. et al. Mammalian cells cycle without the D-type cyclin-dependent kinases Cdk4 and Cdk6. *Cell*. 2004;118(4):493–504. doi: 10.1016/j.cell.2004.08.002.
24. Hu M.G., Deshpande A., Enos M., Mao D., Hinds E.A., Hu G.-f. et al. A requirement for cyclin-dependent kinase 6 in thymocyte development and tumo-

rigenesis. *Cancer Res*. 2009;69(3):810–818. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2473.
25. Asghar U., Witkiewicz A.K., Turner N.C., Knudsen E.S. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(2):130–146. doi: 10.1038/nrd4504.
26. Lim S., Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development*. 2013;140(15):3079–3093. doi: 10.1242/dev.091744.
27. Drapkin R., Le Roy G., Cho H., Akoulitchev S., Reinberg D. Human cyclin-dependent kinase-activating kinase exists in three distinct complexes. *PNAS*. 1996;93(1):6488–6493. doi: 10.1073/pnas.93.13.6488.
28. Gladden A.B., Diehl J.A. Location, location, location: the role of cyclin D1 nuclear localization in cancer. *J Cell Biochem*. 2005;96(5):906–913. doi: 10.1002/jcb.20613.
29. Malumbres M., Barbacid M. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nature Rev Cancer*. 2001;1:222–231. doi: 10.1038/35106065.
30. Rodgers J.T., King K.Y., Brett J.O., Cromie M.J., Charville G.W., Maguire K.K. et al. mTORC1 controls the adaptive transition of quiescent stem cells from G0 to GAlert. *Nature*. 2014;510:393–396. doi: 10.1038/nature13255.
31. Harbour J.W., Luo R.X., Santi A.D., Postigo A.A., Dean D.C. Cdk Phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell*. 1999;98(6):859–869. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81519-6.
32. Lundberg A.S., Weinberg R.A. Functional inactivation of the retinoblastoma protein requires sequential modification by at least two distinct cyclin-cdk complexes. *Mol Cell Biol*. 1998;18(2):753–761. doi: 10.1128/MCB.18.2.753.
33. Ishida S., Huang E., Zuzan H., Spang R., Leone G., West M., Nevins J.R. Role for E2F in control of both DNA replication and mitotic functions as revealed from DNA microarray analysis. *Mol Cell Biol*. 2001;21(14):4684–4699. doi: 10.1128/MCB.21.14.4684-4699.2001.
34. Anders L., Ke N., Hydbring P., Choi Y.J., Widlund H.R., Chick J.M. et al. A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells. *Cancer Cell*. 2011;20(5):620–634. doi: 10.1016/j.ccr.2011.10.001.
35. Fagan R., Flint K.J., Jones N. Phosphorylation of E2F-1 modulates its interaction with the retinoblastoma gene product and the adenoviral E4 19 kDa protein. *Cell*. 1994;78(5):799–811. doi: 10.1016/s0092-8674(94)90522-3.
36. Donnellan R., Chetty R. Cyclin D1 and human neoplasia. *Mol Pathol*. 1998;51:1–7. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC395600/pdf/510001.pdf.
37. Barretina J., Taylor B.S., Banerji S., Ramos A.H., Lagos-Quintana M., Decarolis P.L. et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nat Genet*. 2010;42:715–721. doi: 10.1038/ng.619.
38. Reifenberger G., Reifenberger J., Ichimura K., Peter C.V. Amplification at 12q13-14 in human malignant gliomas is frequently accompanied by loss of heterozygosity at loci proximal and distal to the amplification site. *Cancer Res*. 1995;55(4):731–734. Available at: https://cancerres.aacrjournals.org/content/55/4/731.
39. Yu J., Deshmukh H., Payton J.E., Dunham C., Scheithauer B.W., Tihan T. et al. Array-based comparative genomic hybridization identifies CDK4 and FOXM1 alterations as independent predictors of survival in malignant peripheral nerve sheath tumor. *Clin Cancer Res*. 2011;17(7):1924–1934. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1551.
40. Chin L. The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:559–570. doi: 10.1038/nrc1145.
41. Ortega S., Malumbres M., Barbacid M. Cyclin D-dependent kinases, INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1602(1):73–87. doi: 10.1016/S0304-419X(02)00037-9.
42. Horowitz J.M., Park S.H., Bogenmann E., Cheng J.C., Yandell D.W., Kaye F.J. et al. Frequent inactivation of the retinoblastoma antioncogene is restricted to a subset of human tumor cells. *PNAS*. 1990;87(7):2775–2779. Available at: https://www.pnas.org/content/87/7/2775.
43. Ruas M., Peters G. The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1378(2):F115–F177. doi: 10.1016/s0304-419x(98)00017-1.
44. Burkhart D.L., Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:671–682. doi: 10.1038/nrc2399.
45. Bosco E.E., Knudsen E.S. RB in breast cancer: At the crossroads of tumorigenesis and treatment. *Cell Cycle*. 2007;6(6):667–671. doi: 10.4161/cc.6.6.3988.
46. Trere D., Brighenti E., Donati G., Ceccarelli C., Santini D., Taffurelli M. et al. High prevalence of retinoblastoma protein loss in triple-negative breast cancers and its association with a good prognosis in patients treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2009;20(11):1818–1823. doi: 10.1093/annonc/mdp209.
47. Arima Y., Inoue Y., Shibata T., Hayashi H., Nagano O., Saya H., Taya Y. Rb depletion results in deregulation of E-cadherin and induction of cellular phenotypic changes that are characteristic of the epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Res*. 2008;68(13):5104–5112. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5680.
48. Arnold A., Papanikolaou A. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4215–4224. doi: 10.1200/JCO.2005.05.064.
49. Koboldt D., Fulton R., McLellan M., Schmidt H., Kalicki-Veizer J., McMichael J.F. et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490:61–70. doi: 10.1038/nature11412.
50. Butt A.J., McNeil C.M., Musgrove E.A., Sutherland R.L. Downstream targets of growth factor and oestrogen sig-nalling and endocrine resistance: The potential roles ofc-Myc, cyclin D1 and cyclin E. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(S1):47–59. doi: 10.1677/erc.1.00993.
51. Musgrove E.A., Lee C.S., Buckley M.F., Sutherland R.L. Cyclin D1 induction in breast cancer cells shortens G1 and is sufficient for cells arrested in G1 to complete the cell cycle. *PNAS*. 1994;91(17):8022–8026. doi: 10.1073/pnas.91.17.8022.
52. Nair B.C., Vadlamudi R.K. Regulation of hormonal therapy resistance by cell cycle machinery. *Gene Ther Mol Biol*. 2008;12:395–404. Available at: https://studyres.com/doc/17793250/regulation-of-hormonal-therapy-resistance-by-cell-cycle-m...?page=1#.
53. Altucci L., Addeo R., Cicatiello L., Germano D., Pacilio C., Battista T. et al. Estrogen induces early and timed activation of cyclin-dependent kinases 4, 5, and 6 and increases cyclin messenger ribonucleic acid expression in rat uterus. *Endocrinology*.1997;138(3):978–984. doi: 10.1210/endo.138.3.5002.
54. Geum D., Sun W., Paik S.K., Lee C.C., Kim K. Estrogen-induced cyclin D1 and D3 gene expressions during mouse uterine cell proliferation in vivo: Differential induction mechanism of cyclin D1 and D3. *Mol Reprod Dev*. 1997;46(4):450–458. doi: 10.1002/(SICI)1098-2795(199704)46:4<450::AID-MRD2>3.0.CO;2-N.
55. Thangavel C., Dean J.L., Ertel A., Knudsen K.E., Aldaz C.M., Witkiewicz A.K. et al. Therapeutically activating RB: Reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):333–345. doi: 10.1530/ERC-10-0262.
56. Yu Q., Geng Y., Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature*. 2001;411:1017–1021. doi: 10.1038/35082500.
57. Chen P., Lee N.V., Hu W., Xu M., Ferre R.A., Lam H. et al. Spectrum and degree of CDK drug interactions predicts clinical performance. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2273–2281. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0300.
58. Tate S.C., Cai S., Ajamie R.T., Burke T., Beckmann R.P., Chan E.M. et al. Semi-mechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of the antitumor activity of LY2835219, a new cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in mice bearing human tumor xenografts. *Clin Cancer Res*. 2014;20(14):3763–3774. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2846.
59. Patnaik A., Rosen L.S., Tolaney S.M., Tolcher A.W., Goldman J.W., Gandhi L. et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, nonsmall cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov*. 2016;6(7):740–753. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0095.
60. Kulanthaivel P., Mahadevan D., Turner P.K., Royalty J.E., Ng W.T., Yi P. et al. Pharmacokinetic drug interactions between abemaciclib and CYP3A inducers and inhibitors. *Cancer Res*. 2016;76(14S):CT153. doi: 10.1158/1538-7445.AM2016-CT153.
61. Turner K., Chappell J., Kulanthaivel P., Ng W.T., Royalty J.E. Abstract CT152: Food effect on the pharmacokinetics of 200-mg abemaciclib in healthy subject. *Cancer Res*. 2016;76(14 Supplement):CT152. doi: 10.1158/1538-7445.AM2016-CT152.
62. Dickler M.N., Tolaney S.M., Rugo H.S., Cortes J., Dieras V., Patt D. et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HRþ/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218–5224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754.
63. DeMichele A., Clark A.S., Tan K.S., Heitjan D.F., Gramlich K., Gallagher M.L. et al. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase ii activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res*. 2015;21(5):995–1001. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2258.
64. Malorni L., Curigliano G., Minisini A.M., Cinieri S., Tondini C.A., D'Hollander K. et al. Palbociclib as singleagent or in combination with the endocrine therapy received before disease progression for estrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: TREnd trial. *Ann Oncology*. 2018;29(8):1748–1754. doi: 10.1093/annonc/mdy214.

65. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clinical Oncology*. 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
66. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
67. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.-A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 2019;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
68. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S.E, Im S.-A., Gelmon K. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. Available at: doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
69. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.-S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–1748. doi: 10.1056/NEJMoa1609709.
70. Di Leo A., O'Shaughnessy J., Sledge Jr. G.W., Martin M., Lin Y., Frenzel M. et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *Npj Breast Cancer*. 2018;4:41. doi: 10.1038/s41523-018-0094-2.
71. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J. et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clinical Oncology*. 2017;35(32):3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
72. Tolaney S., Lam A., Mukundan S., Nanda S., Cox J., Barriga S. Abstract P6-15-01: analysis of renal function in MONARCH 1: A phase 2 study of abemaciclib, a CDK4 & 6 inhibitor, as monotherapy, in patients with HR+/HER2- breast cancer, after chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res*. 2017;77(4S):P6-15–01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P6-15-01.
73. Rugo H.S., Tolaney S.M., Huober J., Toi M., André V., Barriga S. et al. Management of abemaciclib associated adverse events in patients with hormone receptor positive (HR+), HER2- advanced breast cancer: analysis of the MONARCH trials. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl_8):viii90-viii121. Available at: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2018-congress/Management-of-abemaciclib-associated-adverse-events-in-patients-with-hormone-receptor-positive-HR-HER2-advanced-breast-cancer-analysis-of-the-MONARCH-trials.
74. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boér K., Bondarenko I., Kulyk S.O. et al. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2– advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):1001. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.1001.
75. Turner N.C., Slamon D.J., Ro J., Bondarenko I., Im S.-A., Masuda N. et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:1926–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527.
76. Im S.A., Lu Y.-S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F. et al. Overall saurvival with Ribociclib plus endocrine therapy in breastcancer. *N Engl J Med*. 2019;381:307–316. doi: 10.1056/nejmoa1903765.
77. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.-A. et al. Overall Survival With Ribociclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
78. Spring L.M., Zangardi M.L., Moy B., Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *The Oncologist*. 2017;22(9):1039–1048. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0142.

***Информация об авторе:***

**Бесова Наталия Сергеевна,** к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 научно-исследовательского института клинической онкологии им. 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: besovans@mail.ru

***Information about the author:***

**Natalia S. Besova,** Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 1), N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, 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: besovans@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-44-56

Клинический случай / Clinical case

# Клинические аспекты применения рибоциклиба

**А.А. Маркович**[1]✉, ORCID: 0000-0002-5548-1724, e-mail: a-markovich@yandex.ru
**М.В. Калугин**[1], ORCID: 0000-0002-8281-5646, e-mail: okelmd@gmail.com
**О.О. Гордеева**[1], ORCID: 0000-0002-8266-0218, e-mail: helga.stolz@yandex.ru
**М.Ж. Якубова**[2], ORCID: 0000-0002-0417-7028, e-mail: yak9090@mail.com

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
[2] Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

**Резюме**

Метастатический люминальный HER2-отрицательный рак молочной железы остается одной из наиболее часто встречаемых патологий в онкологической практике. На сегодняшний день это заболевание остается неизлечимым. Стандартной терапией выбора диссеминированных больных долгое время оставалась эндокринотерапия. Поиск новых эффективных препаратов, разработка стратегий, способных преодолеть первичную и вторичную резистентность к гормонотерапии, показал, что группа CDK4/6-ингибиторов способна улучшить не только непосредственные результаты лечения, но и повлиять на общую выживаемость больных, что было продемонстрировано в ряде исследований III фазы. Наряду с этим, применение CDK4/6-ингибиторов улучшает качество жизни, позволяет сохранить профессиональную и социальную активность, что имеет большое значение для долгосрочных перспектив. Ввиду того, что комбинация эндокринотерапии с CDK4/6-ингибиторами на сегодняшний день является новым стандартом терапии у пациенток с люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы, принципиально важным является умение использовать данную терапию в повседневной клинической практике. Умение применять инновационные лекарственные препараты в клинической практике и управление токсичностью режимов всегда требуют особо пристального внимания. В данной статье представлен обзор данных по эффективности рибоциклиба на основе регистрационных исследований III фазы. Также представлен собственный клинический опыт, демонстрирующий возможность использования новой группы препаратов у пациенток как в пре-, так и постменопаузе. Разобраны вопросы, касающиеся модификации режима в связи с токсичностью терапии, в частности, нейтропении и гепатотоксичности. Показана возможность управления нежелательными явлениями с сохранением длительного эффекта без потери качества жизни.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эндокринотерапия, гормонорезистентность, висцеральный криз, CDK4/6, рибоциклиб, выживаемость, качество жизни, токсичность, нейтропения, Г-КСФ, гепатотоксичность, дексаметазон

**Для цитирования:** Маркович А.А., Калугин М.В., Гордеева О.О., Якубова М.Ж. Клинические аспекты применения рибоциклиба. *Медицинский совет*. 2020;(9):44–56. doi: 10.21518/20 79-701X-2020-9-44-56.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical aspects of the use of ribociclib

**Alla A. Markovich**[1]✉, ORCID: 0000-0002-5548-1724, e-mail: a-markovich@yandex.ru
**Maxim V. Kalugin**[1], ORCID: 0000-0002-8281-5646, e-mail: okelmd@gmail.com
**Olga O. Gordeeva**[1], ORCID: 0000-0002-8266-0218, e-mail: helga.stolz@yandex.ru
**Mariam Zh. Yakoobova**[2], 0000-0002-0417-7028, e-mail: yak9090@mail.com

[1] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] Moscow Regional Oncology Dispensary; 6, Karbysheva St., Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia

**Abstract**

Luminal metastatic HER2-negative breast cancer remains one of the most common cancers in oncological practice. This disease still remains incurable. Endocrine therapy remained the standard therapy of choice for disseminated patients for a long time. The search for new effective drugs, development of strategies that can overcome primary and secondary resistance to endocrinotherapy has shown that the CDK4/6-inhibitors group can improve not only the short-term treatment outcomes, but also affect the overall survival of patients, which has been demonstrated in a number of phase III studies. Along with that, the use of CDK4/6 inhibitors maintains a good quality of life, allows patients to maintain professional and social activities, which is of great importance for long-term prospects. Given that the endocrine therapy combined with CDK4/6-inhibitors today is the new standard of therapy in patients with luminal HER2-negative breast cancer, knowing how to use this therapy in daily clinical practice is crucial. Know and apply innovative drugs in clinical practice and the management of regimen toxicity always my work demands close application. This article provides an overview of the data on the efficacy of ribociclib based on phase III registration studies. It also presents its own clinical experience demonstrating the feasibility of using a new group of drugs in patients both in pre- and postmenopausal women. The authors discussed the issues related to the modification of the regimen due to the toxicity of therapy, in particular, neutropenia and hepatotoxicity. They also showed the possibility of managing adverse events with the preservation of a long-term effect with no loss in quality of life.

**Keywords:** breast cancer, endocrine therapy, endocrine resistance, visceral crisis, CDK4/6, ribociclib, survival, quality of life, toxicity, neutropenia, g-CSF, hepatic toxicity, dexamethasone.

**For citation:** Markovich A.A., Kalugin M.V., Gordeeva O.O., Yakoobova M.Zh. Clinical aspects of the use of ribociclib. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):44–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-44-56.

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



© Маркович А.А., Калугин М.В., Гордеева О.О., Якубова М.Ж., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) остается лидирующей онкологической патологией среди женского населения как в РФ, так и во всем мире [1, 2]. По данным статистического анализа в 2018 г., РМЖ занял второе место по заболеваемости, уступив только раку легкого [3]. На момент постановки диагноза около 8% первичных больных уже имеют метастазы, а среди ранних форм почти у ⅓ больных после проведенного радикального лечения развивается прогрессирование. В настоящее время метастатический рак (мРМЖ) молочной железы остается хроническим заболеванием. Выбор оптимальной тактики лечения при мРМЖ основан на молекулярно-биологических характеристиках опухоли, таких как определение экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER2-статуса, а также оценке распространенности болезни, локализации метастазов, сроках безрецидивного промежутка, вариантах предшествующей терапии и ряде других клинических характеристик [4].

Наиболее часто встречаемыми являются люминальные подтипы рака молочной железы, основой в лекарственном лечении которых является применение эндокринотерапии. Недавно проведенный метаанализ показал, что медиана общей выживаемости (ОВ) в группе гормонотерапии при лечении мРМЖ была выше по сравнению с химиотерапией, однако статически достоверная разница не была достигнута (60,78 мес. против 49,64 мес., 95% CI 0,863–1,030, p = 0,19) [5]. Также в ряде исследований подтверждено, что гормонотерапия в лечении люминальных подтипов мРМЖ по эффективности сопоставима с химиотерапией, а в некоторых случаях даже превосходит ее.

Поэтому с учетом лучшей переносимости логичными были выводы о том, что последовательное назначение эндокринотерапии при люминальных подтипах мРМЖ является предпочтительным высокоэффективным вариантом лечения, направленным на длительный и безопасный контроль заболевания [6].

Данные исследований предыдущих лет расширили арсенал лекарственных препаратов и позволили внедрить в практику ингибиторы ароматазы, применение которых увеличило медиану времени без прогрессирования (мВБП) до 13 мес. по сравнению с тамоксифеном (мВБП от 6 до 8 мес.) [7–9]. Затем эндокринотерапия фулвестрантом в 1-й линии лечения мРМЖ дала выигрыш в отношении мВБП и составила 16,6 мес. по сравнению с 13,8 мес. в группе ингибиторов ароматазы (ОР 0,797, 95% ДИ 0,637–0,999, p = 0,0486) с наибольшим выигрышем в подгруппе невисцеральных метастазов, у которых выживаемость без прогрессирования достигла 22,3 мес. против 13,8 мес. в группе ИА: ОР 0,59 (95% ДИ 0,42–0,84) [10, 11].

Но несмотря на впечатляющие результаты по непосредственной эффективности новых препаратов для эндокринотерапии, ни в одном из вышеперечисленных исследований не было получено статистически значимого увеличения общей выживаемости (ОВ), которая в среднем составляет 37 мес. [12].

Основной причиной прогрессирования люминальных подтипов РМЖ является гормонорезистентность, которая, в свою очередь, подразделяется на первичную и вторичную (приобретенную). Первичная гормонорезистентность характеризуется прогрессированием в течение первых двух лет проведения адъювантной гормонотерапии или в течение 6 мес. любой линии гормонотерапии, проводимой по поводу мРМЖ. Вторичная гормонорезистентность, в свою очередь, заключается в прогрессировании в течение следующих после первых двух лет адъювантной гормонотерапии и до 1 года после ее окончания, а также в прогрессировании после первых 6 мес. применения какой-либо линии гормонотерапии мРМЖ [13].

В плане развития долгосрочных перспектив предпринимался поиск новых препаратов и разработка стратегий, способных преодолеть первичную и вторичную резистентность к гормонотерапии и не только улучшить непосредственные результаты лечения, но и повлиять на общую выживаемость пациенток.

Одной из показавших свою эффективность в отношении эндокринорезистентного гормонопозитивного (РЭ+) мРМЖ стала комбинация экземестана с ингибитором mTOR эверолимусом. Данная стратегия, по сравнению с монотерапией экземестаном, достоверно увеличила медиану выживаемости без прогрессирования, которая составила 10,6 мес. против 4,1 мес. соответственно (ОР 0,36; 95% ДИ, 0,27–0,47; p < 0,001), однако комбинированная терапия не повлияла на увеличение ОВ [14].

Прорывом в лечении РЭ+ мРМЖ стало открытие механизмов регуляции клеточного цикла с участием циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK). Было установлено, что гиперактивация CDK4/6 и взаимодействие с циклинами D-типа приводят к инициации пролиферации путем гиперфосфорилирования белка ретинобластомы pRB с последующим высвобождением ранее блокированных транскрипционных факторов (фактора транскрипции E2F) и переходом от фазы роста (G1) к фазе репликации ДНК (S) и итоговой клеточной прогрессии [15]. Было установлено, что для гормонопозитивного рака молочной железы наиболее распространенным путем активации клеточной прогрессии является CDK4/6+Rb-путь, и повышение активности CDK4/6 происходит посредством других путей, в свою очередь ассоциированных с резистентностью к гормонотерапии.

Открытие патогенеза данных сигнальных путей и возможность воздействовать на CDK4/6 позволили создать ряд принципиально новых таргетных препаратов для лечения РЭ+ мРМЖ, одним из которых является рибоциклиб.

## РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РИБОЦИКЛИБА

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы MONALEESA-2 оценивалась комбинация рибоциклиба с летрозолом в сравнении с группой «летрозол + плацебо» в первой линии лечения у женщин в менопаузе с диссеминированным РЭ+ HER2-негативным раком молочной железы. Из

668 женщин, включенных в исследование, 334 были рандомизированы в группу рибоциклиба и летрозола и 334 – в группу «летрозол + плацебо». Первичной конечной целью исследования было ВБП.

Положительный эффект терапии наблюдался в обеих когортах уже при первой оценке динамики опухолевого поражения на 8-й нед. лечения в виде уменьшения размеров очагов у 76% пациентов в группе «рибоциклиб + летрозол» против 67% в группе «плацебо + летрозол», что подтвердило и быстрый эффект противоопухолевой терапии [16].

Число объективных ответов для пациентов в группе «рибоциклиб + летрозол» было выше и составило 42,5% против 28,7% ($p = 9{,}18 \times 10^{-5}$) соответственно и 54,5% против 38,8% ($p = 2{,}54 \times 10^{-4}$) для пациенток с измеряемыми проявлениями заболевания [16].

Медиана ВБП в группе «рибоциклиб + летрозол» достигла 25,3 мес. (95% ДИ 23,0–30,3) против 16 мес. (95% ДИ 13,4–18,2) в группе «летрозол + плацебо» (ОР 0,568; 95% ДИ 0,457–0,704; $p = 9{,}63 \times 10^{-8}$) [16].

При оценке данных ОВ медиана в группе «рибоциклиб + нестероидные ингибиторы ароматазы (НСИА)» не достигнута, в то время как в группе «летрозол + плацебо» составила 33 мес. (ОР 0,746 (0,517–1,078)).

Основными побочными явлениями были нейтропения (74,3%), тошнота (51,5%), общая слабость (36,5%) и диарея (35,5%).

В другом крупном рандомизированном исследовании 3-й фазы MONALEESA-3 участвовало 726 постменопаузальных женщин с HR+HER2-негативным метастатическим РМЖ, получавших комбинированную терапию рибоциклибом и фулвестрантом (n = 484) по сравнению с группой применяющих только фулвестрант (n = 242) в 1-й или во 2-й линии лечения [17]. Первичной конечной точкой в исследовании также была ВБП.

При анализе данных было показано увеличение медианы ВБП в группе фулвестранта с рибоциклибом по сравнению с монотерапией фулвестрантом – 20,5 против 12,8 мес., снижение риска прогрессирования составило 41% (ОР = 0,593, $p < 0{,}0001$). Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания среди пациентов, получавших лечение в первой линии, составила 33,6 мес. (95% ДИ, 27,1–41,3) в группе рибоциклиба и 19,2 мес. (ОР 0,55; 95% ДИ, 0,42–0,72) в группе плацебо. У пациенток, получивших лечение во 2-й линии терапии, различия также были статистически значимы: 14,6 мес. против 9,1 мес. (ОР 0,57 (95% CI, 0,44–0,74)) [17, 18]. Показатели объективного ответа также были значимо выше в группе с рибоциклибом: 32,4 против 21,5% ($p < 0{,}001$) [17], а эффект от терапии был зафиксирован к 8-й нед. лечения.

Оценка общей выживаемости при медиане наблюдения в 42 мес. составила 57,8% (95% ДИ, 52,0–63,2) в группе рибоциклиба и 45,9% (95% ДИ, 36,9–54,5) в контрольной группе (ОР = 0,72; 95% ДИ, 0,57–0,92; $p = 0{,}00455$) [18]. В группе комбинированной терапии ОВ не была достигнута по сравнению с 40 мес. в группе с фулвестрантом ($p < 0{,}01$). У получавших терапию в 1-й линии лечения медиана ОВ также не была достигнута в группе с рибоциклибом против 45,1 мес. в контрольной группе (ОР 0,700 [95% ДИ, 0,479–1,021]). Эффективность лечения отмечена и во 2-й линии лечения: медиана ОВ составила 40,2 против 32,5 мес. соответственно (ОР, 0,730 [95% ДИ, 0,530–1,004]) [19]. При подгрупповом анализе было показано, что выигрыш в терапии рибоциклибом имели пациентки вне зависимости от возраста, неоадъювантной или адъювантной химиотерапии, наличия костных или висцеральных метастазов.

Относительно новым показателем эффективности стало определение времени до последующего проведения химиотерапии: медиана времени до последующего назначения химиотерапевтических агентов составила 29,5 мес. в группе фулвестранта, в то время как в группе комбинированной эндокринотерапии медиана не была достигнута (ОР = 0,696) [19].

Нежелательные явления в исследовании MONALEESA-3 были полностью идентичны предшествовавшим исследованиям с CDK4/6-ингибиторами; в группе с рибоциклибом частота выявления нейтропении 3-й и 4-й ст. составила 57,1 и 0,8%; частота гепатотоксичности 3-й и 4-й ст. – 13,7 и 5,8% соответственно; частота удлинения QT-интервала – 3,1 против 1,2%. Редукция дозы рибоциклиба потребовалась у 39% пациенток, что, однако, не повлияло на результаты лечения [20].

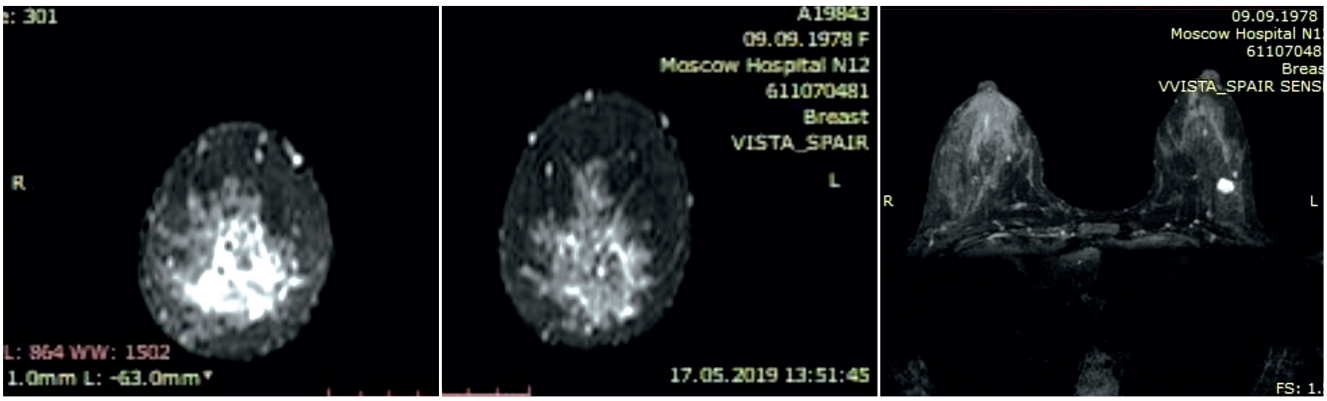
В крупном международном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании III фазы MONALEESA-7 оценивалась эффективность и безопасность эндокринотерапии в сочетании с рибоциклибом у больных пре- и перименопаузального возраста с РЭ+ HER2-метастатическим РМЖ [21]. Пациентки были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы, получавшие терапию ингибиторами ароматазы или тамоксифеном на фоне овариальной супрессии гозерилином 3,6 мг 1 раз в 28 дней в сочетании с рибоциклибом (n = 355) или в комбинации с плацебо (n = 337). Допускалось применение гормональной или химиотерапии как в нео- или адъювантном режиме, так и одной линии химиотерапии по поводу метастатической болезни. Первичной конечной точкой в исследовании было ВБП.

При анализе данных отмечено существенное увеличение ВБП у пациенток, получавших рибоциклиб, по сравнению с контрольной группой – 23,8 против 13,0 мес. (ОР 0,55, 95% ДИ 0,44–0,69; $p < 0{,}0001$). Наибольший выигрыш достигнут в группе получавших комбинацию рибоциклиба с ингибиторами ароматазы – 27,5 мес. против 13,8 мес. (ОР 0,57, 95% ДИ 0,44–0,74), а также получавших только терапию ИА. В группе тамоксифена в сочетании с рибоциклибом тоже показано увеличение ВБП: 22,1 мес. против 11 мес. в группе тамоксифена (ОР 0,59, 95% ДИ 0,39–0,88) [21].

Объективный ответ был выше в группе рибоциклиба в сочетании с гормонотерапией и составил 41%, в группе только гормонотерапии – 30% ($p = 0{,}00098$). При этом наблюдалось увеличение частичных ответов до 39% против 28% соответственно. Наблюдался выигрыш в показателях ВБП как в отношении висцеральных метастазов в группе рибоциклиба по сравнению с только ГТ – 23,8 мес.

● ***Рисунок 1.*** МРТ молочных желез с в/в контрастированием от 17.05.2019, оценивающий распространненость очага в правой молочной железе

● ***Figure 1.*** Breast contrast-enhanced MRI assessed the prevalence and characteristics of malignant lesion in the right breast, 17.05.2019




против 10,4 мес. (p = 1,39 x $10^{-6}$) соответственно, так и в отношении невисцеральных метастазов: 27,5 мес. против 19,3 (p = 0,02) соответственно [22].

Общая выживаемость в группе рибоциклиба была достоверно больше и характеризовалась снижением относительного риска смерти на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ, 0,54–0,95). При медиане наблюдения 42 мес. оставались живыми 70,2% пациенток, получавших CDK4/6-ингибитор против 46% в группе моноэндокринотерапии. Медиана ОВ у пациенток в группе комбинированной эндокринотерапии не была достигнута, в то время как в группе гормонотерапии + плацебо составила 40,9 мес. (ОР 0,71 (95% ДИ, 0,54–0,95; p = 0,00973)). При анализе подгрупп медиана ОВ не достигнута в группе пациентов, получавших рибоциклиб в комбинации с ингибиторами ароматазы, против 40,7 мес. в группе «плацебо + ИА» (ОР 0,70 (95% ДИ, 0,50–0,98)) [23]. Выигрыш по показателям ОВ был продемонстрирован во всех подгруппах и не зависел от возраста пациенток, локализации метастазов, а также наличия химиотерапии по поводу мРМЖ [23, 24].

Было отмечено увеличение показателя времени до назначения химиотерапевтического лечения: в группе комбинированной эндокринотерапии медиана времени не достигнута против 36,9 мес. в группе моноэндокринотерапии [23]. Основными нежелательными явлениями 3-й или 4-й ст. были нейтропения – 63,5% пациентов в группе рибоциклиба и 4,5% в группе плацебо, гепатотоксичность – 11% против 6,8% соответственно и удлиненный интервал QT – 1,8% против 1,2% соответственно.

Далее будет представлен клинический опыт применения рибоциклиба и гормонотерапии в различных линиях лечения метастатического рака молочной железы.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациентка Л. 1978 г. р., на момент постановки диагноза 41 год. Диагноз «рак правой молочной железы T3N1M1, метастазы в подмышечных лимфоузлах, легких, печени и костях».

В анамнезе 22.11.2016 – перелом шейки бедра, по поводу чего по месту жительства выполнено эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Через 6 мес. появился надсадный кашель, который не проходил от стандартного антибактериального и симптоматического лечения и усиливался в динамике. В мае 2019-го самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе (*рис. 1*).

По месту жительства проведена биопсия правого подмышечного лимфоузла. По данным гистологического исследования – метастаз инфильтративного рака молочной железы. ИГХ: РЭ 75%, ПР 25%, HER2 heu 0, Ki67 55%.

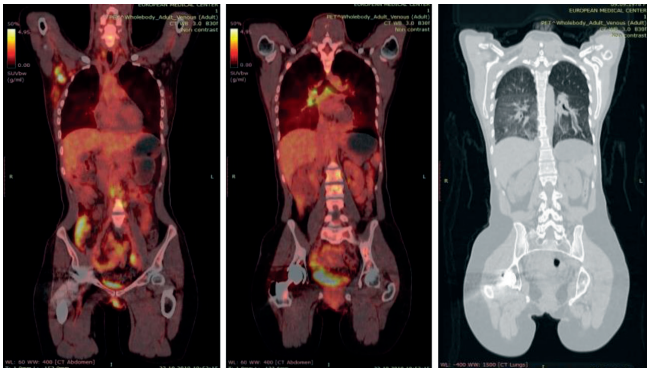
Обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где 14.10.2019 была проведена Cor-биопсия правой молочной железы. По данным гистологического исследования – кусочки ткани молочной железы с разрастанием долькового инфильтративного рака G2. ИГХ: РЭ 80%, ПР 80%, HER2 0, Ki67 50%.

По данным обследования ПЭТ КТ от 22.10.2019 – опухоль правой молочной железы, метастазы в регионарные лимфоузлы, поражение плевры, инфильтрация легких, метастазы в печени, костях (*рис. 2*).

Учитывая первичную консультацию гематолога по месту жительства и подозрение на миелодиспластический синдром, 16.09.2019 выполнена трепанбиопсия подвздошной кости. По данным гистологического исследования костный мозг представлен тремя ростками кроветворения неравномерной клеточности. В двух межбалочных

● ***Рисунок 2.*** Данные ПЭТ-КТ от 22.10.2019

● ***Figure 2.*** PET-CT data, 22.10.2019



полостях клеточность повышена за счет роста метастатической опухоли. Заключение: учитывая данные анамнеза, метастаз рака молочной железы. В биохимии крови от 27.10.2019 – повышение трансаминаз до 3,5 нормы.

Пациентка представлена для обсуждения на онкологическом консилиуме.

**Обсуждение**

Учитывая множественность поражения, рассмотрен вопрос о наличии либо отсутствии висцерального криза.

**Определение висцерального криза [25]:**

- Множественное метастатическое поражение внутренних органов с клиническими или лабораторными признаками нарушения их функции
- или иное состояние, создающее угрозу жизни пациента, требующее быстрого достижения противоопухолевого эффекта, в т.ч.
  - метастатическое поражение печени, сопровождающееся явлениями печеночной недостаточности (уровня билирубина, АСТ, АЛТ),
  - лимфангоит легких и/или множественное метастатическое поражение легких, сопровождающееся явлениями дыхательной недостаточности,
  - лептоменингиальные метастазы,
  - метастатическое поражение костного мозга,
  - литические метастазы в костях как дебют заболевания и/или прогрессирование болезни, сопровождающееся гиперкальциемией.

Объективные данные пациентки Л. 1978 г. р. (41 год): общее состояние удовлетворительное; индекс Карновского: 100%; шкала ECOG: 0, болевой синдром отсутствует, одышка только при значительной физической нагрузке.

В биохимии крови уровень билирубина, кальция крови в норме. В развернутом клиническом анализе крови отклонений нет. ЭхоКГ, ЭКГ – без отклонений.

Анамнез заболевания длительный, предположительный дебют в 2016 г. – перелом шейки бедра. Течение благоприятное, без клинически значимых нежелательных явлений. Результаты биопсии первичной и метастатической опухоли идентичны: молочная железа – дольковый инфильтративный рак G2, РЭ 80%, ПР 80%, HER2 neu 0. Ki67 50%; подмышечные л/у – мтс инфильтративного рака молочной железы РЭ 75%, ПР 25%, HER2 neu 0. Ki67 55%. На момент окончательной постановки диагноза состояние пациентки стабильно-удовлетворительное, данных за висцеральный криз нет.

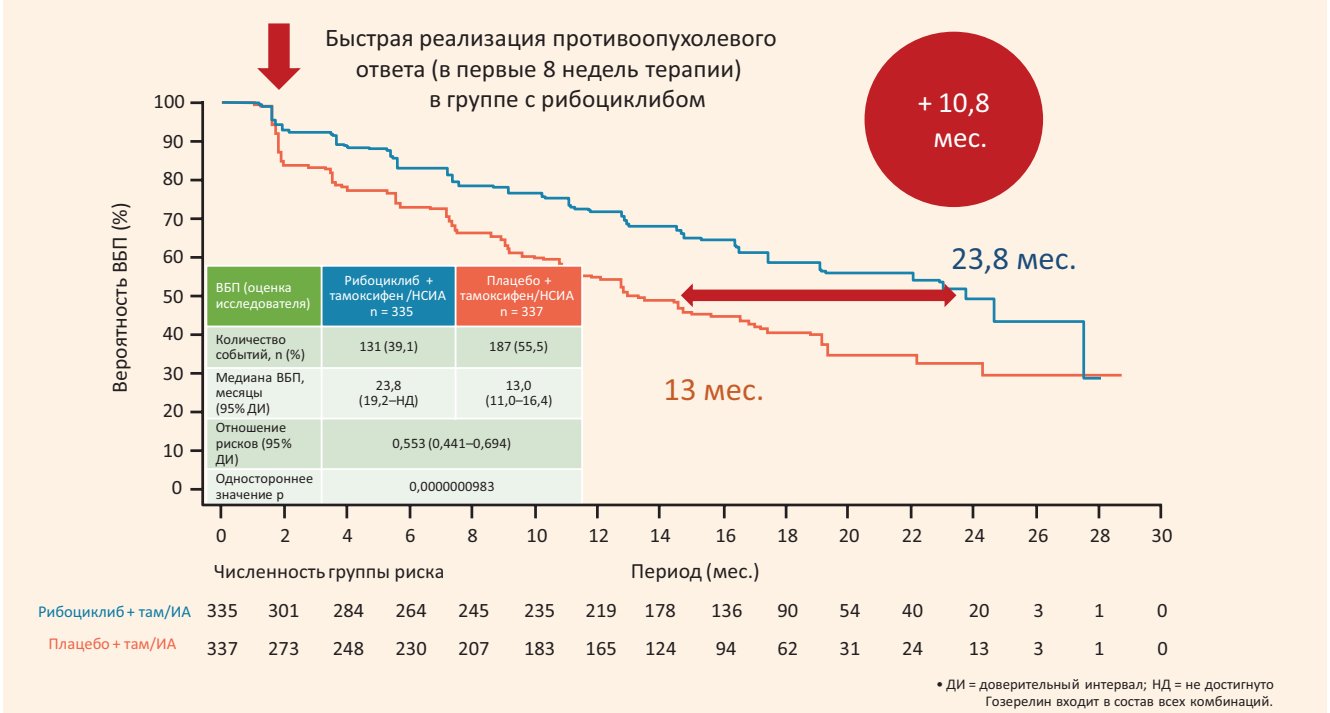
Онкологическим консилиумом проанализированы данные последних исследований по наиболее эффективному применению 1-й линии эндокринотерапии у женщин в пременопаузе (*рис. 3–5*).

Консилиумом проанализированы данные по наиболее сложным пациенткам, имеющим множественные висцеральные метастазы, в т. ч. в легких и печени.

Консилиумом проанализированы возможности увеличения продолжительности жизни пациентки с множественными висцеральными и остальными метастазами (*рис. 5*)

***Рисунок 3.*** Сравнение результатов мВБП. Исследование MONALEESA-7

***Figure 3.*** Comparison of median PFS results. MONALEESA-7 study




• ДИ = доверительный интервал; НД = не достигнуто
Гозерелин входит в состав всех комбинаций.

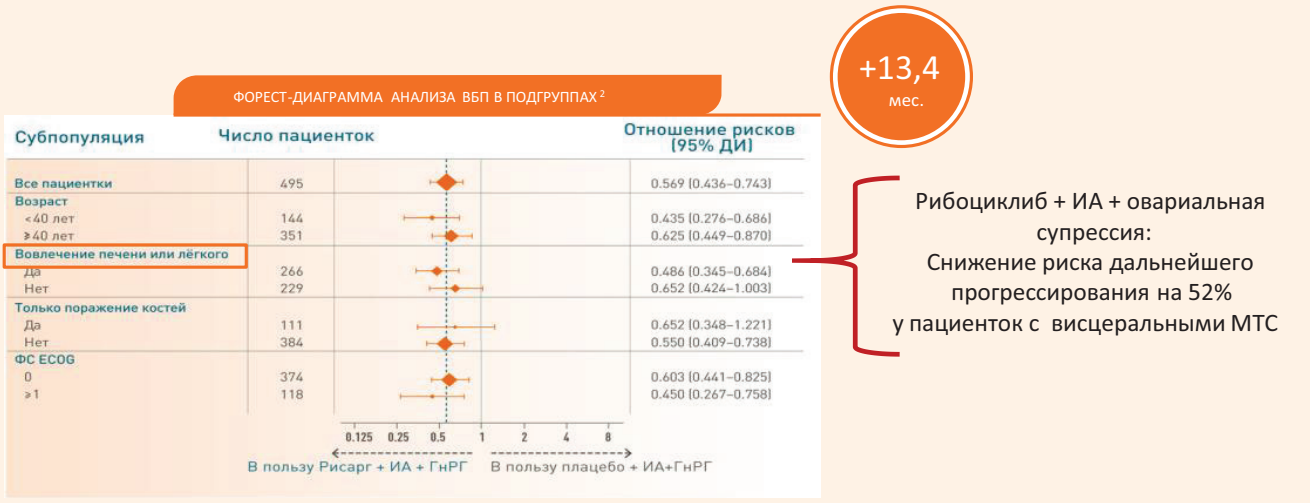
Эндокринотерапия с рибоциклибом привела к быстрому и существенному выигрышу в показателях выживаемости без прогрессирования (+10,8 мес.)

Консилиумом принято решение о назначении первой линии лекарственной терапии по схеме: ингибиторы ароматазы – анастрозол 1 мг/сут, р.о.; ингибиторы CDK4/6 – рибоциклиб 600 мг/сут, р.о., день 1–21, каждые 28 дней; аналоги гонадотропин-рилизинг гормона 3,6 мг, п/к каждые 28 дней (овариальная супрессия); остеомодифицирующие агенты – золедроновая кислота 4 мг, в/в, кап., 15 мин – каждые 28 дней на фоне приема витамина D и препаратов кальция.

Оценка эффективности через 4 мес. лечения по схеме «анастрозол + рибоциклиб». По данным ПЭТ/КТ от 22.02.2020 отмечена положительная динамика в ответ на проводимое лечение в сравнении с ПЭТ/КТ от 22.10.2019: регрессия опухоли в правой молочной железе, полная регрессия лимфаденопатии, отсутствие инфильтрации в легких и по плевре, уменьшение выпота в правой плевральной полости, отсутствие очаговой метаболической активности в печени, отсутствие метаболической активности в костях (*рис. 6*).

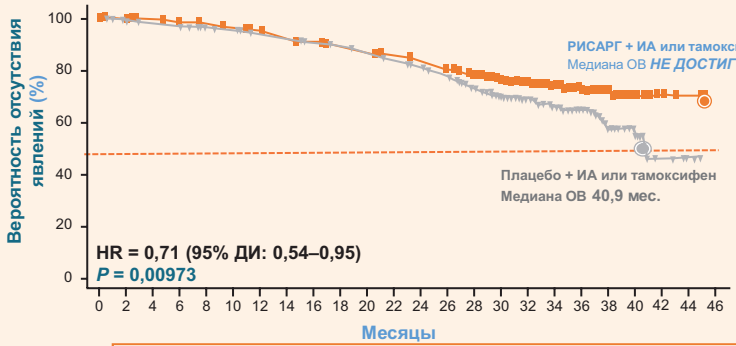
Пациентка Л. 1978 г. р. (41 год), рак правой молочной железы T3N1M1, метастазы в подмышечные лимфоузлы, легкие, печень, кости. В течение 7 мес. продолжает лече-

**Рисунок 4.** Эффективность терапии рибоциклибом у пациенток с метастатическим процессом в висцеральные органы
**Figure 4.** Efficacy of ribociclib therapy in patients with visceral organ metastasis




1. Yardley D.A., Chan A., Nusch A. et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, TX. Abstract 1000.
2. Bardia A. et al. Tamoxifen or a nonsteroidal aromatase inhibitor with ribociclib in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 subgroup analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Poster 330p.

**Рисунок 5.** Увеличение общей выживаемости в группе рибоциклиба по сравнению с моноэндокринотерапией в первой линии мРМЖ. MONALEESA-7
**Figure 5.** Increased overall survival in the ribociclib group compared with monoendocrine therapy in the first-line treatment of mBC. MONALEESA-7




| | РИСАРГ + ИА или тамоксифен* N = 335 n (%) | Плацебо + ИА или тамоксифен N = 337 n (%) |
|---|---|---|
| Явления — число пациенток (%) | 83 (24,8) | 109 (32,3) |
| Цензурированы | 252 (75,2) | 228 (67,7) |
| HR (95% ДИ) | 0,712 (0,535-0,948) | |
| *P*-значение | 0,00973 | |
| Медиана ОВ, мес. (95% ДИ) | НЕ ДОСТИГНУТА | 40,9 (37,8-NR) |
| Расчетная ОВ по Kaplan-Meier (95% ДИ)* | | |
| 36 мес. | 71,9 (66,0-77,0) | 64,9 (58,7-70,4) |
| 42 мес.† | 70,2 (63,5-76,0) | 46,0 (32,0-58,9) |

- *В рамках первой линии терапии рибоциклиб позволял достичь значительного улучшения ОВ при промежуточном анализе, со снижением риска смерти на 29%*
- *Через 42 месяца выживаемость в группе РИСАРГ составила 70%* †

***РИСАРГ не показан к применению в комбинации с тамоксифеном.**
- В группу тамоксифена в качестве компонента комбинированной терапии было рандомизировано 177 из 672 пациенток, и 87 из них получали РИСАРГ + тамоксифен.[18]

ИА, ингибитор ароматазы; HER2, рецептор-2 эпидермального фактора роста человека; HR, отношение рисков; HR+, положительный по гормональным рецепторам; ITT, популяция «согласно назначенному лечению»; рРМЖ, распространенный рак молочной железы; NR, не достигнуто; ОВ, общая выживаемость.
† Оценка ОВ через 42 месяца была частью ориентировочного анализа без сопутствующей статистики.

ние по схеме: рибоциклиб/анастрозол/золадекс/золедроновая кислота без значимой токсичности и при сохранении хорошего качества жизни (*рис. 7*).

**Обсуждение. Гепатотоксичность**

Частота гепатотоксичности 3-й и 4-й ст. составляет от 6 до 14% [16, 17, 21] и сопровождается увеличением уровнем АЛТ/АСТ и повышением уровня билирубина.

Перед назначением терапии, а также во время ее проведения необходим сбор анамнестических данных с анализом сопутствующих заболеваний, таких как гепатит В и С, аутоиммунный гепатит, синдром Жильбера, недостаточность надпочечников и др., проведение биохимического анализа крови (определение уровня АЛТ/АСТ и соотношения между ними, уровнем общего, прямого и непрямого билирубина; сбор клинического и соматического статуса – нарастание желтухи, астения и т. д.), а также учет приема лекарственных препаратов, способных к увеличению показателей печеночных ферментов.

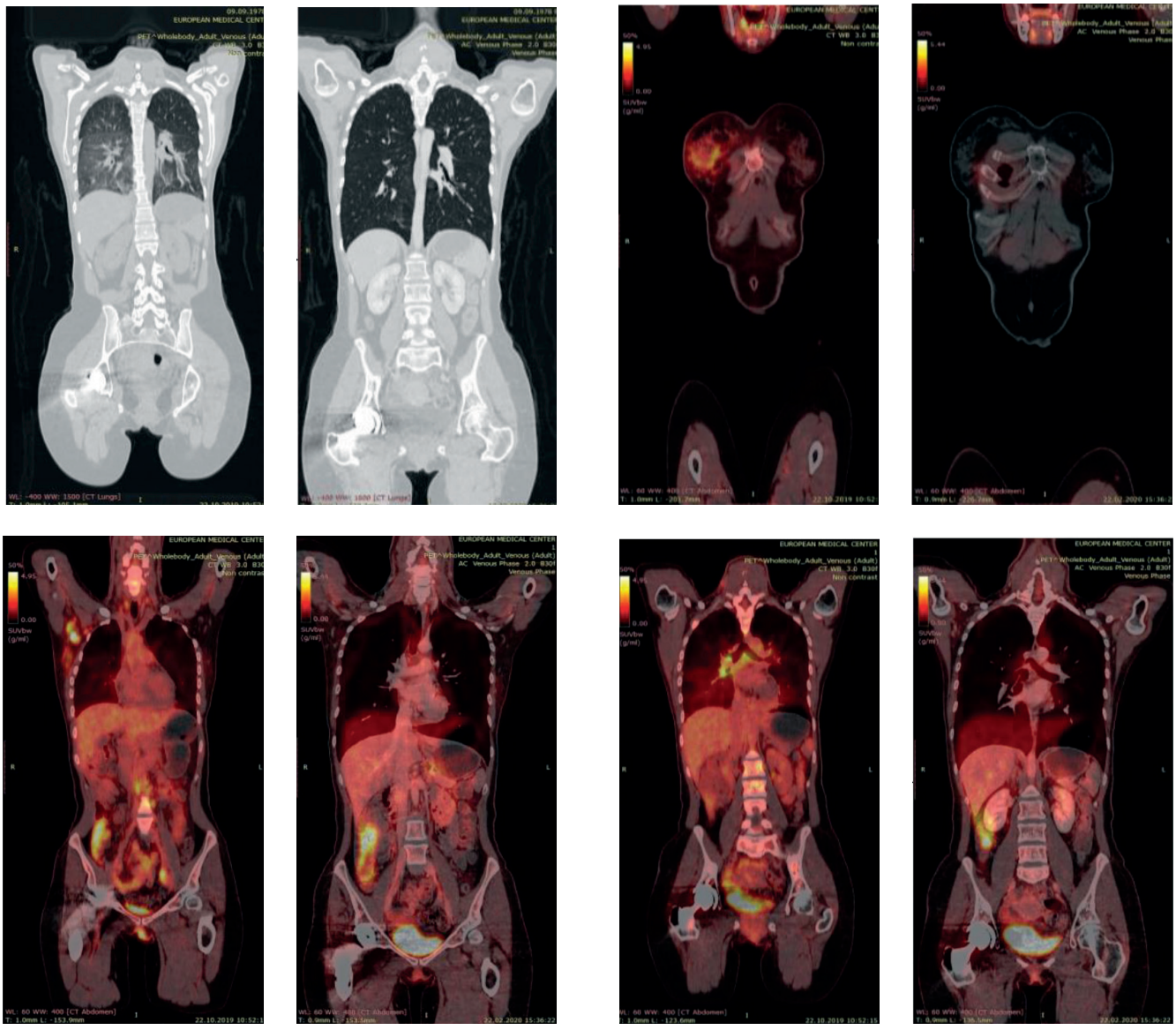
Важным фактором в отношении показателей печеночных ферментов является определение висцерального криза, поэтому всегда необходима оценка данных анализов крови и соотношение клинического статуса пациента и данных обследования.

Для своевременного выявления нарушения биохимических показателей крови рекомендовано проводить оценку функции печени перед началом терапии, затем 1 раз в 2 нед. в течение двух первых циклов, а также в начале каждого из последующих четырех циклов и далее по клиническим показаниям (*рис. 8*).

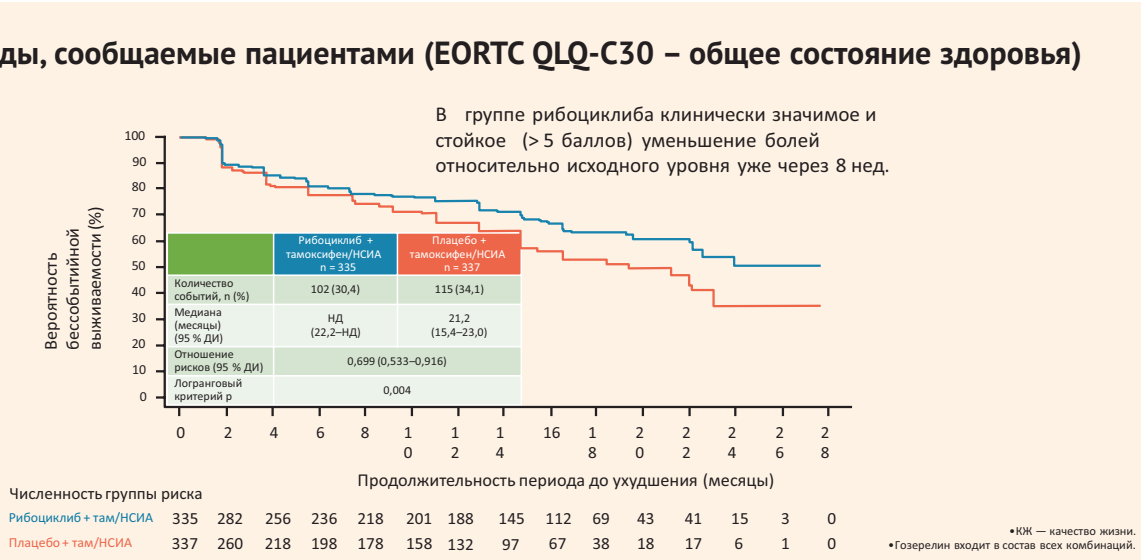
Далее будет представлен случай использования рибоциклиба у предлеченной больной на фоне тяжелой гематологической токсичности после многократных курсов химиотерапии.

***Рисунок 6.*** Выраженный положительный эффект от терапии рибоциклибом по данным ПЭТ-КТ от 02.2020

***Figure 6.*** A pronounced positive effect of ribociclib therapy according to PET-CT findings, 02.2020

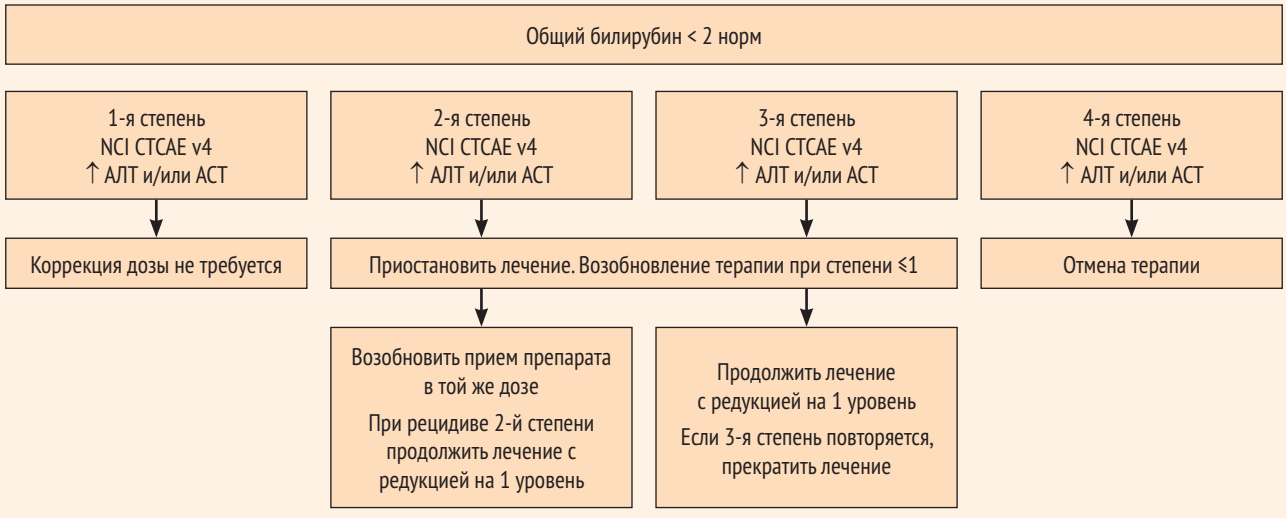


● ***Рисунок 7.*** Качество жизни пациенток на фоне терапии рибоциклибом
● ***Figure 7.*** Patients' quality of life against the background of ribociclib therapy




При терапии рибоциклибом отмечалось существенное улучшение качества жизни:
значительное увеличение времени до однозначного ухудшения общего состояния здоровья/КЖ по меньшей мере на 10% в группе терапии рибоциклибом по сравнению с группой приема плацебо

● ***Рисунок 8.*** Коррекция дозы рибоциклиба в зависимости от степени гепатотоксичности
● ***Figure 8.*** Ribociclib dose adjustment depending on the degree of hepatotoxicity




## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

У пациентки Д. 1982 г. р. в 2012 г. был установлен диагноз «рак левой молочной железы T2N1M0» (на момент постановки диагноза возраст пациентки 30 лет). По данным первичного гистологического исследования – инфильтрирующий умеренно-дифференцированный протоковый рак молочной железы.

В августе 2012-го по месту жительства выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. По результатам послеоперационного гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований – инвазивный протоковый рак молочной железы с метастазами в 2 из 9 лимфатических узлов, РЭ 0, РП 0, Ki67 более 50%, HER2 neu (3+). От проведения какой-либо адъювантной терапии пациентка отказалась.

В ноябре 2012-го по данным УЗИ регионарных зон выявлены метастазы в подключичные л/у слева размерами 9 х 4 и 4 х 3 мм. Выполнена пункционная биопсия л/у – при цитологическом исследовании верифицирован железистый рак. Проведено 2 курса химиотерапии в режиме CAF: циклофосфамид 100 мг/м$^2$ внутрь в 1–14-е дни +

доксорубицин 30 мг/м$^2$ в 1-й и 8-й дни + 5-фторурацил 500 мг/м$^2$ в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед. Далее с февраля по март 2013 г. проведено 2 курса лекарственного лечения по схеме: доцетаксел 75 мг/м$^2$ в/в кап. + трастузумаб 6 мг/кг в/в каждые 3 нед. По результатам контрольного обследования отмечено увеличение метастазов в подключичных л/у слева до 11 х 7 и 7 х 4 мм соответственно. С марта по май 2013 г. проведено 4 курса химиотерапии по схеме «паклитаксел 175 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC6 + трастузумаб 6 мг/кг каждые 3 нед.». По данным динамического контроля в мае 2013 г. отмечено появление метастаза в подмышечном л/у слева до 6 мм, который был верифицирован цитологически. Учитывая отрицательные результаты лекарственного лечения, пациентка обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где был проведен пересмотр гистологических и ИГХ-препаратов и ретестирован трижды негативный фенотип рака молочной железы с индексом Ki67 – 19%.

С июля 2014-го начата терапия капецитабином 2000 мг/м$^2$ р.о. 1–14 дни, каждые 3 нед., а также проведена ДЛТ на послеоперационный рубец СОД 50 Гр и на зоны регионарного метастазирования СОД 40–50 Гр.

В феврале 2014-го по данным КТ ОГК выявлено прогрессирование заболевания в виде появлении метастазов по плевре: на уровне средней доли по ходу шестого межреберья метастатический узел размерами 32 х 11 мм; по боковой костальной плевре на уровне четвертого межреберья размерами 22 х 7 мм, а также мелкие узелки справа и по ходу междолевой плевры. С марта по октябрь 2014-го проведено 9 курсов ХТ по схеме: гемцитабин 1000 мг/м$^2$ в/в кап. 1-й и 8-й дни + цисплатин 50 мг/м$^2$ в/в кап. 1-й день, каждые 3 нед. с положительным эффектом в виде регрессии размеров очагов на 22%. Однако в октябре 2014 г. вновь отмечен рост очагов по плевре.

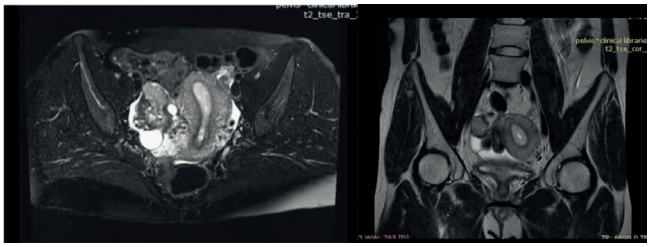
С октября 2014 г. начата терапия эрибулином 1,4 мг/м$^2$ в/в кап., каждые 21 день.

По данным контрольного обследования в марте 2015 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров метастатических очагов. Терапия эрибулином продолжена. Суммарно пациентке проведено 57 курсов химиотерапии эрибулином до июля 2018 г., что привело к развитию тромбоцитопении III ст. и полинейропатии III ст. В связи с токсичностью после 29-го курса химиотерапии доза препарата редуцирована до 0,7 мг/м$^2$.

По данным промежуточных контрольных обследований очаги по плевре находились в стадии стабилизации

В августе 2018-го у пациентки появились жалобы на кровянистые выделения из половых путей. Проведено МРТ органов малого таза, по результатам которого выявлено объемное кистозно-солидное образование правого яичника размерами 7,9 х 5,9 х 3,7 см, а также объемное образование в левом яичнике аналогичной солидной уплотненной структуры общими размерами до 2,2 х 2,1 х 1,2 см (*рис. 9*).

***Рисунок 9.*** Образования в правом и левом яичниках с подозрением на метастатический процесс (данные МРТ органов малого таза с в/в контрастированием от 08.2018)
***Figure 9.*** The right and left ovarian masses with suspected metastatic disease (contrast-enhanced MRI of the pelvis findings, 08.2018)



В августе 2018 г. пациентке выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками. По данным гистологического исследования НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в яичниках метастазы инфильтративного рака молочной железы неспецифического типа 2-й ст. злокачественности. ИГХ – РЭ 7 баллов, РП 5 баллов, HER2 neu 0, Ki 67 25%.

Учитывая данные ИГХ по ретестированию метастатического процесса, с октября 2018 г. начата терапия в режиме «летрозол 2,5 мг/сут ежедневно с добавлением рибоциклиба 600 мг р.о., 1–21 день, каждые 28 дней».

По данным КТ ОГК с марта по октябрь 2019 г. – единичные плоские и мелкие узелки по костальной и диафрагмальной плевре справа, на уровне средней доли по ходу 6-го межреберья и мелкие узелки по ходу междолевой плевры остаются без динамики по сравнению с исследованием от 09.2018, выполненным перед назначением схемы «летрозол + рибоциклиб» (*рис. 10*).

***Рисунок 10.*** Данные КТ ОГК в динамике, показывающие стабилизацию диссеминированного процесса по ходу плевры: a) КТ ОГК от 09.2018; b) КТ ОГК от 03.2019; c) данные КТ ОГК от 10.2019
***Figure 10.*** Thoracic CT progression findings, showing the stabilization of the perifissural disseminated process: a) Thoracic CT dated 09.2018; b) Thoracic CT dated 03.2019; c) Thoracic CT dated 10.2019



При контрольном клиническом анализе крове после 3-го курса терапии отмечалось снижение уровня нейтрофилов до 4-й ст. без клинически значимых симптомов. Учитывая данное осложнение, а также многочисленные курсы химиотерапии, пациентке рекомендована редукция дозы до 400 мг р.о. в 1–21-й дни, каждые 28 дней.

Пациентка продолжает терапию летрозолом в сочетании с рибоциклибом до настоящего момента с постоянным контролем анализов крови и сердечной деятельности. Значимых осложнении терапии зафиксировано не было. Таким образом, показано, что эффективность терапии с включением ингибиторов CDK4/6 достигнута даже на поздних стадиях лечения, в частности после проведения многочисленных курсов ХТ.

**Обсуждение. Гематологическая токсичность**

В отношении развития нейтропении, по данным некоторых исследований, восстановление показателей нейтрофилов происходит на 5–7-й дни после приостановки терапии [26] и отличается от нейтропении, индуцированной химиотерапией. В настоящее время редукция дозы осуществляется с 600 до 400 и с 400 до 200 мг/сут.

По данным исследования оценки эффективности лечения на фоне редукции дозы рибоциклиба было показано, что снижение дозы не влияло на медиану выживаемости без прогрессирования. Так, в исследовании MONALEESA-2 медиана ВБП составила 27,7 мес. без редукции против 25,3 мес. с редукцией ⩾ 1 уровня соответственно, в исследовании MONALEESA-7 – 23,8 мес. против 27,5 мес. соответственно [20]. Алгоритм корректировки дозы препарата представлен на *рис. 11* [27].

Важно отметить, что корректировка нейтропении не должна проходить с использованием препаратов Г-КСФ, а также терапии дексаметазоном с учетом несоответствия механизмам действия данных препаратов. Нейтропения, вызванная применением CDK4/6-ингибиторов, связана с блокировкой клеточного цикла и процесса созревания клеток, в то время как нейтропения, ассоциированная с применением химиотерапевтических агентов, вызывает повреждение клеток – предшественников нейтрофилов, для восстановления которых требуется длительное время, и этот период характеризуется серьезным риском развития инфекционных осложнений.

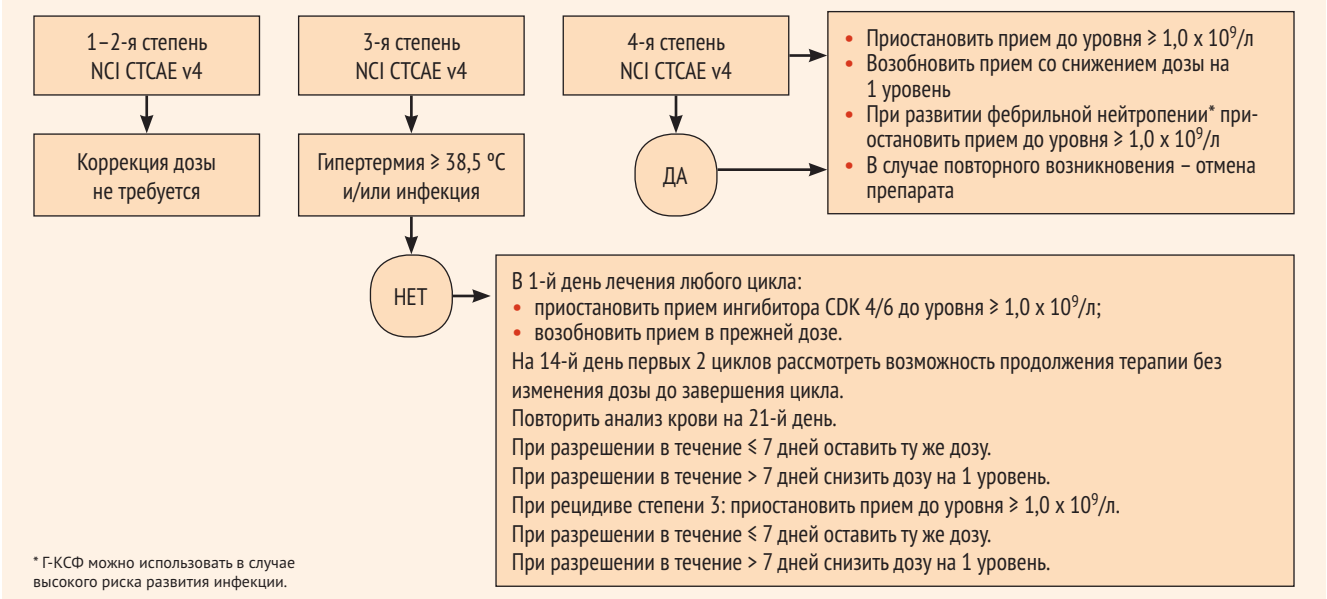
## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

У пациентки К. 1969 г. р. в 2010 г. при дообследовании по месту жительства диагностирован рак левой молочной железы T2N1M0. По результатам гистологического и ИГХ-исследования образования в молочной железе – инфильтративный протоковый рак, РЭ 7б, РП 7б, HER2 neu 1+, Ki67 32%. В октябре 2010-го пациентке проведена предоперационная ДЛТ на образование в молочной железе СОД 50 Гр, на подключичную область СОД 44 Гр, на аксиллярную область СОД 40 Гр.

В сентябре 2010 г. выполнена радикальная мастэктомия слева, по результатам послеоперационного гистологического заключения – инфильтративный рак неспецифического типа со слабовыраженным лечебным патоморфозом, в 3 из 6 л/у метастазы рака без признаков лечебного патоморфоза. В качестве адъювантной химиотерапии с октября 2010 г. по февраль 2011 г. проведено 6 курсов в режиме «циклофосфамид 100 мг/м$^2$ внутрь 1–14-й дни + доксорубицин 30 мг/м$^2$ в 1-й и 8-й дни, 5-фторурацил 500 мг/м$^2$ в 1-й и 8-й дни 1 раз в 4 нед.». В марте 2011 г. пациентке выполнена двусторонняя овариэктомия и начата адъювантная гормонотерапия анастразолом 1 мг/сут.

В марте 2013-го по данным динамического обследования выявлен солитарный метастаз в грудину. В апреле 2013-го по месту жительства проведена ДЛТ СОД 30 Гр на

**Рисунок 11.** Корректировка дозы рибоциклиба в зависимости от степени развития нейтропении
**Figure 11.** Ribociclib dose adjustment depending on the degree of neutropenia



область метастаза грудины. С мая 2013 г. по август 2013 г. проведено 6 курсов ПХТ (доксорубицин 60 мг/м$^2$ в/в кап. + карбоплатин AUC5 в/в кап. каждые 3 нед. с добавлением золедроновой к-ты 4 мг 1 раз в 28 дней). После окончания ХТ с августа 2013 г. по май 2014 г. проводилась терапия летрозолом, прием которого пациентка самостоятельно отменила.

В августе 2014 г. пациентка обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где была проведена открытая биопсия метастаза в грудине. По данным гистологического исследования – фрагменты плотной фиброзной ткани с дистрофически измененными комплексами инфильтративного рака неспецифического типа с лечебным патоморфозом 2-й ст. По результатам ИГХ-исследования РЭ – 8 баллов, РП – 8 баллов, HER2 – отр., KI 67 – 3%. Пациентке назначена терапия экземестаном 25 мг/сут, которую она получала в течение 4 лет. Продолжена терапия бисфосфонатами. Прогрессирование в октябре 2018 г. по данным КТ ОГК: выявлены метастазы в лимфоузлы средостения максимальным размером до 2 см, множественные метастазы по плевре с обеих сторон максимальными размерами до 3,6 см, гидроторакс справа, метастаз в грудине оставался в фазе стабилизации.

С ноября 2018-го начата терапия по схеме «рибоциклиб 600 мг/сут, р.о. 1–21 дни + фулвестрант 500 мг в/м каждые 4 нед.», продолжена терапия золедроновой кислотой 1 раз в 3 мес. При первом динамического контроле в феврале 2019 г. отмечается выраженная положительная динамика в виде уменьшения в размерах большинства очагов по плевре, с сокращением максимальных размеров до 3 см в л/у средостения, с уменьшением контрольных очагов до 1,1 см.

При всех дальнейших динамических обследованиях отмечалось нарастание положительного эффекта со стороны метастазов по плевре и в л/у средостения (*рис. 12*).

По данным контрольного обследования в феврале 2020 г. большинство очагов по костальной и диафрагмальной плевре перестали отчетливо определяться. Сохраняющийся единственный узел по передней костальной плевре слева в своих максимальных поперечных размерах сократился с 2,1 х 1,4 см до 2,0 х 1,2 см (*рис. 13*).

На сегодняшний момент длительность терапии по схеме «рибоциклиб 600 мг/сут, р.о. 1–21 дни, 1 нед. перерыв + фулвестрант 500 мг в/м каждые 4 нед.» составляет более 18 мес. без клинически значимой токсичности.

Данный случай демонстрирует высокую эффективность ингибиторов CDK46 в сочетании с гормонотерапией в первых линиях лечения, а также эффективность данной терапии у пациентов, ответивших на предыдущую эндокринотерапию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью терапии метастатического люминального HER2-отрицательного рака молочной железы остается продление жизни. Наравне с этим, чрезвычайно важным является сохранение качества жизни пациенток, их социальной и профессиональной активности. Новые препараты, такие как ингибиторы CDK4/6, позволили не только увеличить продолжительность жизни, но и улучшить ее качество, что продемонстрировано в нескольких рандомизированных клинических

***Рисунок 12.*** Выраженный эффект от проведенной терапии рибоциклибом в сочетании с эндокринотерапией фулвестрантом по данным КТ ОГК: а) КТ ОГК от 02.2019; б) КТ ОГК от 05.2019; в) КТ ОГК от 10.2019; г) КТ ОГК от 02.2020

***Figure 12.*** Pronounced effect of the ribociclib therapy combined with fulvestrant endocrine therapy according to the thoracic CT findings: a) Thoracic CT dated 02.2019; b) Thoracic CT dated 05.2019; c) Thoracic CT dated 10.2019; d) Thoracic CT dated 02.2020

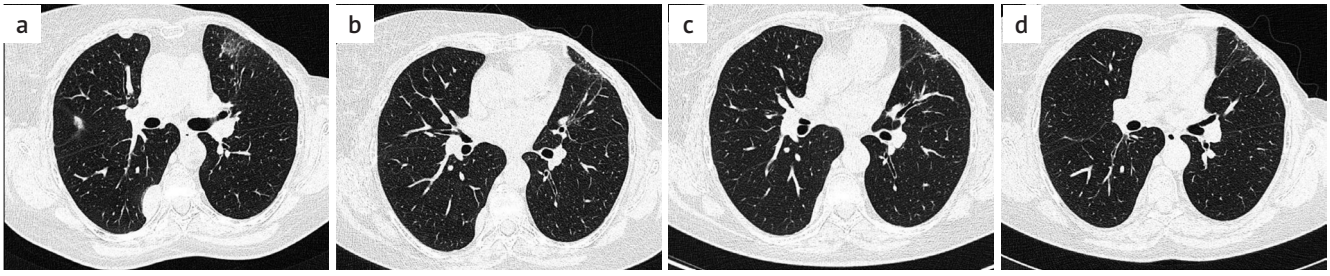
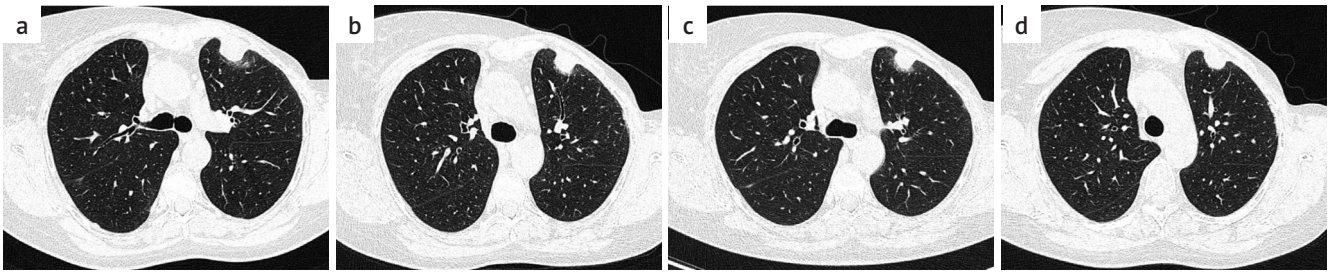



***Рисунок 13.*** Сохраняющийся метастатический узел по передней костальной плевре слева с постепенным уменьшением в размерах: а) КТ ОГК от 02.2019; б) КТ ОГК от 05.2019; в) КТ ОГК от 10.2019; г) КТ ОГК от 02.2020

***Figure 13.*** Remaining metastatic node along the anterior costal pleura on the left gradually decreasing in size: a) Thoracic CT dated 02.2019; b) Thoracic CT dated 05.2019; c) Thoracic CT dated 10.2019; d) Thoracic CT dated 02.2020



исследованиях III фазы. Токсичность данной группы препаратов остается предсказуемой и управляемой. Для каждого из нежелательных явлений разработан свой алгоритм действий, позволяющих минимизировать риски, связанные с проводимой терапией, сохранив при этом эффективность лечения. Таким образом, на сегодняшний день эндокринотерапия в комбинации с ингибиторами CDK4/6 остается комбинацией выбора для пациенток с метастатическим люминальным HER2-отрицательным раком молочной железы, чувствительным к эндокринотерапии, что отражено в клинических рекомендациях всех мировых онкологических сообществ.

Поступила / Received 21.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2020
Принята в печать / Accepted 08.06.2020

## Список литературы


1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Режим доступа: https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914_zno_v_2015.pdf.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
3. 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.
4. Жукова Л.Г., Хатькова Е.И., Феоктистова П.С., Гречухина К.С., Смолин С.А., Арутюнян Э.А., Коляго Е.М. Место палбоциклиба в терапии гормон-положительного HER2-негативного метастатического рака молочной железы. Данные рандомизированных исследований и реальной клинической практики. *Медицинский Совет*. 2019;(10):56–62. doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-56-62.
5. Jacquet E., Lardy-Cléaud A., Pistilli B., Franck S., Cottu P., Delaloge S. et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018;95:93–101. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.013.
6. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
7. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2101–2109. doi: 10.1200/JCO.2003.04.194.
8. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group [published correction appears in J Clin Oncol 2001 Jul 1;19(13):3302]. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2596–2606. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2596.
9. Bonneterre J., Thürlimann B., Robertson J.F., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski P. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3748–3757. doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3748.
10. Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A., Rolskiet J., Feltl D., Dewar J. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):503–511. doi: 10.1007/s10549-012-2192-4.
11. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
12. Gobbini E., Ezzalfani M., Dieras V., Bachelot T., Brain E., Debled M. et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018;96:17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
13. Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., André F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*. 2014;25(10):1871–1888. doi: 10.1093/annonc/mdu385.
14. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
15. Harbour J.W., Luo R.X., Dei Santi A., Postigo A.A., Dean D.C. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell*. 1999;98(6):859–869. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81519-6.
16. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
17. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentiis M.D., Im S.A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
18. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentiis M.D., Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
19. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentiis M.D., Im S.A. et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol*. 2019;30(suppl_5):v851–v934. Available at: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-ribocicl.
20. Beck J.T., Neven P., Sohn J., Chan A., Sonke G.S., Bachelot T. et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with ≥1 dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-06. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-06.
21. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
22. Yardley D.A., Chan A., Nusch A., Sonke G.S., Yap Y.-S., Bachelot T. et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-07. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-07.
23. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
24. Tripathy D., Campos-Gomez S., Lu Y.-S., Franke F., Bardia A., Wheatley-Price P. et al. Abstract P6-18-04: Ribociclib with a non-steroidal aromatase inhibitor and goserelin in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 age subgroup analysis. *Cancer Research*. 2019;79(4 Supp.):P6-18-04-P6-18-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-04.
25. Стенина М.Б., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Копп М.В., Королева И.А., Малыгин С.Е. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2015;(4, спецвыпуск):99–115. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-99-115.
26. Hu W., Sung T., Jessen B.A., Thibault S., Finkelstein M.B., Khan N.K., Sacaan A.I. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2016;22(8):2000–2008. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421.
27. Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Сельчук В.Ю. Ингибиторы циклин-зависимых киназ: эффективность и безопасность. *Медицинский совет*. 2019;(10):42–55. doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-42-55.


## References


1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen Moscow state medical research Institute – branch of the Federal state medical research CENTER of radiology of the Ministry of health of Russia; 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: https://nmicr.ru/upload/doc/2017/170914_zno_v_2015.pdf.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
3. 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.
4. Zhukova L.G., Khatkova E.I., Feoklistova P.S., Grechukhina K.S., Smolin S.A., Arutyunyan E.A., Kolyago E.M. Role of palbociclib in the treatment of hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer. Generalizing results

of randomized trials and real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(10):56–62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-56-62.
5. Jacquet E., Lardy-Cléaud A., Pistilli B., Franck S., Cottu P., Delaloge S. et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018;95:93–101. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.013.
6. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069–3103. doi: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
7. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A. et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2101–2109. doi: 10.1200/JCO.2003.04.194.
8. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y., Perez-Carrion R., Boni C., Monnier A. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group [published correction appears in J Clin Oncol 2001 Jul 1;19(13):3302]. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2596–2606. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2596.
9. Bonneterre J., Thürlimann B., Robertson J.F., Krzakowski M., Mauriac L., Koralewski P. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*. 2000;18(22):3748–3757. doi: 10.1200/JCO.2000.18.22.3748.
10. Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A., Rolskiet J., Feltl D., Dewar J. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):503–511. doi: 10.1007/s10549-012-2192-4.
11. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
12. Gobbini E., Ezzalfani M., Dieras V., Bachelot T., Brain E., Debled M. et al. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer*. 2018;96:17–24. doi: 10.1016/j.ejca.2018.03.015.
13. Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., André F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol*. 2014;25(10):1871–1888. doi: 10.1093/annonc/mdu385.
14. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A., Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
15. Harbour J.W., Luo R.X., Dei Santi A., Postigo A.A., Dean D.C. Cdk phosphorylation triggers sequential intramolecular interactions that progressively block Rb functions as cells move through G1. *Cell*. 1999;98(6):859–869. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81519-6.
16. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
17. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentiis M.D., Im S.A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
18. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentiis M.D., Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
19. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentiis M.D., Im S.A. et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol*. 2019;30(suppl_5):v851–v934. Available at: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-ribocicl.
20. Beck J.T., Neven P., Sohn J., Chan A., Sonke G.S., Bachelot T. et al. Ribociclib treatment benefit in patients with advanced breast cancer with ≥1 dose reduction: Data from the MONALEESA-2, -3, and -7 trials. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-06. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-06.
21. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
22. Yardley D.A., Chan A., Nusch A., Sonke G.S., Yap Y.-S., Bachelot T. et al. Ribociclib + endocrine therapy in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer presenting with visceral metastases: Subgroup analysis of phase III MONALEESA trials. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl.):P6-18-07. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-07.
23. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke F. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765.
24. Tripathy D., Campos-Gomez S., Lu Y.-S., Franke F., Bardia A., Wheatley-Price P. et al. Abstract P6-18-04: Ribociclib with a non-steroidal aromatase inhibitor and goserelin in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 age subgroup analysis. *Cancer Research*. 2019;79(4 Supp.):P6-18-04-P6-18-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-04.
25. Stenina M.B., Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Kopp M.V., Koroleva I.A., Malygin S.E. et. al. Practical guidelines for the drug treatment of breast cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors*. 2015;(4, special issue):99–115. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-99-115.
26. Hu W., Sung T., Jessen B.A., Thibault S., Finkelstein M.B., Khan N.K., Sacaan A.I. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*. 2016;22(8):2000–2008. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1421.
27. Kononenko I.B., Snegovoi A.V., Selchuk V.Yu. Cyclin-dependent kinase inhibitors: efficacy and safety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(10):42–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-42-55.

***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 им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: a-markovich@yandex.ru

**Калугин Максим Вячеславович,** врач-онколог научно-консультативного отделения амбулаторных методов диагностики и лечения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: okelmd@gmail.com

**Гордеева Ольга Олеговна,** врач-онколог отделения химиотерапии №3, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: helga.stolz@yandex.ru

**Якубова Мариам Жафяровна,** врач-онколог химиотерапевтического отделения дневного стационара, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер»; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6; e-mail: yak9090@mail.com

***Information about the authors:***

**Alla A. Markovich,** Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcer, Scientific Advisory Department of outpatient Diagnostic and Treatment Methods, 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: a-markovich@yandex.ru

**Maxim V. Kalugin,** oncologist, Scientific Advisory Department of outpatient Diagnostic and Treatment Methods, 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: okelmd@gmail.com

**Olga O. Gordeeva,** oncologist, Chemotherapeutic Department No. 3, 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: helga.stolz@yandex.ru

**Mariam Zh. Yakoobova,** oncologist, Chemotherapeutic Department, Day Hospital, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Region "Moscow Regional Oncological Dispensary"; 6, Karbysheva St., Balashikha, Moscow Region, 143900, Russia; e-mail: yak9090@mail.com

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-57-61



Клиническое исследование / Clinical trial

# PARP-ингибиторы в лечении больных метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2*. Опыт применения талазопариба в клинической практике

**М.А. Фролова**✉, e-mail: drfrolova@yandex.ru
**Е.В. Глазкова,** e-mail: mdglazkiova@gmail.com
**М.Б. Стенина,** e-mail: mstenina@mail.ru

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

**Резюме**

Около 10% всех случаев рака молочной железы (РМЖ) возникает у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*. Ведущей функцией белковых продуктов генов *BRCA1/2* является восстановление двунитевых разрывов ДНК посредством процесса гомологичной репарации. Поли-(АДФ рибоза)-полимеразы (PARP) также вовлечены в процесс репарации ДНК. Их функцией является восстановление однонитевых разрывов ДНК путем эксцизионной репарации оснований. PARP-ингибиторы представляют собой современную опцию лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного HER2-негативного РМЖ. Их действие основано на принципе «синтетической летальности» в условиях дисфункции BRCA, когда нарушаются оба процесса репарации ДНК, – гомологичная рекомбинация и эксцизионная репарация оснований. Это приводит к апоптозу опухолевых клеток. В настоящее время в России для лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного HER2-негативного РМЖ зарегистрированы 2 PARP-ингибитора – олапариб и талазопариб. Эффективность олапариба и талазопариба, по сравнению со стандартной химиотерапией, изучалась в схожих по дизайну исследованиях III фазы OlympiAD и EMBRACA. Выигрыш в выживаемости, приемлемый профиль токсичности, а также положительное влияние на качество жизни позволяют рекомендовать использование PARP-ингибиторов в схемах лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Очень важна роль PARP-ингибиторов в лечении метастатического тройного негативного РМЖ, учитывая агрессивное течение данного подтипа и ограниченное количество эффективных опций терапии. Мы представляем клинический случай применения талазопариба в качестве 4-й линии терапии у больной метастатическим тройным негативным РМЖ.

**Ключевые слова:** *BRCA*-ассоциированный рак молочной железы, PARP-ингибиторы, метастатический тройной негативный рак молочной железы, олапариб, талазопариб

**Для цитирования:** Фролова М.А., Глазкова Е.В., Стенина М.Б. PARP-ингибиторы в лечении больных метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2*. Опыт применения талазопариба в клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(9):57–61. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-57-61.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# PARP inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline *BRCA1/2* mutations. Experience of treatment with talazoparib in clinical practice

**Mona A. Frolova**✉, e-mail: drfrolova@yandex.ru
**Elena V. Glazkova,** e-mail: mdglazkova@gmail.com
**Marina B. Stenina,** e-mail: mstenina@mail.ru

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

**Abstract**

Germline *BRCA1/2* mutations account for about 10% of all breast cancer. *BRCA1/2* proteins are involved in homologous recombination - DNA double-strand break repair mechanism. Poly-(ADP ribose) polymerases (PARP) are required to repair DNA single-strand breaks through base excision repair. PARP inhibitors represent a modern option of treatment of metastatic HER2 negative breast cancer with germline *BRCA1/2* mutations. Mechanism of action of PARP inhibitors is based on the concept of synthetic lethality under conditions of *BRCA* dysfunction, when both DNA repair mechanisms, homologous recombination and base excision repair, are impaired. This leads to the apoptosis of cancer cells. Currently two PARP inhibitors are registered in Russia for the treatment of *BRCA*-associated metastatic HER2 negative breast cancer – olaparib and talazoparib. Efficacy of PARP inhibitors olaparib and talazoparib versus standard chemotherapy has been studied in very similarly designed phase III trials OlympiAD и EMBRACA. Benefit in the progression free survival, acceptable toxicity profile

© Фролова М.А., Глазкова Е.В., Стенина М.Б., 2020

and positive impact on quality of life support inclusion of PARP inhibitors in treatment schemes of metastatic *BRCA*-associated breast cancer. Very important is the role of PARP inhibitors in treatment of very aggressive triple negative breast cancer with limited number of effective therapy options. We represent here a clinical case of treatment of metastatic triple negative breast cancer with talazoparib in 4th line of therapy.

**Keywords:** BRCA-associated breast cancer, PARP inhibitors, metastatic triple negative breast cancer, olaparib, talazoparib

**For citation:** Frolova M.A., Glazkova E.V., Stenina M.B. PARP inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer patients with germline *BRCA1/2* mutations. Experience of treatment with talazoparib in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):57–61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-57-61.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнуты значительные успехи в изучении наследственных причин онкологических заболеваний вообще и рака молочной железы (РМЖ) в частности. В середине 90-х годов прошлого столетия были открыты и клонированы гены *BRCA1* и *BRCA2*, играющие ключевую роль в возникновении наследственных форм РМЖ [1]. Определена основная функция белковых продуктов генов *BRCA1/2* – осуществление процесса гомологичной рекомбинации, высокоточного механизма репарации двунитевых разрывов молекул ДНК [2]. Потеря функции этих генов приводит к генетической нестабильности, накоплению хромосомных аберраций, что может способствовать возникновению рака. Около 10% всех случаев РМЖ связаны с мутациями в генах *BRCA1/2* [1]. Носители наследственных мутаций в этих генах имеют повышенный риск развития рака молочной железы и яичников, составляющий 45–65% и 15–40% соответственно [3]. В 60–80% случаев опухоли, возникающие в результате наследственных мутаций в гене *BRCA1*, имеют тройной негативный (ТН) фенотип [4]. *BRCA1*-мутации находят примерно у 29% евреев-ашкенази с ТН РМЖ [5], у 20% больных ТН РМЖ молодого возраста или с отягощенной наследственностью [6] и у 8–20% больных ТН РМЖ независимо от возраста и семейной истории [7–12]. При наследственных мутациях в гене *BRCA2* соотношение различных подтипов рака соответствует таковому при спорадическом РМЖ, то есть в 60–70% это люминальные опухоли [13]. В генах *BRCA1/2* идентифицированы более 2000 мутаций [14]. Для славянской этнической группы определен ряд характерных мутаций *BRCA1* (5382insC, 185delAG, 4153delA, T300G), возникновение которых приводит к развитию РМЖ [15, 16].

Очередным прорывом в распознавании взаимосвязи между мутациями в генах *BRCA1/2* и раком молочной железы и яичников было обнаружение и изучение основных молекулярных мишеней, вовлеченных в процесс репарации ДНК, в частности поли-(АДФ рибоза)-полимераз (PARP) [17, 18]. Поли-(АДФ рибоза)-полимеразы (PARP1/2) играют ключевую роль в репарации однонитевых разрывов ДНК [19]. В частности, PARP1 способна распознавать и быстро связываться с ДНК в месте однонитевых разрывов, в результате чего запускается процесс эксцизионной репарации оснований [20]. Исследования показали, что ингибирование активности PARP и, как следствие, процесса эксцизионной репарации оснований в условиях нарушения процесса гомологичной рекомбинации (например, при мутациях *BRCA1/2*) приводит к апоптозу опухолевых клеток. Такое сочетанное подавление процессов репарации ДНК и, как результат, гибель опухолевых клеток называется принципом «синтетической летальности» [21, 22]. Кроме прямого блокирования ферментативной активности PARP, PARP-ингибиторы также захватывают PARP-белки на ДНК («trap» PARP), в результате чего образуется неактивный комплекс с поврежденной ДНК, что дополнительно блокирует процесс репарации и репликации ДНК [23]. Причем разные PARP-ингибиторы имеют различную активность в отношении блокирования ферментативной активности и захвата PARP на ДНК. Есть основания предполагать, что с клинической эффективностью в большей степени коррелирует именно активность в отношении захвата PARP [24].

В настоящее время пять PARP-ингибиторов проходят клинические исследования: рукапариб, олапариб, нирапариб, талазопариб и велипариб. В США первые три утверждены для лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного рака яичников, олапариб и талазопариб – для лечения метастатического HER2-негативного РМЖ с мутациями в генах *BRCA1/2*. Недавно олапариб и талазопариб получили регистрацию в России и могут применяться для лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного РМЖ.

Олапариб (Линпарза®, «АстраЗенека», Великобритания) – первый PARP-ингибитор, одобренный для лечения *BRCA*-ассоциированного метастатического рака яичников, а теперь – и метастатического HER2-негативного *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Олапариб доступен в двух лекарственных формах – капсулах и таблетках. Сравнительные исследования биодосупности показали, что прием препарата в капсулах по 400 мг 2 раза в день эквивалентен 200–250 мг 2 раза в день в таблетированной форме [25, 26]. При приеме внутрь олапариб быстро абсорбируется, пик концентрации в плазме достигается через 1–3 ч, а период полувыведения составляет 6,1 ч [27]. Было показано, что активность олапариба зависит от дозы. Например, при *BRCA*-ассоциированном РМЖ при приеме 400 мг 2 раза в день частота ответов составила 41% против 22% при приеме 100 мг 2 раза в день [28]. В исследовании III фазы OlympiAD изучалась эффективность олапариба в монорежиме в дозе 300 мг 2 раза в день в таблетках по сравнению с терапией по выбору врача (эрибулин, капецитабин, винорелбин) у больных *BRCA*-ассоциированным метастатическим HER2-негативным РМЖ [29]. В исследование

были включены 302 больные. Участницы могли получить не более 2 предшествующих линий терапии по поводу метастатического рака, включая препараты платины, однако не должно было быть зафиксировано прогрессирования на них (т. е. прогрессирование в течение 12 мес. после окончания нео- или адъювантной терапии с включением платины или непосредственно в процессе терапии препаратами платины по поводу метастатического процесса). В исследовании предшествующую терапию препаратами платины получили около 30% больных. Количество больных ТН и люминальным HER2-негативным РМЖ было сопоставимым. Олапариб показал статистически значимый выигрыш по сравнению со стандартной терапией по выбору врача, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 7,0 против 4,2 мес. (p = 0,001) соответственно. При тройном негативном раке медиана ВБП в группе олапариба составила 5,6 мес. против 2,9 мес. в группе контроля. Подгрупповой анализ продемонстрировал выигрыш при лечении олапарибом практически во всех группах больных независимо от линии терапии олапарибом, предшествующей терапии препаратами платины и т. д. Наиболее частыми побочными явлениями в группе олапариба были тошнота (58%), анемия (40%), рвота (29,8%) и слабость (27,3%). Наиболее частыми неблагоприятными явлениями 3–4-й ст. являлись анемия (16,1%) и нейтропения (9,3%). Редукция дозы препарата в связи с токсичностью потребовалась 25,4% больных, отмена препарата – 4,9%.

Талазопариб (Талценна, Pfizer, США), второй PARP-ингибитор, одобренный для лечения метастатического HER2-негативного *BRCA*-ассоциированного РМЖ, обладает наибольшей активностью в отношении захвата PARP на ДНК на предклинических моделях по сравнению с другими PARP-ингибиторами [24, 30]. Медиана пиковой концентрации в плазме достигается через 1–2 ч после приема, период полувыведения составляет 50 ч. Эффективность и безопасность талазопариба при метастатическом *BRCA*-ассоциированном РМЖ изучались в исследовании III фазы EMBRACA [31]. В исследовании приняла участие 431 больная. Талазопариб сравнивался с монотерапией по выбору врача (эрибулин, капецитабин, винорелбин, гемцитабин). В отличие от исследования OlympiAD больные могли получить ранее 3 линии терапии по поводу метастатического рака. Так же как и в исследовании с олапарибом, пациентки могли ранее получать препараты платины, но не должно было быть зафиксировано прогрессирования на них в течение 6 мес. после окончания нео- или адъювантной терапии или во время или в течение 8 нед. после окончания терапии при метастатическом раке. Предшествующую терапию платиной получили 16% больных в группе талазопариба и 20,8% – в группе сравнения. Надо отметить, что 37% больных в группе талазопариба имели прогрессирование болезни в течение 12 мес. после первичного лечения, что является клинически крайне неблагоприятной ситуацией и говорит, вероятнее всего, о химиорезистентности. Кроме того, в исследование могли включаться больные с метастатическим поражением ЦНС, доля таких больных составила 15%. Медиана ВБП во всей группе больных, которые получали талазопариб, составила 8,6 мес. и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (5,6 мес., p < 0,0001), частота объективных ответов составила 62,6 и 27,2% соответственно (p < 0,0001). В группе ТН РМЖ магнитуда выигрыша соответствовала таковой во всей группе и составила 2,9 мес. (5,8 против 2,9 мес., p = 0,0075) [32]. Существенный выигрыш отмечен у крайне неблагоприятной группы больных с метастатическим поражением ЦНС (5,7 против 1,6 мес., p = 0,00016). Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество талазопариба во всех группах пациентов независимо от линии терапии и предшествующего приема препаратов платины. Отмечен существенный выигрыш в частоте объективного ответа у больных ТН РМЖ (61,8 против 12,5%), в том числе у получавших терапию платиной (50 и 24%). Наиболее частыми побочными явлениями в группе талазопариба были анемия (52,8%), повышенная утомляемость (50,3%), тошнота (48,6%), нейтропения (34,6%) и тромбоцитопения (26,9%), побочными явлениями 3–4-й ст. – анемия (39,2%), нейтропения (21,0%), тромбоцитопения (14,7%). Редукция дозы талазопариба в связи с токсичностью потребовалась у 66% больных, отмена препарата – у 5,9%. В исследовании было показано статистически значимое улучшение общего состояния здоровья и качества жизни (согласно опросникам качества жизни EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23), а также существенное увеличение времени до ухудшения показателей качества жизни на терапии талазопарибом по сравнению с терапией по выбору врача (p < 0,0001).

Таким образом, анализ эффективности PARP-ингибиторов олапариба и талазопариба в имеющих достаточно схожий дизайн исследованиях OlympiAD и EMBRACA показал сопоставимые результаты при непрямом сравнении, что говорит о класс-эффекте данных препаратов [33]. Выигрыш в медиане ВБП, по сравнению с терапией по выбору врача, и приемлемый профиль токсичности говорят о необходимости включения PARP-ингибиторов в схемы лечения метастатического *BRCA*-ассоциированного HER2-негативного РМЖ. Особое место PARP-ингибиторы должны занять в лечении ТН РМЖ, имеющем наихудшие показатели выживаемости и ограниченное количество эффективных опций терапии.

Далее приведено собственное клиническое наблюдение успешного применения талазопариба в качестве 4-й линии терапии метастатического тройного негативного рака молочной железы.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д. 1961 г. р. В сентябре 2010 г. выявлен рак правой молочной железы с T4N2M0, тройной негативный фенотип. На первом этапе комплексного лечения с 16.09.2010 г. по 17.12.2010 г. проведена неоадъювантная химиотерапия по схеме: доксорубицин 25 мг/м$^2$ (суммарно 8 введений) + циклофосфамид 50 мг/сут внутрь ежедневно + капецитабин 1250 мг/м$^2$/сут внутрь с частичным эффектом. 03.02.2011 г. выполнена радикальная мастэктомия справа.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала – инвазивный рак неспецифического типа G3 с минимальными признаками лекарственного патоморфоза, поражение 3 лимфоузлов с признаками патоморфоза 2–3-й ст.; РЭ – 0 баллов, РП – 0 баллов, HER2 – 0, Ki67 – 1–2%. С 22.02.2011 г. по 11.05.2011 г. проведены 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м$^2$. С 30.05.2011 г. по 07.06.2011 г. проведена адъювантная ДЛТ на область п/о рубца справа (СОД 50 Гр), над- и подключичную область (СОД 46 Гр), парастернальную область (СОД 40 Гр). С июня 2011 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования.

В мае 2017 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения парастернальных лимфоузлов. С 15.06.2017 г. начато проведение ХТ 1-й линии по схеме: паклитаксел 90 мг/м$^2$ в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла + пембролизумаб/плацебо 200 мг в/в 1 раз в 3 недели в рамках клинического исследования. Лечение переносила с алопецией 2-й ст., онихолизом 1-й ст., артралгией 1–2-й ст., полинейропатией 2-й ст., гепатотоксичностью 2-й ст. В связи с развитием полинейропатии 2-й ст. с 10-го курса лечение продолжено с редукцией дозы паклитаксела на 20% (до 72 мг/м$^2$). Проведение 14-го цикла терапии осложнилось развитием колита 2-й ст., связанного, по всей видимости, с введением пембролизумаба. Проведена терапия преднизолоном 1 мг/кг внутрь с эффектом – явления колита купированы на 3 сутки терапии. Продолжена терапия по прежней схеме.

В апреле 2018 г. при контрольном обследовании выявлен рост парастернальных лимфоузлов в рамках стабилизации. С учетом удовлетворительного состояния пациентки лечение продолжено в прежнем режиме, при последующем контрольном обследовании – стабилизация. После 16 курсов терапии отмечено нарастание полинейропатии в рамках 2-й ст., в связи с чем с 17-го курса лечение продолжено пембролизумабом/плацебо 200 мг в монорежиме (с июня 2018 г.). Прогрессирование в сентябре 2018 г. – дальнейший рост парастернальных лимфоузлов, появление болевого синдрома.

С сентября 2018 г. начата химиотерапия 2-й линии по схеме: капецитабин 2000 мг/м$^2$ внутрь в 1–14-й дни 21-дневного цикла. Лечение сопровождалось развитием ладонно-подошвенного синдрома 1–2-й ст. С 17.10.2018 г. по 16.11.2018 г. проведен курс ДЛТ на правую половину грудной стенки РОД 2,67 Гр, СОД 40,05 Гр + буст РОД 2 Гр, СОД 10 Гр.

В ноябре 2018 г. на фоне продолжающейся терапии капецитабином зафиксирована частичная регрессия парастернального лимфоузла. В мае 2019 г. при контрольном обследовании выявлено появление очага на плевре, а также мягкотканного компонента в области тела грудины.

С мая по август 2019 г. проведены 4 курса химиотерапии 3-й линии по схеме: эрибулин 1,4 мг/м$^2$ в/в в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. Отмечены следующие побочные явления: слабость 1–2-й ст., нейтропения 2–3-й ст., тошнота 1–2-й ст. На фоне проведенного лечения отмечен дальнейший рост образования на передней грудной стенке, появление болевого синдрома.

При генетическом тестировании выявлена мутация *BRCA1* 2080delA в гетерозиготной форме. С октября 2019 г. начата терапия талазопарибом 1 мг 1 раз в сутки постоянно. После 2 недель лечения пациентка отметила субъективное уменьшение болевого синдрома и потребности в приеме НПВП. При контрольном обследовании в декабре 2019 г. отмечена частичная регрессия очага в теле грудины, уменьшение мягкотканного компонента, а также уменьшение очага на плевре. На фоне приема талазопариба не было отмечено гематологической и негематологической токсичности.

При контрольном обследовании в марте 2020 г. – стабилизация размеров парастернальных лимфоузлов, метастаза на плевре, однако выявлено увеличение размеров мягкотканного компонента в области тела грудины. В связи с отсутствием у пациентки болевого синдрома, а также удовлетворительной переносимости терапии прием талазопариба продолжен. В настоящее время (май 2020 г.) пациентка проходит курс паллиативной ДЛТ на область мягкотканного компонента в грудине. Таким образом, продолжительность жизни с момента выявления метастатического процесса составляет 3 года, продолжительность терапии талазопарибом – 7 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример продемонстрировал высокую эффективность PARP-ингибитора талазопариба в качестве 4-й линии терапии метастатического ТН РМЖ. Важным преимуществом является отсутствие побочных явлений, в то время как предшествующие линии химиотерапии сопровождались выраженной токсичностью. Важно помнить о необходимости тестирования на мутации в генах *BRCA1/2* у больных метастатическим ТН РМЖ любого возраста (возраст пациентки на момент обнаружения мутации составил 58 лет), что дает возможность назначения современного лечения в отсутствие эффективных стандартных опций.

Поступила / Received 18.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2020
Принята в печать / Accepted 17.06.2020

**Список литературы / References**

1. Economopoulou P., Dimitriadis G., Psyrri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(1):1–8. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.10.008.
2. Kennedy R.D., Quinn J.E., Johnston P.G., Harkin D.P. BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients. *Lancet*. 2002;360(9338):1007–1014. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11087-7.
3. Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooij T.M., Roos-Blom M.J. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast Cancer for BRCA1 andBRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
4. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A., Valero V., Amos A.I., Gonzales-Angulo A.M. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4282–4288. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6231.
5. Comen E., Davids M., Kirchhoff T., Hudis C., Offit K., Robson M. et al. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to «triple-nega-

tive» breast cancer in Ashkenazi Women. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(l):185–190. doi: 10.1007/s10549-011-1433-2.
6. Robertson L., Hanson H., Seal S., Warren-Perry M., Hughes D., Howell I. et al. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years. *Br J Cancer*. 2012;106(6): 1234–1238. doi: 10.1038/bjc.2012.31.
7. Gonzalez-Angulo A.M., Timms K.M., Liu S., Shuying L., Huiqin C., Litton J. et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast. *Clin Cancer Res*. 2011;17(5):1082–1089. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2560.
8. Sharma P., Klemp J.R., Kimler B.F., Mahnken J.D., Geier L.J. et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(3):707–714. doi: 10.1007/s10549-014-2980-0.
9. Andres R., Pajares I., Balmana J., Llort G., Cajal R.T., Chirivella I. et al. Association of BRCA1 germline mutations in young onset triple-negative breast cancer (TNBC). *Clin Transl Oncol*. 2014;16(3):280–284. doi: 10.1007/s12094-013-1070-9.
10. Evans D.G., Howell A., Ward D., Lalloo F., Jones J.L., Eccles D.M. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in triple negative breast cancer. *J Med Genet*. 2011;48(8):520–522. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100006.
11. Young S.R., Pilarski R.T., Donenberg T., Shapiro C., Hammond L.S., Miller J. et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:86. doi: 10.1186/1471-2407-9-86.
12. Couch F.J., Hart S.N., Sharma P., Toland A.E., Wang X., Miron P. et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncology*. 2015;33(4):304–311. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414.
13. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H. et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2012;21(1):134–147. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
14. Karami F., Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int*. 2013;2013:928562. doi: 10.1155/2013/928562.
15. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(4):258–266.
Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2010;11(4):258–266. (In Russ.)
16. Мандельштам М.Ю., Голубков В.И., Ламбер Е.П., Шапиро И.М., Брежнева Т.В., Семиглазов В.Ф. и др. Поиск часто встречающихся мутаций в генах предрасположенности к раку молочной железы. *Генетика*. 2001;37(12):1681–1686.
Mandelshtam MJu., Golubkov V.I., Lamber E.P., Gaitskhoki V.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P. et al. Search for frequent mutations in genes predisposing to breast cancer. *Russian Journal of Genetics*. 2001;37(12):1415–1420. doi: 10.1023/A:1013204214638.
17. Ratnam K., Low J.A. Current development of clinical inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase in oncology. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1383–1388. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2260.
18. Lord C.J., Ashworth A. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(4):363–369. doi: 10.1016/j.coph.2008.06.016.
19. Pommier Y., O'Connor M.J., de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med*. 2016;8(362):362ps17. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9246.
20. Chaudhuri A.R., Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(10):610–621. doi: 10.1038/nrm.2017.53.
21. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3785–3790. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0812.
22. Lord C.J., Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017;355(6330):1152–1158. doi: 10.1126/science.aam7344.
23. Murai J., Huang S.Y.N., Das B.B., Renaud A., Zhang Y., Doroshow J.H. et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res*. 2012;72(21):5588–5599. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2753.
24. Murai J., Huang S.Y., Renaud A., Zhang Y., Ji J., Takeda S. et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(2):433–443. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0803.
25. Molife L.R., Mateo J., McGoldrick T., Krebs M., Drew Y., Banerjee S.M. et al. Safety and efficacy results from two randomized expansions of a phase I study of a tablet formulation of the PARP inhibitor, olaparib, in ovarian and breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):3048. doi: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.3048.
26. Molife L.R., Forster M.D., Krebs M., Twint P., Middleton M.R., Kaye S.B. et al. A phase I study to determine the comparative bioavailability of two different oral formulations of the PARP inhibitor, olaparib (AZD2281), in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2599. doi: 10.1200/jco.2010.28.15_suppl.2599.
27. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., Tutt A., Wu P., Mergui-Roelvink M. et al. Inhibition of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Tumors from BRCA Mutation Carriers. *New England J Med*. 2009;361(2):123–134. doi: 10.1056/NEJMoa0900212.
28. Tutt A., Robson M., Garber J.E., Domchek S.M., Audeh M.W., Weitzel J.N. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235–244. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6.
29. Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
30. Shen Y., Rehman F.L., Feng Y., Boshuizen J., Bajrami I., Eliott R. et al. BMN673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res*. 2013;19(18):5003–5015. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1391.
31. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Goncalves A., Lee K.H. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
32. Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.-H., Fehrenbacher L. et al. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectrum*. 2020;4(1):1–12. doi: 10.1093/jncics/pkz085.
33. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M., Conte B., Martel S., Maurer C. et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2018;3:e000361. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000361.

***Информация об авторах:***

**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

**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: mdglazkiova@gmail.com

**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:***

**Mona A. Frolova,** Cand. Of Sci. (Med.), Research Assistant Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 2), 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

**Elena V. Glazkova,** Aspirant, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 2), 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

**Marina B. Stenina,** Doct. of Sci. (Med.), Senior Research Assistant, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 2), 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

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-62-72

Обзорная статья / Review article



# Фулвестрант в лечении люминального метастатического рака молочной железы: баланс эффективности и безопасности

**И.А. Королева**✉, ORCID: 0000-0002-1836-0851, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru
**М.В. Копп,** ORCID: 0000-0002-2783-9493, e-mail: mvkopp@mail.ru

Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

**Резюме**

В обзоре представлены результаты исследований фулвестранта при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ). Гормонотерапия является эффективным методом лечения гормонопозитивного мРМЖ даже при наличии висцеральных метастазов, в отсутствие висцерального криза и без выявленной резистентности к эндокринотерапии. В период пандемии COVID-19 для больных гормонопозитивным мРМЖ гормонотерапия является более безопасной по сравнению с химиотерапией, т. к. не приводит к иммуносупрессии. Фулвестрант является «чистым антиэстрогеном», он обладает большим сродством к рецепторам эстрогенов, чем тамоксифен. Фулвестрант является одновременно конкурентным антагонистом и селективным деградатором рецепторов эстрогена (SERD), данный механизм действия обеспечивает полное блокирование эстрогенового сигнального пути. В исследовании III фазы CONFIRM была определена оптимальная доза фулвестранта – 500 мг 1 раз в 28 дней, нагрузочная доза – 500 мг в 15-й день 1-го мес. терапии. В исследовании III фазы FALCON (n = 462), в которое были включены больные мРМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие никакой эндокринной терапии, сравнивался фулвестрант 500 мг с ингибитором ароматазы анастрозолом. Статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) было достигнуто при терапии фулвестрантом по сравнению с анастрозолом: 16,6 мес. в группе фулвестранта против 13,8 мес. при применении анастрозола (ОР 0,797; 95% ДИ 0,637–0,999; p = 0,0486). Подгрупповой анализ показал, что пациенты без висцеральных метастазов могут извлечь наибольшую пользу из приема фулвестранта. Во всех исследованиях фулвестрант 500 мг продемонстрировал хороший профиль токсичности, поэтому он изучается как компонент комбинированной гормонотерапии. В исследовании PALOMA-3 комбинация фулвестранта с палбоциклибом (ингибитор CDK4/6) продемонстрировала медиану ВБП 9,5 мес., монотерапия фулвестрантом – 4,6 мес. (ОР 0,46, p < 0,0001). В исследовании MONALEESA-3 медиана ВБП у пациенток, получавших рибоциклиб с фулвестрантом, по сравнению с теми, кто принимал плацебо с фулвестрантом, была значимо выше: 20,5 мес. и 12,8 мес. соответственно (ОР 0,593; 95% ДИ: 0,480–0,732; p < 0,001). В исследовании MONARCH-2 комбинация фулвестранта и абемациклиба изучалась во 2-й линии терапии, медиана ВБП составила 16,4 мес. в группе, получавшей фулвестрант и абемациклиб, и 9,3 мес. в группе фулвестранта и плацебо (ОР 0,553; 95% ДИ 0,449–0,681; p < 0,0001).

Фулвестрант имеет удовлетворительный профиль переносимости, не требует сопроводительной терапии, входит в клинические рекомендации в монотерапии и комбинированной терапии.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, фулвестрант, рецепторы эстрогенов, гормонотерапия, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб

**Для цитирования:** Королева И.А., Копп М.В. Фулвестрант в лечении люминального метастатического рака молочной железы: баланс эффективности и безопасности. *Медицинский совет*. 2020;(9):62–72. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-62-72.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Fulvestrant in the treatment of luminal metastatic breast cancer: the balance of effectiveness and safety

**Irina A. Koroleva**✉, ORCID: 0000-0002-1836-0851, e-mail: korolevaia_samara@mail.ru
**Mikhail V. Kopp,** ORCID: 0000-0002-2783-9493, e-mail: mvkopp@mail.ru

Medical University “REAVIZ”; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia

**Abstract**

The review presents the results of studies of fulvestrant in metastatic breast cancer (MBC). Hormone therapy is an effective method of treating hormone-positive metastatic breast cancer even in the presence of visceral metastases in the absence of a visceral crisis and without detected resistance to endocrine therapy. During the COVID-19 pandemic, hormone therapy is safer for patients with hormone-positive MBC than chemotherapy, since it does not lead to immunosup-



© Королева И.А., Копп М.В., 2020

pression. Fulvestrant is a "pure antiestrogen", it has a greater affinity for estrogen receptors than tamoxifen. Fulvestrant is both a competitive antagonist and a selective estrogen receptor degrader (SERD), this mechanism of action provides complete blocking of the estrogen signaling pathway. In the phase III CONFIRM study, the optimal dose of fulvestrate was determined to be 500 mg once every 28 days, with a loading dose of 500 mg on day 15 of the first month of therapy. In the FALCON phase III study (n = 462), which included postmenopausal MBC patients who had not previously received any endocrine therapy, fulvestrant 500 mg was compared with the aromatase inhibitor anastrozole. Significant improvement in PFS was achieved with fulvestrant therapy compared to anastrozole: 16.6 months in the fulvestrant group versus 13.8 months with anastrozole [OR = 0.797; 95% CI 0.637–0.999; p = 0.0486]. A subgroup analysis showed that patients without visceral metastases can benefit most from taking fulvestrant. In all studies fulvestrant 500 mg has demonstrated a good toxicity profile, so it is being studied as a component of combined endocrine therapy. In the PALOMA-3 study the combination of fulvestrant with palbociclib (CDK4/6 inhibitor) demonstrated a median PFS 9.5 months, compared with monotherapy with fulvestrant – 4.6 months (HR = 0.46, p < 0.0001). In the MONALEESA-3 study, the median PFS in patients receiving ribociclib with fulvestrant was significantly higher compared to those taking placebo with fulvestrant: 20.5 months and 12.8 months, respectively (HR = 0.593; 95% CI: 0.480–0.732; p < 0.001). In the MONARCH-2 study the combination of fulvestrant and abemaciclib was studied in the second line of therapy, the median PFS was 16.4 months in the group of fulvestrant and abemaciclib, and 9.3 months in the group of fulvestrant and placebo (HR = 0.553; 95% CI 0.449-0.681; p < 0.0001).
Fulvestrant has a satisfactory toxicity profile, does not require supporting therapy, and is included in the clinical recommendations for monotherapy and combination therapy.

**Keywords:** metastatic breast cancer, fulvestrant, estrogen receptor, endocrine therapy, palbiciclib, ribiciclib, abemaciclib

**For citation:** Koroleva I.A., Kopp M.V. Fulvestrant in the treatment of luminal metastatic breast cancer: the balance of effectiveness and safety. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):62–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-62-72.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Раком молочной железы (РМЖ) в мире ежегодно заболевают 2,1 млн женщин. РМЖ является наиболее частой злокачественной опухолью у женщин и вызывает наибольшее число смертей – 15%. По оценке ВОЗ, в 2018 г. от РМЖ умерло 627 000 женщин[1] [1]. В 2018 г. заболеваемость РМЖ в Российской Федерации составила 471,5 на 100 000 населения, впервые на учет взяты 64 533 больных РМЖ. РМЖ занимает 1-е место среди злокачественных новообразований у женского населения России [2].

Сегодня разработаны высокоэффективные способы лечения РМЖ 1–3-й стадии, это значительно увеличило выживаемость больных РМЖ [3]. Главной причиной летального исхода большинства больных РМЖ является развитие рецидива и отдаленных метастазов, которые ежегодно выявляются в 30–40% наблюдений, при этом время наступления прогрессирования у конкретной больной практически непредсказуемо. В литературных источниках приводятся сведения о существовании 2 пиков прогрессирования РМЖ для больных, прошедших хирургическое лечение. Первый пик приходится на 18–24 мес. после операции, а второй наблюдается через 60 мес. [4–6]. С момента выявления метастазов более 5 лет живут 25–30%, более 10 лет – 10% больных РМЖ [7]. В настоящее время метастатический РМЖ (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием. С момента развития отдаленных метастазов цель лечения меняется с выздоровления[2] на увеличение продолжительности жизни при сохранении удовлетворительного качества жизни [8]. Достигнутые успехи лекарственной терапии позволяют на сегодняшний день рассматривать мРМЖ как хроническую болезнь, протекающую с периодическими ухудшениями состояния, требующими лечения.

РМЖ является гетерогенным заболеванием, включающим несколько молекулярно-генетических подтипов, которые различаются по прогнозу, клиническому течению и чувствительности к лекарственной терапии. В реальной клинической практике используется определение суррогатного подтипа на основании исследования уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), HER2 и Ki67. Выбор терапии основывается на клинико-патологическом (суррогатном) подтипе опухоли [8]. Наиболее частыми подтипами РМЖ являются люминальный А и люминальный В, главной характеристикой которых является положительный статус РЭ, а следовательно, гормоночувствительность опухоли. Частота РЭ-позитивного (РЭ+) РМЖ составляет 75%, для этих больных воздей-

[1] WHO. Breast cancer: prevention and control. https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en.

[2] WHO. Breast cancer: prevention and control. https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en.

ствие на РЭ является высокоэффективным методом терапии [9].

В течение нескольких последних лет в онкологии произошел ренессанс эндокринотерапии гормоночувствительного мРМЖ. У больных с гормонопозитивным мРМЖ при прогрессировании заболевания удается добиться лечебного эффекта при последовательном применении нескольких режимов эндокринной терапии [10]. Агрессивный подход к терапии мРМЖ был основным достаточно длительный период времени, в качестве основной цели терапии наиболее часто использовались объективный ответ (ОО) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Несмотря на эффективность применения последовательных линий химиотерапии, онкологи были вынуждены признать, что качество жизни больных, получающих химиотерапию, выраженно страдает. Понимание того, что мРМЖ является хроническим заболеванием, привело также к пониманию важности постулата: цель проводимой терапии – прежде всего, не уменьшение метастатического очага, а увеличение общей выживаемости (ОВ) при сохранении качества жизни.

В метаанализ были включены данные 7 исследований терапии РЭ+ мРМЖ, 374 больных получали химиотерапию, 393 – гормонотерапию. Частота ОО была 35% при химиотерапии и 28% при гормонотерапии, при этом очевидно небольшое различие в непосредственной эффективности и принципиальное различие в переносимости. Чрезвычайно важным результатом этого метаанализа является то, что при оценке ОВ не было выявлено значимого различия [11].

Гормонотерапия является эффективным методом лечения гормонопозитивного мРМЖ даже при наличии висцеральных метастазов, в отсутствие висцерального криза и без выявленной резистентности к гормонотерапии [12]. Переход к химиотерапии оправдан только при агрессивном течении заболевания, с поражением висцеральных органов (висцеральном кризе) и при выявлении резистентности к эндокринотерапии. Цель гормонотерапии – уменьшить стимулирующее влияние эстрогенов на гормоночувствительный РМЖ. Для достижения этой цели необходимо либо снизить концентрацию эстрогенов в крови больной, либо заблокировать РЭ в опухоли и/или метастазах. В настоящее время для гормонотерапии применяются аналоги ГРГ (гозерелин, бусерелин, лейпрорелин), селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (тамоксифен, торемифен), антагонисты рецепторов эстрогенов (фулвестрант), нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол), стероидные ингибиторы ароматазы (эксеместан), комбинация эксеместана и эверолимуса, комбинации ингибиторов ароматазы и фулвестранта с ингибиторами CDK4/6, прогестагены.

С учетом реалий сегодняшнего дня для больных РЭ+ мРМЖ из-за пандемии COVID-19 гормонотерапия является более безопасной по сравнению с химиотерапией, т. к. не приводит к иммуносупрессии, по мнению профессиональных сообществ онкологов [12–14].

## РЕЦЕПТОРЫ ЭСТРОГЕНОВ

РЭ – члены III подсемейства суперсемейства стероидных ядерных рецепторов – являются одновременно транскрипционными факторами. Наиболее хорошо изучены ядерные рецепторы α и β (РЭ-α и РЭ-β) [15]. В клетках РМЖ преобладает РЭ-β, в печени, костной ткани, головном мозге – РЭ-α; в большинстве структур кожи и жировой ткани РЭ-β доминируют над РЭ-α; в эндометрии РЭ-α наиболее часто проявляет пролиферативное действие, а РЭ-β – антипролиферативное [16, 17]. Лиганд-связывающие домены РЭ-α и РЭ-β обладают высокой гомологичностью и имеют аналогичную третичную структуру аминокислотной последовательности, поэтому РЭ-α и РЭ-β имеют сходную афинность к эстрогенам и антиэстрогенам [18].

Пролиферация клеток РМЖ, несущих РЭ, обусловлена женскими половыми гормонами эстрогенами. Эстрогены являются лигандами, которые связываются с РЭ, находящимися в ядре клетки. Эстроген захватывается клетками РМЖ из плазмы или микроокружения. В клетке эстроген соединяется с РЭ, вызывая диссоциацию белков теплового шока (БТШ) от молекулы РЭ. После связывания с эстрогеном РЭ связывается с другой такой же мономерной молекулой, создавая димер, который связывается с коактиваторами и корепрессорами в различных локусах ДНК [19], формируя элемент ответа эстрогену (ERE, estrogen response element). Воздействие эстрогенов на РЭ инициирует сигнальный каскад, приводящий к пролиферации клеток РМЖ. Транскрипционная активность регулируется двумя активирующими функциональными доменами: AF1 и AF2. AF1, расположенный в N-концевом домене, действует независимо от эстрогена, активируясь через фосфорилирование. AF2, расположенный в лиганд-связывающем домене, требует присутствия эстрогена для активации [20]. Гормон-рецепторный комплекс в связи с другими корегуляторными белками и ДНК вызывает изменение транскрипции и синтеза белка, что ведет к изменению функции клетки и, естественно, к изменению физиологических ответов [21].

Главным физиологическим регулятором экспрессии ядерных рецепторов в организме является концентрация циркулирующих стероидных гормонов [22]. Эстрогены и селективные модуляторы РЭ (SERMs), используя посттранскрипционный механизм, усиливают синтез собственных рецепторов, (а также рецепторов прогестерона и рецепторов андрогенов) [23]. Экспрессия РЭ зависит от возраста пациента, коррелирует с большей степенью дифференцировки, меньшей пролиферативной активностью опухоли, меньшей частотой анэуплоидии, меньшей частотой амплификации онкогена erbB2 (HER2) и сопутствующей потерей опухолевого супрессора гена p53, большей экспрессией рецепторов прогестерона (РП) и частотой метастазирования [24].

Как было указано выше, пролиферация клеток РМЖ, несущих РЭ, обусловлена эстрогенами. Эстрогены – группа женских половых гормонов, образующихся в

основном в яичниках, которые ответственны за развитие женской репродуктивной системы и вторичных половых признаков. Как в пре-, так и в постменопаузе продукция эстрогена у женщин в норме осуществляется также в подкожно-жировой клетчатке, ткани молочной железы, мышечной ткани и костях, где в ходе химической реакции с помощью фермента ароматазы происходит их превращение из андрогенов [25]. У женщин в постменопаузе выявлено увеличение риска развития РМЖ при повышении уровня эстрогенов плазмы [26].

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТАМОКСИФЕНА И ФУЛВЕСТРАНТА

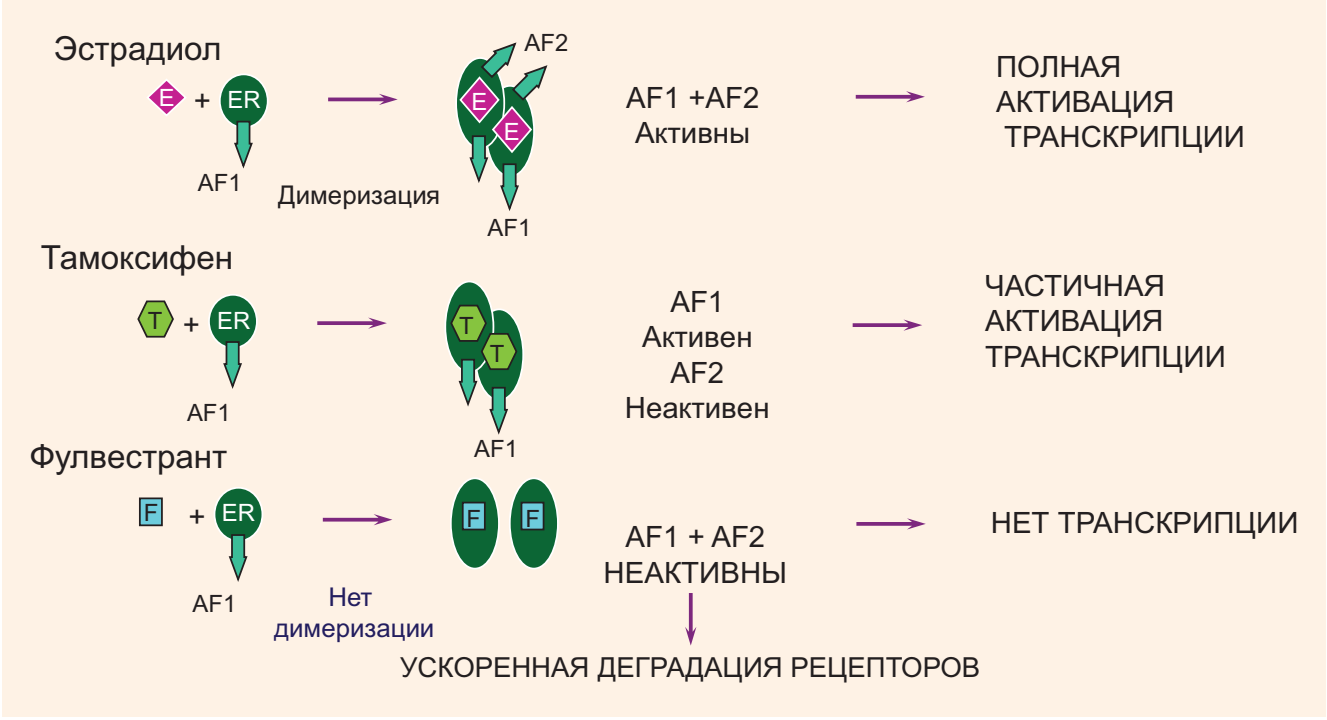
Рассматривая взаимодействие различных веществ и рецепторов клеток, используют термины «агонисты» и «антагонисты». Агонисты (от *греч.* agonistes – соперник, agon – борьба), или миметики – вещества, обладающие аффинитетом и внутренней активностью. При взаимодействии со специфическими рецепторами они стимулируют их. Антагонисты (от *греч.* antagonisma – соперничество, anti – против, agon – борьба) – вещества, обладающие аффинитетом, но лишенные внутренней активности, их также называют блокаторами рецепторов.

Тамоксифен является селективным модулятором рецепторов эстрогена (selective estrogen receptor modulator, SERM), другие представители этой группы используются для терапии остеопороза, овуляторной дисфункции, контрацепции. Механизм действия тамоксифена основан на прерывании эстрогенового сигнального пути. Тамоксифен связывается с РЭ внутри ядра опухолевой клетки, при этом формирование димера РЭ происходит, но со структурным изменениями и блокированием места прикрепления коактиватора (AF2). Таким образом, значительно уменьшается регулируемая эстрогеном транскрипция генов, происходит неполное блокирование эстрогенового сигнального пути за счет остающегося активным AF1 [27].

В ткани молочной железы тамоксифен действует как антагонист эстрогена, однако в костной ткани и эндометрии – как его агонист. Это снижает неблагоприятное влияние депривации эстрогена на минеральную плотность костной ткани, но повышает риск рака эндометрия и тромбоэмболических осложнений [28, 29].

Фулвестрант является «чистым антиэстрогеном», обладает бо́льшим сродством к РЭ, чем тамоксифен [30], его сродство к РЭ составляет 89% от такового у эстрадиола [31]. В отличие от тамоксифена фулвестрант-индуцированное конформационное изменение РЭ нарушает как AF2-, так AF1-связанную транскрипционную активность [27]. Комплекс, образующийся при связывании фулвестранта с РЭ, нестабилен, что приводит к его ускоренной деградации. Фулвестрант нарушает димеризацию РЭ, а образующийся нестабильный комплекс приводит к ускоренной деградации белка РЭ [32, 33]. Таким образом, фулвестрант действует как конкурентный антагонист и селективный деградатор рецепторов эстрогена (SERD), вызывая снижение уровня РЭ в клетках [27, 34] (*рис.*). Кроме того, он действует почти исключительно как антагонист РЭ, тогда как тамоксифен также является частичным агонистом РЭ [35].

***Рисунок.*** Механизм действия эстрадиола, тамоксифена и фулвестранта на рецептор эстрогенов [26]
***Figure.*** Mechanism of action of estradiol, tamoxifen and fulvestrant on estrogen receptor [26]



## РАННИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУЛВЕСТРАНТА

Особенностью фулвестранта является плохая растворимость, поэтому был использован внутримышечный путь его введения, который ограничивает однократный объем и дозу препарата. В первых исследованиях доза фулвестранта составляла 250 мг каждые 28 дней. Два параллельных исследования у пациенток в постменопаузе, прогрессирующих после предшествующего эндокринного лечения, показали, что фулвестрант в дозе 250 мг каждые 4 нед. был равноэффективен анастрозолу [36, 37]. В обоих исследованиях медиана времени до прогрессирования (ВДП) для фулвестранта и анастрозола была сопоставима: 5,5 против 5,1 мес. (ОР 0,98; 95% ДИ 0,8–1,21; p = 0,84) и 5,4 против 3,4 мес. (ОР 0,92; 95% ДИ 0,74–1,14; p = 0,43) соответственно [36, 37]. Проспективно спланированный комбинированный анализ двух исследований также показал сопоставимый результат (ОР 0,96; 95% ДИ 0,83–1,11; p = 0,61). В каждом из исследований оба препарата были хорошо переносимы [38]. В рандомизированном исследовании EFFECT сравнивали фулвестрант в дозе 250 мг каждые 4 нед. со стероидным ингибитором ароматазы эксеместаном у пациенток, ранее получавших нестероидные ингибиторы ароматазы, при этом не было выявлено разницы в ВДП между фулвестрантом и эксеместаном, медиана ВДП, наблюдавшаяся в обеих группах, составила 3,7 мес. (ОР 0,96; 95% ДИ 0,82–1,13; p = 0,65) [39]. Интересно, что в этом исследовании впервые использовался режим нагрузочной дозы для фулвестранта, при котором 500 мг давали в день 0, а затем 250 мг – в 14-й и 28-й дни, прежде чем повторять каждые 28 дней.

Следующие исследования были посвящены оптимальной дозе и режиму введения фулвестранта. В исследовании NEWEST изучали дозозависимое действие фулвестранта на целый ряд биомаркеров. В исследование были включены женщины в постменопаузе с впервые диагностированным РЭ+ ранним РМЖ. Пациентки получали фулвестрант 500 мг/мес. + 500 мг на 14-й день 1-го мес., либо 250 мг/мес. в качестве неоадъювантной терапии. Основной конечной точкой для этого исследования было изменение Ki67 опухоли от исходного уровня до 4-й нед. Исследование показало, что более высокая доза и интенсифицированный график нагрузки были связаны со значительным изменением Ki67 (-78,4% против -47,4%; p < 0,0001) [40]. Кроме того, более высокая доза фулвестранта вызывала снижение экспрессии РЭ на 25% при дозе 500 мг по сравнению с 13,5% при дозе 250 мг. Данные этого исследования показали, что повышенная доза не только оказывает большее влияние на пролиферацию раковых клеток, но и непосредственно влияет на экспрессию РЭ.

Новый режим дозирования фулвестранта был оценен в исследовании III фазы CONFIRM, включавшем 736 пациенток в постменопаузе, у которых было выявлено прогрессирование на предшествующей гормонотерапии. В исследовании сравнивались фулвестрант 250 мг/мес. с фулвестрант 500 мг/мес. + нагрузочная доза 500 мг в 14-й день 1-го мес. Фулвестрант 500 мг ассоциировался со статистически значимым увеличением ВБП по сравнению с фулвестрантом 250 мг (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,94; p = 0,006), хотя интересно, что показатели ОО были одинаковыми между двумя группами (9,1% и 10,2% соответственно) [41]. Кроме того, ОВ также была значительно лучше в группе фулвестранта 500 мг, с медианой ОВ 26,4 мес. по сравнению с 22,3 мес. в группе 250 мг (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,96; p = 0,02) [42]. Оба режима дозирования были хорошо переносимы. Фулвестрант 500 мг/мес. с нагрузочной дозой теперь является рекомендуемым режимом [8–10].

## ИССЛЕДОВАНИЯ С ФУЛВЕСТРАНТОМ 500 МГ

Исследование II фазы FIRST (n = 205) сравнивало фулвестрант 500 мг и анастрозол 1 мг у пациенток с распространенным РЭ+ РМЖ в постменопаузе, не получавших ранее гормонотерапию, или с рецидивом спустя 1 год и более после окончания адъювантной гормонотерапии. Первичной конечной точкой была клиническая польза (ОО + стабилизация заболевания в течение 24 нед. или дольше). Клиническая польза была аналогична для фулвестранта и анастрозола (72,5% против 67% соответственно), как и частота ОО (36% против 35,5%). Однако ВБП была значительно выше для фулвестранта и составила 23,4 мес. для фулвестранта и 13,1 мес. для анастрозола (ОР 0,66; 95% ДИ 0,47–0,92; p = 0,01) [43]. Более того, при проведении анализа ОВ был показан значимый выигрыш в группе фулвестранта, ОВ составила 54,1 мес. в группе фулвестранта и 48,4 мес. в группе анастрозола (ОР 0,70; 95% ДИ 0,5–0,98; p = 0,04) [43–45].

Эти результаты легли в основу исследования III фазы FALCON (n = 462), в которое были включены больные мРМЖ в постменопаузе, ранее не получавшие никакой эндокринной терапии. В исследовании сравнивался фулвестрант 500 мг с ингибитором ароматазы анастрозолом. Статистически значимое улучшение БРВ было достигнуто при терапии фулвестрантом по сравнению с анастрозолом (16,6 мес. в группе фулвестранта против 13,8 мес. при применении анастрозола (ОР 0,797; 95% ДИ 0,637–0,999; p = 0,0486) [46]. Подгрупповой анализ показал, что пациенты без висцеральных метастазов могут извлечь наибольшую пользу из приема фулвестранта. БРВ в этой подгруппе составила 13,8 мес. у пациенток, получавших анастрозол, и 22,3 мес. у пациенток, получавших фулвестрант (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42–0,84).

Во всех исследованиях фулвестрант 500 мг продемонстрировал хороший профиль переносимости.

## ФУЛВЕСТРАНТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Фулвестрант был изучен в различных комбинациях: либо с хорошо изученными гормональными препаратами, либо с новыми препаратами. Попытка комбинации была предсказуема, т. к. фулвестрант не только высокоэффективен, но и обладает благоприятным профилем переносимости.

В трех исследованиях изучалась комбинация фулвестранта с ингибитором ароматазы анастрозолом [47–49], были получены противоречивые результаты. Исследования FACT и SoFEA не показали никакой пользы от комбинации [47, 48], в то время как исследование SWOG S0226 продемонстрировало незначительное улучшение ВБП, которая составила 15 мес. при комбинации по сравнению с 13,5 мес. при терапии только анастрозолом (ОР 0,8; 95% ДИ 0,68–0,94; p = 0,007) [49]. Однако во всех этих исследованиях использовался субоптимальный режим дозирования фулвестранта: 500 мг на 1-й день, но только 250 мг на 15-й день и ежемесячно с 29-го дня.

Фулвестрант изучается в комбинациях с ингибиторами CDK4/6 и препаратами, влияющими на путь PI3K/AKT/mTOR.

Циклинзависимые киназы и регуляторные протеины циклины играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла. В опухолевых клетках нарушается ингибирование взаимодействия циклинзависимых киназ и циклинов, что ведет к активации циклиновых комплексов и усиленной пролиферации. Циклинзависимые киназы являются новой мишенью в противоопухолевой терапии. Гиперактивация циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) влечет за собой потерю контроля над пролиферацией [50].

В исследовании PALOMA-3 «компаньоном» для палбоциклиба был выбран фулвестрант в дозе 500 мг как один из самых активных препаратов при мРМЖ. В рандомизированное двойное слепое исследование III фазы PALOMA-3 была включена 521 пациентка с РЭ+ HER2 отрицательным мРМЖ, у которых прогрессирование наступило на фоне или <12 мес. после завершения адъювантной гормонотерапии, или на фоне 1-й линии гормонотерапии мРМЖ, т. е. комбинация изучалась и в 1-й, и во 2-й линии гормонотерапии [51]. Больные в постменопаузе должны были иметь прогрессирование на фоне ингибиторов ароматазы. Больным в пременопаузе также назначался гозерелин. Очень важным является то, что у 60% больных в исследовании имелись висцеральные метастазы, у 39% больных в группе фулвестрант + палбоциклиб и 36% в группе фулвестрант + плацебо было >3 зон метастазирования. Больные получали фулвестрант 500 мг + плацебо или фулвестрант + палбоциклиб. Фулвестрант назначался в стандартном режиме: 500 мг внутримышечно в дни 1, 15, 29, затем ежемесячно. Палбоциклиб назначался в режиме: 125 мг/сут внутрь 3 нед., 1 нед. перерыв. Новая комбинация гормонотерапии показала рекордную медиану ВБП – 9,5 мес. по сравнению с таковой при монотерапии фулвестрантом – 4,6 мес. (ОР 0,46, p < 0,0001). Комбинация фулвестранта и палбоциклиба оказалась в 2 раза более эффективной и в подгруппе больных в 1-й линии терапии, и во 2-й линии терапии. У больных, ранее не получавших лечебную гормонотерапию, ВБП составила 9,5 мес. против 5,4 мес., у больных, ранее получивших 1-ю линию терапии, преимущество также сохранялось – 9,9 мес. против 4,2 мес.

ОО у больных с измеряемыми очагами составил 24,6% в группе фулвестранта и палбоциклиба против 10,9% в группе фулвестранта и плацебо. Контроль опухолевого роста в группе фулвестранта и палбоциклиба составил 80%. Нежелательные явления 3-й и 4-й степени тяжести зарегистрированы у 251 (73%) из 345 пациенток группы, получающей комбинацию фулвестранта с палбоциклибом, и у 38 (22%) пациенток группы, получающей фулвестрант с плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й или 4-й степени в группе, получающей комбинацию фулвестранта и палбоциклиба, были нейтропения (65%), анемия (3%) и лейкопения (28%). При этом частота фебрильной нейтропении оказалась схожей в обеих группах (1% и 1%). Серьезные нежелательные явления 4-й степени (по всем причинам) были зарегистрированы у 44 из 345 пациенток (13%) в группе, получающей фулвестрант + палбоциклиб, и у 30 из 172 (17%) в группе, получающей фулвестрант + плацебо. Смертельных исходов, связанных с токсическим воздействием проводимого лечения, отмечено не было [52]. Риск инфекции был низким (около 1%), как во всех исследованиях ингибиторов CDK4/6. В исследовании PALOMA-3 для оценки качества жизни использовался опросник QLQ-C30. Комбинация фулвестранта и палбоциклиба продемонстрировала улучшение всех показателей качества жизни. При оценке шкалы боли различие было статистически значимым. Комбинация фулвестранта и палбоциклиба по сравнению с фулвестрантом и плацебо позволила значимо увеличить время до усиления болевого синдрома: 8,0 мес. по сравнению с 2,8 мес. (p < 0,001). Интересные данные были получены в подгрупповом анализе, результаты которого были доложены на ASCO 2016. В исследование PALOMA-3 были включены 108 больных (21% от общего числа пациенток) в пременопаузе. Они получали комбинацию гозерелин + фулвестрант + палбоциклиб или гозерелин + фулвестрант + плацебо. У 63% больных имели место висцеральные метастазы, 43% больных уже получили 1-ю линию гормонотерапии по поводу мРМЖ. В этой подгруппе пациенток с несомненно неблагоприятным прогнозом был продемонстрирован выигрыш в медиане ВБП: 9,5 мес. в подгруппе гозерелин + фулвестрант + палбоциклиб против 5,6 мес. в подгруппе гозерелин + фулвестрант + плацебо [53]. Представляется важным то, что дополнительное преимущество ингибиторов CDK4/6 наблюдалось независимо от степени эндокринной резистентности, уровня экспрессии гормональных рецепторов или мутационного статуса PIK3CA [52].

MONALEESA-3 (n = 726) является двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием III фазы, участники которого были рандомизированы на 2 группы в соотношении 2 : 1 [54]. Пациентки 1-й группы получали рибоциклиб (600 мг/сут перорально в течение 3 нед. с последующим перерывом длительностью 1 нед.) и фулвестрант (500 мг внутримышечно в 1-й день каждого 28-дневного цикла и дополнительно – на 15-й день 1-го цикла). Во 2-й группе больным назначали плацебо и фулвестрант. Показатель ВБП у пациенток, получавших рибоциклиб с фулвестрантом, по сравнению с теми, кто принимал плацебо с фулвестрантом, был значимо выше: медиана ВБП равна 20,5 и 12,8 мес. соответственно

(ОР = 0,593; 95% ДИ: 0,480–0,732; p < 0,001). Общая частота ответа на терапию составила 32,4% для комбинации рибоциклиб + фулвестрант против 21,5% для комбинации плацебо + фулвестрант у всех пациенток и 40,9% против 28,7% соответственно у лиц с исходно измеряемым поражением (p = 0,003). Наиболее распространенными побочными эффектами, наблюдавшимися у ≥30% участниц в обеих группах, были нейтропения, тошнота и утомляемость. У ≥10% пациенток чаще всего отмечались нейтропения и лейкопения. Удлинение интервала QT на ЭКГ отмечено у 6,2% пациенток, получавших рибоциклиб, и у 0,8% – плацебо. Значимым является то, что токсичность комбинации была определена рибоциклибом, а фулвестрант показал себя как эффективный и малотоксичный «компаньон» ингибитора CDK4/6 [54].

В исследовании MONARCH-2 (n = 669) включались больные РЭ+ HER2-негативным мРМЖ. У всех участниц было выявлено прогрессирование заболевания на фоне или после проведения неоадъювантной или адъювантной гормонотерапии, в течение 12 мес. после завершения адъювантной гормонотерапии или при проведении 1-й линии гормонотерапии по поводу метастатического процесса. Пациентки были рандомизированы в соотношении 2 : 1 на 2 группы, одна из которых получала фулвестрант (500 мг в/м) с абемациклибом (перорально 150 мг 2 р/сут), а вторая – фулвестрант с плацебо. Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности был показатель ВБП. Медиана ВБП составила 16,4 мес. в группе, получавшей фулвестрант и абемациклиб, и 9,3 мес. в группе фулвестранта и плацебо (ОР 0,553; 95% ДИ 0,449–0,681; p < 0,0001) [55].

Второй основной мишенью для комбинированной эндокринной терапии является путь PI3K/AKT/mTOR. Было показано, что активация пути PI3K играет важную роль в развитии резистентности к эндокринной терапии [56]. Комбинированная терапия, включающая ингибитор mTOR эверолимус и эксеместан в исследовании BOLERO-2, продемонстрировала выигрыш в БРВ, но также показала значимую токсичность.

Эффективность двух различных ингибиторов PI3K, пиктилизиба и бупарлизиба, была оценена в комбинации с фулвестрантом в 3 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях: исследовании II фазы FERGI (комбинация с пиктилизибом) [57] и исследованиях III фазы BELLE-2 и BELLE-3 (комбинация с бупарлизибом) [58, 59]. Данные молекулы не были зарегистрированы, но нам представляется важным упомянуть данные исследования, т. к. в них фулвестрант был выбран для комбинации как препарат с хорошей переносимостью. Токсичность изученных комбинаций была обусловлена только ингибиторами PI3K, а не фулвестрантом.

## МУТАЦИИ ESR1 И ФУЛВЕСТРАНТ

Мутации в гене ESR1, кодирующем рецептор эстрогенов, являются важным фактором приобретенной резистентности к эндокринотерапии мРМЖ [60]. Подобные генетические нарушения наблюдаются, как правило, в лиганд-связывающем домене и приводят к эстроген-независимой активации рецептора. Мутации ESR1 редки при первичном РМЖ, но более распространены при мРМЖ, особенно у пациентов, ранее получавших ингибиторы ароматазы, что подразумевает, что эти мутации являются приобретенными [61].

Фулвестрант – это селективный деградатор рецепторов эстрогена, следовательно, он потенциально способен приводить к деградации РЭ даже при эстроген-независимой активации рецептора. Это подтверждается данными изучения образцов ткани опухоли из исследования SoFEA, показывающими, что пациенты с мутациями ESR1 имели ВБП 5,7 мес. в группе фулвестранта по сравнению с 2,6 мес. в группе эксеместана (ОР 0,52; 95% ДИ 0,30–0,92; p = 0,02) [62].

В исследовании FERGI мутации ESR1 наблюдались более чем у трети пациентов. Логично предположить, что люминальный А-подтип РМЖ должен иметь большую частоту мутаций ESR1, поскольку он может подвергаться воздействию нескольких линий терапии ингибиторами ароматазы в течение более длительного периода времени, чем другие подтипы РМЖ [63].

В исследовании SoFEA пациенты с мутациями ESR1 имели выигрыш ВБП в группе фулвестранта по сравнению с группой эксеместана (HR 0,52), в то время как у пациенток с диким типом ESR1 различия ВБП не выявлялись (HR 1,07) [62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фулвестрант – высокоэффективный препарат, применяемый для эндокринной терапии мРМЖ. Фулвестрант является конкурентным антагонистом и селективным деградатором РЭ, что отличает его от антиэстрогенов и SERM. Фулвестрант продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в исследованиях III фазы как в монотерапии, так и в комбинации с другими молекулами (*табл.*).

В соответствии с клиническими рекомендациями фулвестрант может быть назначен в монотерапии в 1-й и последующих линиях терапии, в сочетании с ингибитором CDK4/6 – во 2-й линии терапии РЭ+ HER2-негативного мРМЖ. Внутримышечный путь введения фулвестранта является одновременно и его неоспоримым достоинством, т. к. обеспечивает максимальную приверженность терапии, и его недостатком, т. к. ограничивает изучение препарата для адъювантной терапии РМЖ.

Благодаря отличному от других препаратов механизму действия и хорошему профилю переносимости фулвестрант является идеальным агентом для лечения в комбинации с другими препаратами эндокринной терапии и/или новыми молекулами.

Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020
Принята в печать / Accepted 18.06.2020

***Таблица.*** Основные клинические исследования фулвестранта при мРМЖ

***Table.*** Main clinical trials of fulvestrant in mBC

| Тип исследования | Название | Автор | n | Вывод |
|---|---|---|---|---|
| Фулвестрант Монотерапия 250 мг | 0020 | Howell et al. [35] | 451 | Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 250 мг и анастрозолом 1 мг (5,5 vs. 5,1 мес.). Больные мРМЖ, прогрессирование на фоне предшествующей гормонотерапии |
| | 0021 | Osborne et al. [36] | 400 | Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 250 мг и анастрозолом 1 мг (5,4 vs. 3,4 мес.). Больные мРМЖ, прогрессирование на фоне предшествующей гормонотерапии |
| | 0025 | Howell et al. [35] | 587 | Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 250 мг и тамоксифеном 20 мг (6,8 vs. 8,3 мес.). 1-я линия терапии мРМЖ |
| | EFECT | Chia et al. [38] | 693 | Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 500 мг Д0, 250 мг Д14, Д28, затем каждые 28 дней, и эксеместаном 25 мг (3,7 vs. 3,7 мес.) Больные мРМЖ после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы |
| | SoFEA | Johnston et al. [47] | 723 | Нет значимого различия ВДП между фулвестрантом 500 мг Д0, 250 мг Д14, Д28, затем каждые 28 дней, и анастрозолом, фулвестрантом в монорежиме; эксеместаном 25 мг (4,4 vs. 4.8 vs. 3.4 мес.). Больные мРМЖ после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы |
| Фулвестрант Монотерапия 500 мг | CONFIRM | Di Leo et al. [40] | 7 36 | Фулвестрант 250 мг каждые 28 дней vs. 500 мг Д0, Д14, Д28, затем каждые 28 дней. БРВ и ОВ значимо больше при применении фулвестранта 500 мг (ОР 0,80 и 0,81). Больные мРМЖ после прогрессирования на гормонотерапии |
| | FIRST | Robertson et al. [42] | 205 | Фулвестрант 500 мг Д0, Д14, Д28, затем каждые 28 дней vs. анастрозол 1 мг. Нет значимого различия в частоте ОО (36% vs. 35,5%). ВДП значимо больше в группе фулвестранта (23,4 vs. 13,1 мес.), 1-я линия терапии мРМЖ |
| | FALCON | Robertson et al. [45] | 462 | Фулвестрант 500 мг Д0, Д14, Д28, затем каждые 28 дней vs. анастрозол 1 мг. Значимое увеличение ВБП в группе фулвестранта (16,6 vs. 13,8 мес.). 1-я линия терапии мРМЖ |
| Комбинация с ингибитором CDK4/6 | PALOMA-3 | Cristofanilli et al. [51] | 521 | Значимый выигрыш в ВБП (9,5 vs. 4,6 мес.) при комбинации палбоциклиба и фулвестранта у пре- и постменопаузальных больных мРМЖ, которые прогрессировали на гормонотерапии |
| | MONALEESA-3 | Fasching et al. [53] | 660 | Значимый выигрыш ВБП (20,5 vs. 12,8 мес.) при комбинации рибоциклиба и фулвестранта у больных мРМЖ в 1-й линии терапии |
| | MONARCH 2 | Sledge et al. [54] | 669 | Значимый выигрыш в ВБП (16,4 vs. 9,3 мес.) при комбинации абемациклиба и фулвестранта у больных мРМЖ, которые прогрессировали на гормонотерапии |
| Комбинация с ингибитором PI3K | FERGI | Krop et al. [56] | 168 | Нет различия ВБП между комбинациями фулвестрант + пиктилисиб и фулвестрант + плацебо (6,6 vs. 5,1 мес.). Высокая токсичность. Больные с гормонорезистентным мРМЖ |
| | BELLE-2 | Baselga et al. [57] | 1147 | Значимый выигрыш ВБП в группе бупарлизиб + фулвестрант vs. плацебо + фулвестрант (6,9 vs. 5 мес. в общей популяции; 7 vs. 3,2 мес. при мутации PIK3CA). Больные гормонорезистентным мРМЖ |
| | BELLE-3 | Di Leo et al. [58] | 432 | Значимый выигрыш ВБП в группе бупарлизиб + фулвестрант vs. плацебо + фулвестрант (3,9 vs. 1,8 мес.). Больные с прогрессированием на mTOR ингибиторах |

**Список литературы**


1. 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.
2. 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. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf.
3. Miller K., Siegel R., Lin C., Mariotto A., Kramer J., Rowland J. et. al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271–289. doi: 10.3322/caac.21349.
4. Demicheli R., Dillekås H., Straume O., Biganzoli E. Distant metastasis dynamics following subsequent surgeries after primary breast cancer removal. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):57. doi: 10.1186/s13058-019-1139-7.
5. Demicheli R., Abbattista A., Miceli R., Valagussa P., Bonadonna G. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;41(2):177–185. doi: 10.1007/BF01807163.
6. Demicheli R., Bonadonna G., Hrushesky W.J., Retsky M., Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of the breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumor. *Breast Cancer Res.* 2004;6(6):689–696. doi: 10.1186/bcr937.
7. Орлова Р.В., Моисеенко В.М. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы. *Практическая онкология.* 2000;(2):19–21. Режим доступа: https://practical-oncology.ru/articles/558.pdf.
8. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2017;7(3s2):105–134. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_08.pdf.
9. Cleator S.J., Ahamed E., Coombes R.C., Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(Suppl 1):6–17. doi: 10.3816/CBC.2009.s.001.
10. Cardoso F., Costa S., Papadopoulos E., Aapro M., André F., Harbeck N. et al. 4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Annals of Oncology.* 2018;29(8):1634–1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
11. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002747. doi: 10.1002/14651858.CD002747.

12. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
13. You B., Ravaud A., Canivet A., Ganem G., Giraud P., Guimbaud R. et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):619–621. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30204-7.
14. Волкова М.И., Гладков О.А., Деньгина Н.В., Карасева В.В., Митин Т., Моисеенко В.М. и др. *Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19*. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/COVID-19.
15. Matthews J., Gustafsson J.A. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv*. 2003;3(5):281–292. doi: 10.1124/mi.3.5.281.
16. Ездаков Я.М., Гимаев И.А., Тихонов Д.А. Обзор современных представлений о строении и функции эстрогеновых рецепторов, их конформационных изменениях при взаимодействии с агонистами и антагонистами. *Universum: Химия и биология*. 2017;(9). Режим доступа: http://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083.
17. Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2011;17(3):31–37. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=18948708.
18. Enmark E., Pelto-Huikko M., Grandien K., Lagercrantz S., Lagercrantz J., Fried G. et al. Human estrogen receptor b-gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4258–4265. doi: 10.1210/jcem.82.12.4470.
19. Klinge C.M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Research*. 2001;29(14)2905–2919. doi: 10.1093/nar/29.14.2905.
20. Movérare-Skrtic S., Börjesson A.E., Farman H.H., Sjögren K., Windahl S.H., Lagerquist M.K. et al. The estrogen receptor antagonist ICI 182,780 can act both as an agonist and an inverse agonist when estrogen receptor alpha AF-2 is modified. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(3):1180–1185. doi: 10.1073/pnas.1322910111.
21. Yaşar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol*. 2016;16(1):4–20. doi: 10.1002/rmb2.12006.
22. Stanisić V., Lonard D.M., O'Malley B.W. Modulation of steroid hormone receptor activity. *Prog Brain Res*. 2010;181:153–176. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81009-6.
23. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol Histopathol*. 2010;25(9):1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215.
24. Wenger C.R., Beardslee S., Owens M.A., Pounds G., Oldaker T., Vendely P. et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;28(1):9–20. doi: 10.1007/BF00666351.
25. Simpson E.R., Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Progress in Hormone Research*. 2002;57:317–338. doi: 10.1210/rp.57.1.317.
26. Key T., Appleby P., Barnes I., Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606–616. doi: 10.1093/jnci/94.8.606.
27. Wakeling A.E. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):17–28. doi: 10.1677/erc.0.0070017.
28. Powles T.J., Hickish T., Kanis J.A., Tidy A., Ashleyet S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):78–84. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.78.
29. Fisher B., Constantino J.P., Redmond C.K., Fisher E.R., Wickerham D.L., Croninet W.M. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(7):527–537. doi: 10.1093/jnci/86.7.527.
30. Howell A. Preliminary experience with pure antiestrogens. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12):4369s–75s. Available at: https://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/12/4369s.
31. Wakeling A.E., Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *J Endocrinol*. 1987;112(3):R7–R10. doi: 10.1677/joe.0.112R007.
32. Fawell S.E., White R., Hoare S., Sydenham M., Page M., Parker M.G. Inhibition of estrogen receptor-DNA binding by the "pure" antiestrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(17):6883–6887. doi: 10.1073/pnas.87.17.6883.
33. Fan M., Rickert E.L., Chen L., Aftab S.A., Nephew K.P., Weatherman R.V. Characterization of molecular and structural determinants of selective estrogen receptor downregulators. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;103(1):37–44. doi: 10.1007/s10549-006-9353-2.
34. Nicholson R.I., Gee J.M., Manning D.L., Wakeling A.E., Montano M.M., Katzenellenbogen B.S. Responses to pure antiestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;761(1):148–163. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb31376.x.
35. Howell S.J., Johnston S.R., Howell A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(1):47–66. doi: 10.1016/j.beem.2003.08.002.
36. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U.R. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3396–3403. doi: 10.1200/JCO.2002.10.057.
37. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3386–3395. doi: 10.1200/JCO.2002.10.058.
38. Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A., Jones S.E., Mauriac L., Ellis M. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer*. 2003;98(2):229–238. doi: 10.1002/cncr.11468.
39. Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federico M. 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(10):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
40. Kuter I., Gee J.M., Hegg R., Singer C.F., Badwe R.A., Lowe E.S. et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(1):237–246. doi: 10.1007/s10549-011-1947-7.
41. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. 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(30):4594–4600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415.
42. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt337. doi: 10.1093/jnci/djt337.
43. Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Macpherson E. 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.
44. Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):503–511. doi: 10.1007/s10549-012-2192-4.
45. Ellis M.J., Llombart-Cussac A., Feltl D., Dewar J.A., Jasiówka M., Hewson N. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the Phase II FIRST study. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3781–3787. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5831.
46. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
47. Bergh J., Jonsson P.E., Lidbrink E.K., Trudeau M., Eiermann W., Brattström D. et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1919–1925. doi: 10.1200/JCO.2011.38.1095.
48. Johnston S.R., Kilburn L.S., Ellis P., Dodwell D., Cameron D., Hayward L. et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):989–998. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70322-X.
49. Mehta R.S., Barlow W.E., Albain K.S.,Vandenberg T.A., Dakhil S.R., Tirumali N.R. et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;3679):435–444. doi: 10.1056/NEJMoa1201622.
50. O'Leary B., Finn R.S., Turner N.C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(7):417–430. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.26.
51. Turner N.C., Ro J., Andre F., Loi S., Verma S., Iwata H. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(3):209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
52. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.-A., Masuda N. 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): fi nal analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
53. Loibl S., Turner N.C., Ro J., Cristofanilli M., Iwata H., Im S.-A. et al. Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy – results from Paloma-3. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):524–524. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.524.
54. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P. A., De Laurentiis M., Im S.-A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative

Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
55. Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K.I., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
56. Van Tine B.A., Crowder R.J., Ellis M.J. ER and PI3K independently modulate endocrine resistance in ER-positive breast cancer. *Cancer Discov*. 2011;1(4):287–288. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0192.
57. Krop I.E., Mayer I.A., Ganju V., Dickler M., Johnston S., Morales S. et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):811–821. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00106-6.
58. Baselga J., Im S.A., Iwata H., Cortés J., De Laurentiis M., Jiang Z. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):904–916. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5.
59. Di Leo A., Seok Lee K., Ciruelos E., Lønning P., Janni W., O'Regan R. et al. Abstract S4-07: BELLE-3: a phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2–, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. *Cancer Research. San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2016;77(4_Suppl.):S4–07. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-S4-07.
60. Jeselsohn R., Buchwalter G., De Angelis C., Brown M., Schiff R. ESR1 mutations-a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(10):573–583. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.117.
61. Jeselsohn R., Yelensky R., Buchwalter G., Frampton G., Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014;20(7):1757–1767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2332.
62. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M. et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2961–2968. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
63. Spoerke J.M., Gendreau S., Walter K., Qiu J., Wilson T.R., Savage H. et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant. *Nat Commun*. 2016;7:11579. doi: 10.1038/ncomms11579.

## References

1. 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.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *State of cancer care for the population of Russia in 2018*. Moscow: Herzen Moscow Research Institute of Radiology – a branch of the Russian Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2019. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf.
3. Miller K., Siegel R., Lin C., Mariotto A., Kramer J., Rowland J. et. al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271–289. doi: 10.3322/caac.21349.
4. Demicheli R., Dillekås H., Straume O., Biganzoli E. Distant metastasis dynamics following subsequent surgeries after primary breast cancer removal. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):57. doi: 10.1186/s13058-019-1139-7.
5. Demicheli R., Abbattista A., Miceli R., Valagussa P., Bonadonna G. Time distribution of the recurrence risk for breast cancer patients undergoing mastectomy: further support about the concept of tumor dormancy. *Breast Cancer Res Treat*. 1996;41(2):177–185. doi: 10.1007/BF01807163.
6. Demicheli R., Bonadonna G., Hrushesky W.J., Retsky M., Valagussa P. Menopausal status dependence of the timing of the breast cancer recurrence after surgical removal of the primary tumor. *Breast Cancer Res*. 2004;6(6):689–696. doi: 10.1186/bcr937.
7. Orlova R.V., Moiseenko V.M. Principles of medicinal treatment of patients with disseminated breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Praktical Onkology*. 2000;(2):19–21. (In Russ.) Available at: https://practical-oncology.ru/articles/558.pdf.
8. Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tyulyandin S.A., Frolova M.A. Practical guidelines for the medicinal treatment of invasive breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumoursis*. 2017;7(3s2):105–134. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_08.pdf.
9. Cleator S.J., Ahamed E., Coombes R.C., Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(Suppl 1):6–17. doi: 10.3816/CBC.2009.s.001.
10. Cardoso F., Costa S., Papadopoulos E., Aapro M., André F., Harbeck N. et al. 4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*. 2018;29(8):1634–1657. doi. org/10.1093/annonc/mdy192.
11. Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002747. doi: 10.1002/14651858.CD002747.
12. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
13. You B., Ravaud A., Canivet A., Ganem G., Giraud P., Guimbaud R. et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):619–621. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30204-7.
14. Volkova M.I., Gladkov O.A., Den'gina N.V., Karaseva V.V., Mitin T., Moiseyenko V.M. et al. *Practical guidelines of the Russian Society of Clinical Oncology to provide cancer care in conditions of the COVID-19 pandemic*. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/COVID-19/
15. Matthews J., Gustafsson J.A. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Mol Interv*. 2003;3(5):281–292. doi: 10.1124/mi.3.5.281.
16. Ezdakov Ya.M., Gimaev I.A., Tihonov D.A. Review of modern representations on the structure and function of the estrogen receptors, their conformational changes in interaction with agonists and antagonists. *Universum: Khimiya i biologiya = Universum: Chemistry and Biology*. 2017;(9). (In Russ.) Available at: http://7universum.com/ru/nature/archive/item/5083.
17. Smetnik A.A. Estrogen receptors and their functions (a review). *Problemy reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;17(3):31–37. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=18948708.
18. Enmark E., Pelto-Huikko M., Grandien K., Lagercrantz S., Lagercrantz J., Fried G. et al. Human estrogen receptor b-gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4258–4265. doi: 10.1210/jcem.82.12.4470.
19. Klinge C.M. Estrogen receptor interaction with estrogen response elements. *Nucleic Acids Research*. 2001;29(14)2905–2919. doi: 10.1093/nar/29.14.2905.
20. Movérare-Skrtic S., Börjesson A.E., Farman H.H., Sjögren K., Windahl S.H., Lagerquist M.K. et al. The estrogen receptor antagonist ICI 182,780 can act both as an agonist and an inverse agonist when estrogen receptor alpha AF-2 is modified. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(3):1180–1185. doi: 10.1073/pnas.1322910111.
21. Yaşar P., Ayaz G., User S.D., Güpür G., Muyan M. Molecular mechanism of estrogen-estrogen receptor signaling. *Reprod Med Biol*. 2016;16(1):4–20. doi: 10.1002/rmb2.12006.
22. Stanisić V., Lonard D.M., O'Malley B.W. Modulation of steroid hormone receptor activity. *Prog Brain Res*. 2010;181:153–176. doi: 10.1016/S0079-6123(08)81009-6.
23. Ozturk S., Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol Histopathol*. 2010;25(9):1215–1228. doi: 10.14670/HH-25.1215.
24. Wenger C.R., Beardslee S., Owens M.A., Pounds G., Oldaker T., Vendely P. et al. DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127,000 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1993;28(1):9–20. doi: 10.1007/BF00666351.
25. Simpson E.R., Dowsett M. Aromatase and its inhibitors: significance for breast cancer therapy. *Recent Progress in Hormone Research*. 2002;57:317–338. doi: 10.1210/rp.57.1.317.
26. Key T., Appleby P., Barnes I., Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606–616. doi: 10.1093/jnci/94.8.606.
27. Wakeling A.E. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):17–28. doi: 10.1677/erc.0.0070017.
28. Powles T.J., Hickish T., Kanis J.A., Tidy A., Ashleyet S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):78–84. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.78.
29. Fisher B., Constantino J.P., Redmond C.K., Fisher E.R., Wickerham D.L., Croninet W.M. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(7):527–537. doi: 10.1093/jnci/86.7.527.
30. Howell A. Preliminary experience with pure antiestrogens. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12):4369s–75s. Available at: https://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/12/4369s.
31. Wakeling A.E., Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *J Endocrinol*. 1987;112(3):R7–R10. doi: 10.1677/joe.0.112R007.
32. Fawell S.E., White R., Hoare S., Sydenham M., Page M., Parker M.G. Inhibition of estrogen receptor-DNA binding by the "pure" antiestrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(17):6883–6887. doi: 10.1073/pnas.87.17.6883.

33. Fan M., Rickert E.L., Chen L., Aftab S.A., Nephew K.P., Weatherman R.V. Characterization of molecular and structural determinants of selective estrogen receptor downregulators. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;103(1):37–44. doi: 10.1007/s10549-006-9353-2.
34. Nicholson R.I., Gee J.M., Manning D.L., Wakeling A.E., Montano M.M., Katzenellenbogen B.S. Responses to pure antiestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;761(1):148–163. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb31376.x.
35. Howell S.J., Johnston S.R., Howell A. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(1):47–66. doi: 10.1016/j.beem.2003.08.002.
36. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U.R. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3396–3403. doi: 10.1200/JCO.2002.10.057.
37. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3386–3395. doi: 10.1200/JCO.2002.10.058.
38. Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A., Jones S.E., Mauriac L., Ellis M. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003;98(2):229–238. doi: 10.1002/cncr.11468.
39. Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federico M. 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(10):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
40. Kuter I., Gee J.M., Hegg R., Singer C.F., Badwe R.A., Lowe E.S. et al. Dose-dependent change in biomarkers during neoadjuvant endocrine therapy with fulvestrant: results from NEWEST, a randomized Phase II study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(1):237–246. doi: 10.1007/s10549-011-1947-7.
41. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. 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(30):4594–4600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415.
42. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzelka L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(1):djt337. doi: 10.1093/jnci/djt337.
43. Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Macpherson E. 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.
44. Robertson J.F., Lindemann J.P., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):503–511. doi: 10.1007/s10549-012-2192-4.
45. Ellis M.J., Llombart-Cussac A., Feltl D., Dewar J.A., Jasiówka M., Hewson N. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the Phase II FIRST study. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3781–3787. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5831.
46. Robertson J.F., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10063):2997–3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
47. Bergh J., Jonsson P.E., Lidbrink E.K., Trudeau M., Eiermann W., Brattström D. et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1919–1925. doi: 10.1200/JCO.2011.38.1095.
48. Johnston S.R., Kilburn L.S., Ellis P., Dodwell D., Cameron D., Hayward L. et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):989–998. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70322-X.
49. Mehta R.S., Barlow W.E., Albain K.S.,Vandenberg T.A., Dakhil S.R., Tirumali N.R. et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;3679):435–444. doi: 10.1056/NEJMoa1201622.
50. O'Leary B., Finn R.S., Turner N.C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(7):417–430. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.26.
51. Turner N.C., Ro J., Andre F., Loi S., Verma S., Iwata H. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(3):209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
52. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.-A., Masuda N. 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): fi nal analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
53. Loibl S., Turner N.C., Ro J., Cristofanilli M., Iwata H., Im S.-A. et al. Palbociclib (PAL) in combination with fulvestrant (F) in pre-/peri-menopausal (PreM) women with metastatic breast cancer (MBC) and prior progression on endocrine therapy – results from Paloma-3. *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):524–524. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.524.
54. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.-A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
55. Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K.I., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
56. Van Tine B.A., Crowder R.J., Ellis M.J. ER and PI3K independently modulate endocrine resistance in ER-positive breast cancer. *Cancer Discov.* 2011;1(4):287–288. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0192.
57. Krop I.E., Mayer I.A., Ganju V., Dickler M., Johnston S., Morales S. et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):811–821. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00106-6.
58. Baselga J., Im S.A., Iwata H., Cortés J., De Laurentiis M., Jiang Z. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904–916. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5.
59. Di Leo A., Seok Lee K., Ciruelos E., Lønning P., Janni W., O'Regan R. et al. Abstract S4-07: BELLE-3: a phase III study of buparlisib + fulvestrant in postmenopausal women with HR+, HER2–, aromatase inhibitor-treated, locally advanced or metastatic breast cancer, who progressed on or after mTOR inhibitor-based treatment. *Cancer Research. San Antonio Breast Cancer Symposium.* 2016;77(4_Suppl.):S4–07. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-S4-07.
60. Jeselsohn R., Buchwalter G., De Angelis C., Brown M., Schiff R. ESR1 mutations-a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(10):573–583. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.117.
61. Jeselsohn R., Yelensky R., Buchwalter G., Frampton G., Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014;20(7):1757–1767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2332.
62. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M. et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2961–2968. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
63. Spoerke J.M., Gendreau S., Walter K., Qiu J., Wilson T.R., Savage H. et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant. *Nat Commun.* 2016;7:11579. doi: 10.1038/ncomms11579.



***Информация об авторах:***

**Королева Ирина Альбертовна,** д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

**Копп Михаил Валериевич,** д.м.н., врач-онколог многопрофильной клиники, Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; e-mail: mvkopp@mail.ru

***Information about the authors:***

**Irina A. Koroleva,** Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of clinical medicine of postgraduate education, Private educational institution of higher education "Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St. Samara, 443001, Russia; e-mail: korolevaia_samara@mail.ru

**Mikhail V. Kopp,** Dr. of Sci. (Med), oncologist of the Multidisciplinary clinic, Private educational institution of higher education "Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St. Samara, 443001, Russia; e-mail: mvkopp@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-74-79

Обзорная статья / Review article



# Оправданно ли продление адъювантной гормонотерапии рака молочной железы?

**В.Ф. Семиглазов**[1,2]✉, ORCID: 0000-0003-0077-9619, e-mail: vsemiglazov@mail.ru
**В.С. Аполлонова**[1], ORCID: 0000-0002-8196-9766

[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; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

**Резюме**

Практически всем пациентам с эстроген-рецептор-позитивным (ER+) первичным раком молочной железы (РМЖ) рекомендуется проведение адъювантной гормонотерапии с целью подавления роста опухоли, стимулируемого эстрогенами. Пятилетняя терапия тамоксифеном снижает смертность от РМЖ на 30%, а при лечении ингибиторами ароматазы постменопаузальных женщин снижение составляет до 40%. После 5 лет терапии возможны отдаленные рецидивы, риск появления которых может быть снижен в результате увеличения продолжительности адъювантной гормонотерапии. На популяционном уровне регистрируются умеренные и иногда токсические эффекты от лечения, поэтому для современной клинической практики крайне важно выявлять пациентов, у которых риск рецидива в первые 5 лет настолько мал, что терапию на этот период можно без опасений отменить, а также тех, у кого риск рецидива достаточно высок, что служит поводом для проведения более длительного лечения. В настоящее время клиническими исследованиями представлено мало данных, касающихся второй проблемы. Последние исследования EBCTCG показали неизменное наличие риска рецидива в течение 5–20 лет у всех групп пациентов. Однако уровень риска варьирует в зависимости от размера опухоли и статуса лимфатических узлов. Степень злокачественности (G) и индекс пролиферации (Ki67), дополняющие сведения о TN-стадии, демонстрируют высокую корреляцию между собой. Только пациенты с низкой степенью злокачественности pT1N0 имеют достаточно низкую частоту отдаленного рецидивирования, что позволяет отнести их к группе очень низкого риска. Доказано, что прогностические молекулярные сигнатуры являются клинически значимыми (в дополнение клинико-патоморфологическим особенностям опухоли) для определения пациентов с крайне низким риском рецидива, которые могут безопасно избежать химиотерапии. В клинических испытаниях адъювантной гормонотерапии с длительным (до 20 лет) периодом наблюдения отмечено отсроченное (свыше 5 лет) возникновение рецидива ER+ РМЖ. Основываясь на этих наблюдениях, ряд исследователей предлагает более продолжительную (более 5-летнего стандарта) гормонотерапию.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, продленная адъювантная гормонотерапия, тамоксифен, супрессия овариальной функции, ингибиторы ароматазы

**Для цитирования:** Семиглазов В.Ф., Аполлонова В.С. Оправданно ли продление адъювантной гормонотерапии рака молочной железы? *Медицинский совет*. 2020;(9):74–79. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-74-79.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Is the extension of adjuvant hormone therapy for breast cancer justified?

**Vladimir F. Semiglazov**[1,2]✉, ORCID: 0000-0003-0077-9619, e-mail: vsemiglazov@mail.ru
**Vera S. Apollonova**[1], ORCID: 0000-0002-8196-9766

[1] Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

**Abstract**

In practice, all patients with ER (+) primary breast cancer should conduct adjuvant hormone therapy to suppress the growth of tumors stimulated by estrogens. Five-year tamoxifen treatment reduces breast cancer mortality for 30%, and aromatase inhibitors (for postmenopausal women) reduces it by up to 40%. After five years, long-term relapses still occurred, the risk of which can be reduced by the expansion of adjuvant hormone therapy for more than 5 years. At the population level, the treatment can show relatively moderate and sometimes toxic effects; therefore, it is extremely important for modern clinical practice to identify patients with risk of relapse within the first five years small enough for the therapy to be safely canceled for this period, as well as patients with a risk of relapse high enough to justify a longer treatment. Currently, little data is available from clinical trials regarding the second problem. Recent EBCTCG studies have consistently shown a risk of relapse within 5–20 years in all patient groups. However, the risk varies greatly depending on the size of the tumor and the status of the lymph nodes.

The tumor grade (G) and the proliferation index (Ki67), supplementing the information on the TN stage, demonstrate a high degree of correlation between each other. The only patients who have a relatively low frequency of long-term recurrence (which allows them to be assigned to a very low risk group) are patients with a low tumor grade pT1N0. Prognostic molecular signatures have


© Семиглазов В.Ф., Аполлонова В.С., 2020

been proven to be clinically useful (in addition to clinical and morphological characteristics) in identifying patients with an extremely low risk of relapse who can safely avoid chemotherapy.
In clinical trials of adjuvant hormone therapy with a long follow-up period (up to 20 years), a delayed (over five years) recurrence of estrogen-receptor-positive (ER+) breast cancer was noted. Based on these observations, a number of researchers offer longer hormone therapy (exceeding the five-year standard).

**Keywords:** breast cancer, prolonged adjuvant hormone therapy, tamoxifen, ovarial function suppression, aromatase inhibitors

**For citation:** Semiglazov V.F., Apollonova V.S. Is the extension of adjuvant hormone therapy for breast cancer justified? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):74–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-74-79.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Анализ крупных клинических исследований эффективности адъювантной гормонотерапии РМЖ нередко показывает позднее развитие отдаленных метастазов опухоли даже при ранних стадиях ER+ РМЖ. Рецидивы продолжают возникать позднее периода наблюдения (например, через 5–10 лет) [1, 2], особенно у пациенток с ER+ РМЖ. Более чем в 2/3 случаев смерть наступает через 5 лет после постановки диагноза, что указывает на потенциальный механизм клеточного покоя в течение продолжительного периода времени, несмотря на адъювантное лечение [3]. К рецидиву могут приводить независимые генетические и эпигенетические факторы, которых не было в первичной опухоли.

Недавний метаанализ EBCTCG показал влияние различных характеристик первичной опухоли на 20-летнюю частоту исходов РМЖ после 5 лет адъювантной гормонотерапии. В 88 проанализированных исследованиях приняли участие 62 923 женщины. У пациенток с ранним ER+ РМЖ, которым проводилась адъювантная ГТ в течение только 5 лет, отдаленные рецидивы возникали с постоянной частотой в течение, по крайней мере, еще 15 лет после окончания 5-летнего периода лечения. На протяжении этого времени исходный статус лимфоузлов и диаметр опухоли оставались исключительно сильными детерминантами для годичной частоты возникновения рецидивов.

Результаты исследований Международной группы по изучению рака молочной железы, полученные после 24 лет наблюдения, подтверждают эти данные, показывая, что у пациенток с эстроген-рецептор-позитивными опухолями сохранялся более высокий риск рецидива, включая отдаленное метастазирование (в течение 5–25 лет), что усиливает необходимость долгосрочного наблюдения для понимания причин рецидива РМЖ и подтверждения, что микрометастазы полностью ликвидированы [4]. В частности, в популяции ER-позитивных пациенток сохранялся значительный риск рецидива даже после более чем 10-летнего периода наблюдения.

## ТАМОКСИФЕН В АДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Были проведены крупные рандомизированные клинические исследования для оценки роли продленной ГТ в предотвращении или отсрочке отдаленных рецидивов. Основанием для проведения этих исследований было то обстоятельство, что при РМЖ смертность составляет примерно 5% в течение, по крайней мере, 15 лет, даже после 5 лет терапии тамоксифеном.

Исследования NSABP-B14 [5], aTTom [6] и ATLAS [7, 8] – основные проспективные исследования, оценивавшие роль продленной терапии тамоксифеном и включавшие наибольшее количество пациенток. Они имели похожий дизайн: после 5 лет лечения тамоксифеном больные были рандомизированы на дополнительный (еще 5 лет) прием тамоксифена. ГТ тамоксифеном значительно снижала частоту рецидивов РМЖ и смертность в подгруппе пациенток с ER-позитивными опухолями. Этот эффект в основном наблюдался после первого десятилетия лечения (HR 0,75, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,62–0,90). Предыдущие исследования терапии тамоксифеном в течение 5 лет показали ее преимущество даже через 10 лет после прекращения лечения [7, 8]. Таким образом, преимущество терапии тамоксифеном обусловлено остаточным эффектом первых 5 лет и одновременно дальнейшим его приемом в течение последующих 5 лет. В целом глобальный выигрыш сводится к общему снижению риска рецидива на 39% ($p < 0,0001$) и снижению риска смерти от РМЖ на 36% ($p < 0,0001$). После 10 лет последовательного лечения предполагаемый риск рецидива снижается на 30% (двусторонний $p = 0,01$), а риск смерти на 48% (двусторонний $p < 0,0001$), эффект терапии сохраняется в течение не менее 5 лет [9–11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ 8-ЛЕТНЕЙ АДЪЮВАНТНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ С СУПРЕССИЕЙ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С ER+ РМЖ

Клинические исследования TEXT и SOFT показали превосходство конечных результатов у пременопаузальных женщин с гормон-рецептор-позитивным (HR+) РМЖ, получавших адъювантное лечение, включавшее эксеместан + супрессия овариальной функции (OFS) или тамоксифен + OFS в сравнении с терапией одним тамоксифеном. В эти исследования была включена 4891 женщина с HR+ (HER2- РМЖ), пациентки были стратифицированы по предшествующей химиотерапии и статусу регионарных лимфоузлов.

Результаты 5-летнего наблюдения в исследованиях TEXT и SOFT были опубликованы в 2016 г. Было показано, что у женщин с высоким риском рецидива, получавших

эксеместан + OFS против тамоксифена + OFS и против одного тамоксифена, абсолютное улучшение показателей безрецидивной выживаемости достигало 10–15%. Улучшение безрецидивной выживаемости не превышало 5% в группе промежуточного риска и было минимальным у женщин с низким риском рецидива РМЖ. В 2019 г. был представлен комбинированный анализ результатов 8- и 9-летнего наблюдения в исследованиях TEXT и SOFT [1, 2].

В исследовании TEXT все женщины подвергались овариальной супрессии (OFS) с помощью агониста гонадотропин-рилизинг гормона трипторелина с начала адъювантной терапии.

После 6 месяцев приема трипторелина часть пациенток подвергалась лапароскопической овариоэктомии или облучению яичников. Терапия эксеместаном или тамоксифеном + OFS продолжалась в течение 5 лет.

Общий показатель 8-летней выживаемости без прогрессирования достигал 91,1% и ранжировался от почти 100% до 63% в зависимости от степени риска рецидива заболевания (от самого низкого до самого высокого). Пациентки из исследования TEXT, получавшие предварительно химиотерапию, характеризовались абсолютным улучшением выживаемости, равным 5,1%, при получении эксеместана + OFS против тамоксифена + OFS. Анализ типа STEEP показал улучшение в диапазоне от 1 до 15% в зависимости от степени композитного риска (от самого низкого до самого высокого).

Пациентки из проекта SOFT, оставшиеся пременопаузальными после химиотерапии, характеризовались абсолютным улучшением выживаемости, равным 5,2%, при лечении комбинацией эксеместан + OFS в сравнении с тамоксифеном. Эти отличия достигли 10% при оценке так называемого композитного риска. Среди женщин, не получавших предшествующей химиотерапии, показатель 8-летней выживаемости без прогрессирования достиг 97%, а улучшение благодаря применению эксеместана + OFS варьировало в пределах от 1 до 4% (в зависимости от градации риска).

Таким образом, пременопаузальные женщины с HR-позитивным/HER2-негативным РМЖ высокого риска по клинико-патомофрологическим характеристикам могут достичь от 10 до 15% абсолютного улучшения 8-летней безметастатической выживаемости благодаря адъювантной гормонотерапии эксеместаном + OFS в сравнении с терапией тамоксифеном + OFS или одним тамоксифеном [1, 2, 12].

У пациенток с низким риском рецидива потенциальная польза эскалации эндокринотерапии против одного тамоксифена представляется минимальной (не более 1%).

## ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ В АДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ

В крупном рандомизированном исследовании MA.17 впервые изучался эффект расширенной адъювантной терапии летрозолом после завершения 5-летнего стандартного курса тамоксифена у женщин в постменопаузе с гормон-рецептор-положительным ранним РМЖ [13, 14]. Первый промежуточный анализ результатов исследования после наблюдения в течение 2,5 лет подтвердил, что летрозол значимо снижает риск рецидива РМЖ (42%) независимо от статуса лимфоузлов или получения предшествующей химиотерапии и значительно (до 40%) снижает риск отдаленного метастазирования. Важно, что применение летрозола в качестве расширенной адъювантной терапии показало улучшение общей выживаемости (ОВ) у женщин с позитивным статусом лимфатических узлов. Показатель смертности был снижен на 39% среди 2500 женщин с позитивным статусом лимфоузлов, участвовавших в рандомизированном исследовании. P. Goss et al. в 2013 г. обнаружили абсолютное улучшение бессобытийной выживаемости (DFS) через 4 года в подгруппе пациенток в пременопаузе, начинавших лечение в пременопаузе: 9,7% по сравнению с 3,4% у женщин, находившихся в постменопаузе с самого начала. Важно, что в данном анализе наблюдалась 100%-ная бессобытийная выживаемость в подгруппе женщин в пременопаузе с отрицательным статусом лимфоузлов при длительном применении летрозола. И наоборот, рандомизированное двойное слепое клиническое исследование III фазы NSABP B-42, представленное в 2016 г. на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио, не продемонстрировало аналогичного преимущества при продолжении адъювантной ГТ после 5 лет лечения. Средний период наблюдения включенных в исследование 3923 пациенток от момента рандомизации составил 6,9 года [15–18]. Продолженная терапия летрозолом не улучшила ОВ. Тем не менее было отмечено статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) с 29%-ным снижением относительного риска рецидива РМЖ или контрлатерального рака в качестве первого события.

В исследовании III фазы DATA 1912 женщин в постменопаузе, получавших в адъювантном режиме в течение 2–3 лет тамоксифен, были распределены на группы продолженной терапии анастрозолом на 3 года и на 6 лет. В подгрупповом анализе продолженный прием анастрозола показал значимое влияние на БРВ у пациенток с ER+ и PR+, HER2-негативным РМЖ и с отрицательным статусом лимфоузлов, получавших неоадъювантную химиотерапию. В группе получавших анастрозол до 6 лет у пациенток со стадией ⩾ pT2, метастазированными лимфоузлами наблюдалось дальнейшее увеличение показателя 5-летней БРВ (86,0% против 75,9%, ЧСС 0,58 (0,39–0,89) p = 0,01). Результаты исследования DATA не поддерживают продолжение адъювантной ГТ у пациенток в постменопаузе с ранним (N0) гормон-рецептор-положительным РМЖ.

Рандомизированное исследование III фазы IDEAL сравнивало результаты продолженной гормонотерапии, проводимой в общей сложности в течение 7,5 лет и 10 лет. Больные получали 5 лет адъювантно тамоксифен (10%), ИА (30%) или тамоксифен с последующим переходом на ИА (60%). 1824 пациентки были рандомизированы на продолженную терапию летрозолом в течение 2,5 лет или 5 лет. Пятилетняя частота БРВ составила 82% у жен-

щин, получавших дополнительно 2,5 года лечения, и 83,4% у получавших дополнительно 5 лет терапии (HR = 0,92; p = 0,49). ОВ и интервал без отдаленного метастазирования не различались в обеих группах. Снижение встречаемости второго эпизода первичного РМЖ наблюдалось через 5 лет лечения (HR 0,39). Анализ в подгруппах не выявил пациенток, которые получали пользу от продолженной терапии [19].

Результаты исследования III фазы ABCSG-16 были представлены на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио в 2017 г. С февраля 2004 г. по июнь 2010 г. под наблюдением находились 3484 женщины в постменопаузе с ER+-ранним РМЖ. Пациентки изначально получали 5 лет адъювантной ГТ и были случайным образом распределены на группы расширенной адъювантной терапии сроком на 2 года (n = 377) и 5 лет (n = 380). Около 50% всех пациенток первоначально получали тамоксифен, а остальные – ИА или любую последовательность тамоксифена и ИА. Через 10 лет после рандомизации показатели БРВ составили 71,1% для группы 2-летней терапии против 70,3% для группы 5-летней терапии (HR 0,997, 95% CI 0,86–1,15; p = 0,982). Через 10 лет после рандомизации в группе 2-летней терапии были живы 85,3% пациенток против 84,9% пациенток в группе 5-летней терапии (HR 1,007; p = 0,947). Не было никакой разницы между дополнительными 2 годами и 5 годами терапии анастрозолом с точки зрения ОВ, времени до возникновения контралатерального РМЖ и времени до второго первичного рака, являвшихся вторичными конечными точками в исследовании [20].

Опубликованные недавно результаты исследования SOLE показали, что у женщин в постменопаузе с HR-позитивным РМЖ длительное использование прерывистой терапии летрозолом не улучшало БРВ по сравнению с постоянным применением летрозола. После наблюдения в течение 60 месяцев БРВ составила 85,8% (95% ДИ 84,2–87,2) в группе с прерывистым приемом летрозола по сравнению с 87,5% (86,0–88,8) в группе непрерывного применения летрозола (HR 1,08, 95% ДИ 0,93–1,26) p = 0,31). Все зарегистрированные нежелательные явления были ожидаемы и схожи в обеих группах. Результаты исследования SOLE подтвердили безопасность и выполнимость временных перерывов в лечении у отдельных пациенток, которым они могут понадобиться из-за побочных эффектов при длительной ГТ. Преимущество длительного применения летрозола у женщин в постменопаузе, ранее получавших ИА в течение первых 5 лет, незначительно и нивелируется побочными эффектами [21]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MA.17R включало 1918 пациенток, которые получали ИА в течение 4,5–6 лет. В большинстве случаев терапии ИА предшествовала терапия тамоксифеном, и 20,7% пациенток получали только ИА. Больные были дополнительно рандомизированы в группы 5 лет приема летрозола или плацебо. После медианы наблюдения 6,3 года 5-летняя БРВ была значимо больше (95%) для пациенток, получавших летрозол, по сравнению с пациентками, получавшими плацебо (91%) [22]. 5-летняя ОВ существенно не различалась между группами (93% против 94%; p = 0,83). После исследования MA.17, показавшего, что 5-летняя терапия летрозолом улучшает БРВ после 5 лет терапии тамоксифеном, оставался вопрос: оправданно ли более длительное лечение?

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЗДНИХ РЕЦИДИВОВ

Первым шагом к индивидуализированной продолженной ГТ с целью предотвращения поздних метастазов является выявление женщин из группы риска и выяснение биологических аспектов. Показано, что такие клинические факторы, как увеличение размера опухоли и позитивные лимфоузлы, связаны с развитием позднего рецидива. В частности, опухоли с метастазами в лимфоузлы сохраняют достаточно высокий риск даже после 5 лет ГТ, что оправдывает продолжение ГТ. Как уже отмечалось в исследовании MA.17, наибольшая польза от расширенной терапии летрозолом была отмечена в подгруппе пациенток с метастазированными лимфоузлами. Профилирование экспрессии генов представляет собой следующий шаг к персонализированному лечению РМЖ [22].

Большинство прогностических мультигенных панелей значимо зависят от генов, связанных с прогрессированием клеточного цикла и/или пролиферацией. Неудивительно, что эти сигнатуры не смогли идентифицировать поздние события [23–25]. Например, анализ oncotype DX в исследовании transATAC не выявил позднее формирование отдаленных метастазов. Напротив, BCI оказался значимым прогностическим фактором в том же исследовании [26–29]. BCI объединяет гены, которые связаны с пролиферацией и передачей сигналов ER [30]. Хотя большое количество информации для выявления пациентов с риском развития позднего рецидива было получено с использованием геномного тестирования, никаких перспективных данных не существует, и у нас пока нет достаточной информации, чтобы оправдать использование этих тестов в рутинной практике. В настоящее время ни одно из основных международных руководств, включая руководства Американского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии и рекомендации Международной конференции по раку молочной железы в Санкт-Галлене, не рекомендуют использовать мультигенное профилирование для прогнозирования поздних/отдаленных рецидивов [31–35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первое исследование, направленное на изучение целесообразности продленной адъювантной терапии у женщин с гормон-рецептор-позитивным РМЖ, началось почти 20 лет назад. За эти годы около 40 000 женщин были включены в рандомизированные клинические исследования, искавшие ответа на этот вопрос. К настоящему времени многие аспекты, безусловно, изучены, но

до сих пор нет точных критериев определения женщин, которым следует проводить длительную или краткосрочную терапию, и тех, которые вовсе не нуждаются в таком лечении. Как было показано ранее, есть некоторые больные с опухолями и характеристиками, в отношении которых не имеется достаточных доказательств в пользу применения пролонгированной адъювантной ГТ. Многие из них прекрасно себя чувствуют на фоне приема в течение 5 лет одного тамоксифена, и это во многих обстоятельствах может быть единственной экономически оправданной альтернативой. Существует также группа пациенток в пре- или постменопаузе, у которых наблюдаются преимущества от пролонгированной ГТ. В эту группу входят те, кто получал химиотерапию или у кого были вовлечены в процесс подмышечные лимфатические узлы (pN+), а также те, у кого были опухоли с биологическими характеристиками, повышающими риск развития рецидива и отдаленного метастазирования.

Хотя некоторые из этих клинических и биологических аспектов были доказаны в клинических исследованиях, для ряда пациенток необходимость применения расширенной ГТ для улучшения результатов остается неясной. В настоящее время исследуются новые терапевтические мишени с целью либо уничтожения пробужденных клеток, либо обеспечения их постоянного бездействия [36–41]. В недавних клинических исследованиях III фазы сообщалось, что новые соединения, такие как циклинзависимые киназы 4/6, играют важную роль в прогрессировании клеточного цикла: их влияние приводит к блокированию клеточного цикла и улучшению результатов лечения ER-позитивных подтипов РМЖ. Исходя из этого, ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб), по-видимому, являются перспективными агентами, и в настоящее время в продолжающемся исследовании III фазы PALLAS тестируется один из них – палбоциклиб в качестве 2-летней адъювантной терапии в сочетании с ГТ. Результаты этого исследования позволят судить о целесообразности дальнейшего длительного лечения пациентов с ER+ РМЖ с высоким риском рецидива. Благоприятный эффект пролонгированного лечения у пациенток с высоким риском, выявленный с помощью мультигеномного анализа, остается неподтвержденным. Необходимо продолжить исследования, чтобы подтвердить преимущество и определить необходимую продолжительность адъювантной гормонотерапии ER+ РМЖ.

Поступила / Received 12.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 01.03.2020
Принята в печать / Accepted 10.04.2020

**Список литературы / References**


1. Pagani O., Prudence A., Gini F., Walley A., Giuseppe Viale G., Colleoni M. et al. ScD14 for the SOFT and TEXT Investigators and International Breast Cancer Study Group. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1293–1303. doi: 10.1200/JCO.18.01967.
2. Pagani O., Regan M., Walley B., Fleming G., Colleoni M., Láng I. et al. TEXT and SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(2):107–118. doi: 10.1056/NEJMoa1404037.
3. Zhang X.H.-F., Giuliano M., Trivedi M., Schiff R., Osborne C. Metastasis dormancy in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(23):6389–6397. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0838.
4. Colleoni M., Sun Z., Price K., Karlsson P., Forbes J., Thürlimann B. et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927–935. doi: 10.1200/JCO.2015.62.3504.
5. Fisher B., Dignam J., Bryant J., Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(9):684–690. doi: 10.1093/jnci/93.9.684.
6. Gray R., Rea D., Handley K., Bowden K., Perry S., Earl Ph. et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:5–5. doi: 10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5.
7. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805–816. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
8. Davies C., Godwin J., Gray R., Clarke M., Cutter D. et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771–784. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
9. Schiavon G., Smith I. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):206. doi: 10.1186/bcr3636.
10. Stewart H., Prescott R., Forrest A. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(6):456–462. doi: 10.1093/jnci/93.6.456.
11. Tormey D., Gray R., Falkson H. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(24):1828–1833. doi: 10.1093/jnci/88.24.1828.
12. Kim H.A., Lee J.W., Nam S.J., Park B.W., Im S.A., Lee E.S. et al. Korean Breast Cancer Study Group. Adding ovarian suppression to tamoxifen for premenopausal breast cancer: A randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):434–443. doi: 10.1200/JCO.19.00126.
13. Goss P., Ingle J., Martino S., Robert N.J., Muss H.B., Livingston R.B. et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol*. 2013;24(2):355–361. doi: 10.1093/annonc/mds330.
14. Goss P., Ingle J., Martino S., Robert N., Muss H., Piccart M. et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(19):1793–1802. doi: 10.1056/NEJMoa032312.
15. Mamounas E., Bandos H., Lembersky B.C., Geyer C.E., Fehrenbacher L., Graham M.L. et al. Abstract S1-05: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of extended adjuvant endocrine therapy (tx) with letrozole (L) in postmenopausal women with hormone-receptor (+) breast cancer (BC) who have completed previous adjuvant tx with an aromatase inhibitor (AI): Results from NRG Oncology/NSABP B-42. *Cancer Research*. 2017;77:S1–05. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-S1-05.
16. Kennecke H., Olivotto I., Speers C., Norris B., Chia S., Bryce C., Gelmon K. Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Ann Oncol*. 2007;18(1):45–51. doi: 10.1093/annonc/mdl334.
17. Mamounas E., Jeong J., Wickerham D., Smith R., Ganz P., Land S. et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):1965–1971. doi: 10.1200/JCO.2007.14.0228.
18. Jakesz R., Greil R., Gnant M., Schmid M., Kwasny W., Kubista E. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(24):1845–1853. doi: 10.1093/jnci/djm246.
19. Blok E., Kroep J., Meershoek-Klein Kranenbarg E., Duijm-de Carpentier M., Putter H., van den Bosch J. et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006–05). *J Natl Cancer Inst*. 2017;110(1). doi: 10.1093/jnci/djx134.
20. Jakesz R., Greil R., Gnant M., Schmid M., Kwasny W., Kubista E. et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(24):1845–1853. doi: 10.1093/jnci/djm246.

21. Colleoni M., Luo W., Karlsson P., Chirgwin J., Aebi S., Jerusalem G. et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):127–138. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30715-5.
22. Goss P., Ingle J., Pritchard K., Robert N.J., Muss H., Gralow J. et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*. 2016;375:209–219. doi: 10.1056/NEJMoa1604700.
23. Esserman L., Moore D., Tsing P., Chu P.W., Yau C., Ozanne E. et al. Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(2):607–616. doi: 10.1007/s10549-011-1564-5.
24. Filipits M., Nielsen T., Rudas M., Greil R., Stöger H., Jakesz R. et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(5):1298–1305. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1845.
25. Dubsky P., Brase J., Jakesz R., Rudas M., Singer C., Greil R. et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(12):2959–2964. doi: 10.1038/bjc.2013.671.
26. Sgroi D., Carney E., Zarrella E., Steffel L., Binns S.N., Finkelstein D.M. et al. Prediction of late disease recurrence and extended adjuvant letrozole benefit by the HOXB13/IL17BR biomarker. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(14):1036–1042. doi: 10.1093/jnci/djt146.
27. Sestak I., Dowsett M., Zabaglo L. et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of National Cancer Institite.* 2013;105(19):1504–1511. doi: 10.1093/jnci/djt244.
28. Wolmark N., Mamounas E., Baehner F., Butler S., Tang G., Jamshidian F. et al. Prognostic Impact of the Combination of Recurrence Score and Quantitative Estrogen Receptor Expression (ESR1) on Predicting Late Distant Recurrence Risk in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer After 5 Years of Tamoxifen: Results From NRG Oncology/National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-28 and B-14. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2350–2358. doi: 10.1200/JCO.2015.62.6630.
29. Sestak I. Identifying Biomarkers to Select Patients with Early Breast Cancer Suitable for Extended Adjuvant Endocrine Therapy. *Breast Care (Basel).* 2017;12(3):146–151. doi: 10.1159/000477795.
30. Xiao-Jun M., Salunga R., Dahiya S., Wang W., Carney E., Durbecq V. et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13.IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2601–2608. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5026.
31. Curigliano G., Burstein H., Winer E., Gnant M., Dubsky P., Loibl S. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700–1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
32. Kwon J., Pansegrau G., Nourmoussavi M., Hammond G., Carey M. Costs and Benefits of Extended Endocrine Strategies for Premenopausal Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(8):1015–1021. doi: 10.6004/jnccn.2017.0136.
33. Delea T., Karnon J., Smith R., Johnston S., Brandman J., Sung J., Gross P. Cost-effectiveness of extended adjuvant letrozole therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Am J Manag Care*. 2006;12(7):374–386. Available at: https://www.ajmc.com/journals/issue/2006/2006-07-vol12-n7/jul06-2332p374-386?p=3.
34. Erman A., Nugent A., Amir E., Coyte P.C. Cost-effectiveness analysis of extended adjuvant endocrine therapy in the treatment of post-menopausal women with hormone receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(2):267–279. doi: 10.1007/s10549-014-2950-6.
35. Amir E., Seruga B., Niraula S., Carlsson L., Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(17):1299–1309. doi: 10.1093/jnci/djr242.
36. Gomis R., Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Mol Oncol*. 2017;11(1):62–78. doi: 10.1016/j.molonc.2016.09.009.
37. Mc Cartney A., Di Leo A. Estimating of magnitude of clinical benefit of chemotherapy in patients with early ER positive, HER2-negative breast cancer. *The Breast*. 2019:44:S11. doi: 10.1016/S0960-9776(19)30094-3.
38. Peyman H., Volker Z., Kyvernitakis J., Bauer M., Haas G., Schmidt N., Kostev K. Persistence in patients with breast cancer treated with tamoxifen or aromatase inhibitors: A retrospective database analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):185–191. doi: 10.1007/s10549-013-2417-1.
39. Chirgwin J., Giobbie-Hurder A., Coates A., Price K., Ejlertsen B., Debled M. et al. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2452–2459. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8619.
40. Hershman D., Kushi L., Shao T., Buono D., Kershenbaum A., Tsai W. et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. J *Clin Oncol*. 2010;28(27):4120–4128. doi: 10.1200/JCO.2009.25.9655.
41. Nabieva N., Kellner S., Fehm T., Häberle L., de Waal J., Rezai M. et al. Fasching P. Influence of patient and tumor characteristics on early therapy persistence with letrozole in postmenopausal women with early breast cancer: results of the prospective Evaluate-TM study with 3941 patients. *Ann Oncol*. 2018;29(1):186–192. doi: 10.1093/annonc/mdx630.



***Информация об авторах:***

**Семиглазов Владимир Федорович,** чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом опухолей репродуктивной системы, 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; руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы, профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

**Аполлонова Вера Сергеевна,** врач-онколог клинико-диагностического отделения, 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: vsapollonova@mail.ru

***Information about the authors:***

**Vladimir F. Semiglazov,** Corr. Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Reproductive System Tumors Research Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Head of the Breast Tumors Surgical Department, Professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

**Vera S. Apollonova,** Oncologist at the Clinical and Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: vsapollonova@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-80-93

Обзорная статья / Review article



# Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 году: динамичное движение вперед

**И.В. Самойленко**✉, ORCID: 0000-0001-7150-5071, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru
**Л.В. Демидов,** ORCID: 0000-0002-8562-6082, e-mail: l.demidov@ronc.ru

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

**Резюме**

Выбор терапии первой линии метастатической меланомы кожи в последние несколько лет стал довольно непростой задачей: у практикующего онколога появились лекарственные препараты различных классов с различным механизмом действия – блокаторы иммунных чек-пойнтов и ингибиторы тирозинкиназ BRAF/MEK. В данной работе авторы постарались систематизировать собственный опыт и текущие научные сведения о лечении больных метастатической меланомой кожи в первой и последующих линиях терапии. В работе обсуждается важность правильной исходной оценки состояния пациента и распространенности процесса, роль доступных в настоящее время биомаркеров при метастатической меланоме кожи, а также эффективность и безопасность возможных вариантов первой линии терапии данного заболевания. Ввиду отсутствия данных прямого сравнения комбинированной иммунотерапии, комбинированной таргетной терапии, тройной комбинации блокаторов BRAFi + MEKi + aPDl1 и монотерапии aPD1, полученных в результате рандомизированных исследований, нам приходится проводить параллели между исследованиями с различными диагнозами и различными популяциями пациентов. Поскольку практикующему онкологу в своей ежедневной работе приходится выполнять те же действия, мы полагаем, что наш обзор будет для этих врачей весьма полезен. В статье также обсуждаются возможности применения лекарственной терапии во второй и последующих линиях и успешная в ряде случаев стратегия возврата к предыдущему лечению. В качестве иллюстрации успеха тактики последовательной терапии различными препаратами приводится клиническое наблюдение пациентки с метастатической меланомой кожи стопы, которая наблюдается в нашем отделении с 2010 г. Клиническое наблюдение демонстрирует успех возврата к некоторым, ранее уже применяемым линиями терапии, в т. ч. после развития прогрессирования на них.

**Ключевые слова:** метастатическая меланома, прогноз, биомаркеры, первая линия терапии, комбинированная иммунотерапия, монотерапия блокаторами иммунных чек-пойнтов, комбинированная таргетная терапия, тройная комбинация BRAFi + MEKi + aPDL1, возврат к предыдущей терапии (ре-челлендж)

**Для цитирования:** Самойленко И.В., Демидов Л.В. Подходы к терапии метастатической меланомы кожи в 2020 году: динамичное движение вперед. *Медицинский совет*. 2020;(9):80–93. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-80-93.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Approaches to metastatic skin melanoma therapy in 2020: a dynamic way forward

**Igor V. Samoylenko**✉, ORCID: 0000-0001-7150-5071, e-mail: i.samoylenko@ronc.ru
**Lev V. Demidov,** ORCID: 0000-0002-8562-6082, e-mail: l.demidov@ronc.ru

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

**Abstract**

The choice of first-line therapy for metastatic skin melanoma has become quite a difficult task in the last few years: a practicing oncologist has got drugs of different classes with different mechanisms of action – immune checkpoint blockers and BRAF/MEK tyrosine kinase inhibitors. In this study, the authors have tried to systematize their own experience and current scientific information about the treatment of patients with metastatic skin melanoma in the first and subsequent lines of therapy. The paper discusses the importance of correct initial assessment of the patient's condition and prevalence of the process, the role of currently available biomarkers in metastatic skin melanoma, as well as the effectiveness and safety of possible first-line therapy options for this disease. Due to the lack of data for direct comparison of combined immunotherapy, combined targeted therapy, triple combination of BRAFi + MEKi + aPDl1 blockers and aPD1 monotherapy obtained from randomized studies, we have to draw parallels between studies with different diagnoses and different patient populations. Since the practicing oncologist has to do the same thing in his or her daily work, we believe that our review will be very useful for these doctors. The article also discusses the possibility of using drug therapy in the second and subsequent lines and a successful strategy to return to previous treatment in some cases. The clinical observation of a patient with metastatic foot skin melanoma, which has been observed in our department since 2010, is given as an illustration of the success of sequential treatment tactics with different drugs. Clinical observation shows the success of returning to some previously used therapy lines, including after the progression on them.

**Keywords:** metastatic melanoma, prognosis, biomarkers, first line of therapy, combined immunotherapy, monotherapy with immune checkpoints blockers, combined targeting therapy, triple combination of BRAFi + MEKi + aPDL1, reversion to previous therapy (re-challenge)

**For citation:** Samoylenko I.V., Demidov L.V. Approaches to treatment of metastatic skin melanoma in 2020: a dynamic way forward. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):80–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-80-93.

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



© Самойленко И.В., Демидов Л.В., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

Подходы к терапии метастатической меланомы кожи динамично развиваются на протяжении последнего десятилетия. Новые лекарственные препараты и их комбинации, а также возможности лучевой терапии становятся доступнее, в т. ч. благодаря их включению в программу государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи. В арсенале врача-онколога появляется все большее количество средств и возможностей для лечения пациентов с метастатической меланомой, но новые знания трудно поддаются систематизации. На помощь приходят клинические рекомендации профессиональных сообществ, однако часто их формат (от которого практически невозможно будет отказаться в ближайшей перспективе из-за регуляторных аспектов) затрудняет восприятие излагаемой в них информации. В настоящем обзоре мы решили суммировать имеющийся собственный опыт работы с пациентами с метастатической меланомой кожи и обсудить новые данные клинических исследований, которые могут повлиять на выбор тактики лечения ваших больных.

Данная работа представляет собой не систематический обзор или метаанализ имеющихся исследований (таких работ, и очень качественно выполненных, в зарубежной литературе предостаточно, и мы на них непременно сошлемся), а скорее собственную интерпретацию научных сведений, полученных к настоящему времени.

## МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА КАК БОЛЕЗНЬ С РАЗЛИЧНЫМ ПРОГНОЗОМ

Давно известно, что больные метастатической меланомой кожи могут иметь чрезвычайно разнообразный прогноз: от стремительного прогрессирования и смерти в течение нескольких месяцев с момента выявления болезни до вялого и торпидного течения заболевания в течение многих лет (и даже десятилетий) [1]. Тем не менее на протяжении последних десятилетий медицинское сообщество научилось достаточно надежно прогнозировать течение болезни, учитывая распространенность процесса (вовлечение разных органов) и биохимический показатель – уровень лактатдегидрогеназы [2, 3]. В настоящее время изучаются также различные молекулярно-генетические классификации (т. н. экспрессионные профили генов – не путать с наличием активирующих мутаций, которые по большому счету мало влияют на прогноз течения болезни), помогающие не менее, а может быть, и более точно прогнозировать течение болезни, чем имеющаяся в настоящее время анатомическая классификация [4].

На наш взгляд, для стратификации (распределения) по риску обратившегося к вам пациента с метастатической (или нерезектабельной) меланомой кожи чрезвычайно полезным будет отнесение его к той или иной группе в соответствии с действующей классификацией TNM 8 (*табл. 1*).

В целом отмечается ухудшение общей выживаемости у пациентов: поражение только мягких тканей/лимфоузлов – поражение легких – поражение других внутренних органов – поражение ЦНС. Также дополнительное ухудшение выживаемости дает наличие повышенного уровня ЛДГ (при этом уровень ЛДГ не сильно коррелирует или вовсе не коррелирует с распространенностью процесса, потому и вынесен как самостоятельный негативный прогностический фактор).

Несмотря на то что данные по общей выживаемости для больных с IV стадией меланомы в новой классификации TNM 8 не представлены, хорошо известны различия в такой выживаемости из предыдущих наблюдений (*рис. 1*) [5]. Таким образом, несмотря на то, что до появления современной лекарственной терапии половина пациентов с метастатической меланомой IV (M1c) стадии не переживала 1 года, около 10% больных имели шансы прожить 10 лет и более!

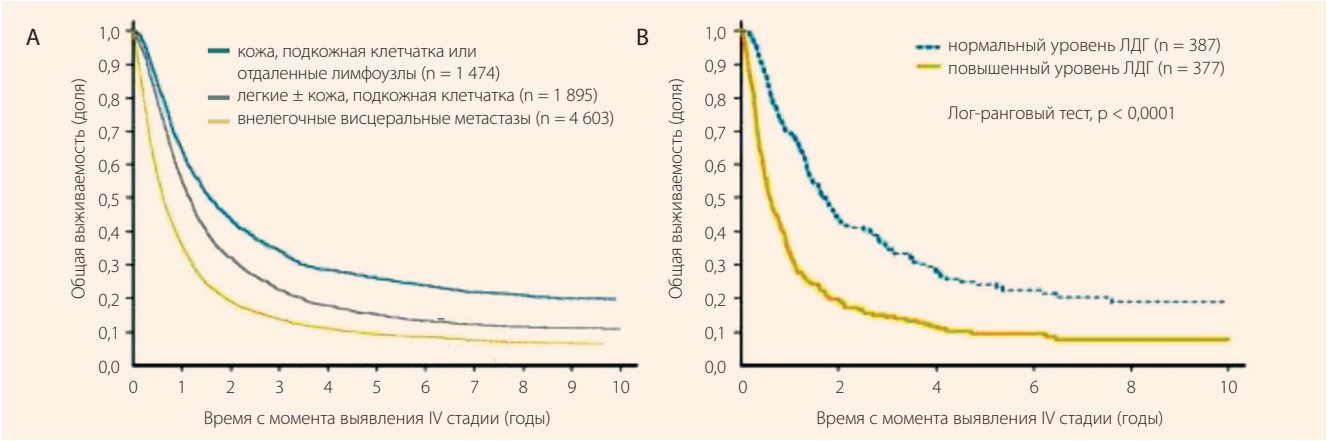
Эти цифры всегда следует держать в голове при анализе эффективности современных лекарственных препаратов.

Второй чрезвычайно важный показатель агрессивности течения болезни – ее кинетика (стремительность течения), он весьма субъективен и трудно поддается какому-то количественному измерению (скорость удвоения размеров опухоли в неделях, скорость миграции стадии на следующую ступень, например с M1a до M1b) [6–8]. Поэтому оценка этого показателя всегда остается прерогативой онколога, и, по нашему опыту, мнения знающих онкологов в отношении этого показателя,

***Таблица 1.*** Классификация TNM для пациентов с метастатической меланомой кожи [3]
***Table 1.*** TNM classification for patients with metastatic skin melanoma [3]

| Критерий M | Анатомическая локализация метастазов | Уровень активности лактатдегидрогеназы в крови |
|---|---|---|
| M0 | Нет признаков отдаленных метастазов | Неприменимо |
| M1 | Есть отдаленные метастазы | – |
| M1a | Отдаленные метастазы в кожу, мягкие ткани (включая мышечную) и/или нерегионарные лимфатические узлы | Не указан или не определен |
| M1a(0) | | Не повышен |
| M1a(1) | | Повышен |
| M1b | Отдаленные метастазы в легкие с метастазами, соответствующими локализациям M1a, или без них | Не указан или не определен |
| M1b(0) | | Не повышен |
| M1b(1) | | Повышен |
| M1c | Отдаленные метастазы во внутренние органы, за исключением центральной нервной системы, с метастазами, соответствующими локализациям M1a и m1b, или без них | Не указан или не определен |
| M1c(0) | | Не повышен |
| M1c(1) | | Повышен |
| M1d | Отдаленные метастазы в центральную нервную систему | Не указан или не определен |
| M1d(0) | | Не повышен |
| M1d(1) | | Повышен |

● ***Рисунок 1.*** Общая выживаемость больных метастатической меланомой в зависимости от распространенности процесса (A) и уровня ЛДГ (B) (данные TNM 7) [5]
● ***Figure 1.*** Total survival rate of metastatic melanoma patients as a function of process prevalence (A) and LDH level (B) (TNM 7 data) [5]




как правило, совпадают. Естественно, чем выше кинетика болезни, тем более агрессивных и действенных мер требует ситуация.

## БИОМАРКЕРЫ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЕ: ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРЕДИКТИВНЫЕ

В настоящее время набор биомаркеров для клинического применения при метастатической меланоме довольно ограничен. Мы уже обсудили уровень ЛДГ, который рутинно необходимо определять у больных метастатической меланомой для стратификации их по прогностическим группам (высокий ЛДГ = плохой прогноз), т. е. уровень ЛДГ является прогностическим биомаркером: чем он выше, тем хуже прогноз. Существует также немало спекуляций на тему, является ли он предиктивным маркером (способен предсказывать эффект лечебного воздействия). По всей видимости, да: практически для всех классов лекарственных препаратов, применяющихся для лечения меланомы кожи, частота ответов на лечение хуже при повышенном ЛДГ, чем при нормальном.

Активирующие мутации в гене BRAF предсказывают наличие или отсутствие ответа на ингибиторы BRAF/MEK. По всей видимости, имеет значение и вариант мутации в гене BRAF (наиболее частый – V600E, K), поскольку при наличии в них редких мутаций (V600D, V600R, L597P, K601E и др.) ответ на лечение встречается, как правило, реже, а длительность этого ответа обычно меньше [9, 10]. Прогностическое значение мутаций в гене BRAF весьма спорно, тем не менее имеются слабого уровня доказательства о негативном прогностическом влиянии мутации в гене BRAF на течение болезни [11].

Другие активирующие мутации также могут быть выявлены у пациента с метастатической меланомой: мутации в гене NRAS, CKIT. С практической точки зрения имеет смысл определять эти мутации у пациентов без мутации в гене BRAF, поскольку может существовать польза от назначения ингибиторов KIT у больных с мутациями в гене KIT и весьма пограничная польза от применения ингибитора MEK при наличии мутации в гене NRAS [12, 13].

Экспрессия PDL1 в опухоли – широко изучаемый и в то же время трудноуловимый биомаркер, роль которого при меланоме кожи все еще не очевидна. Высокая экспрессия PDL1 в опухоли, по всей видимости, связана с лучшим прогнозом течения заболевания, а блокаторы PD1 более эффективны у пациентов с более высокой экспрессией PDL1 в опухоли [14–18]. Серьезные проблемы в лабораторной воспроизводимости теста и интерпретации его результатов не позволяют широко использовать его для отбора больных меланомой кожи на терапию блокаторами aPD1.

Мы суммировали рекомендуемые к определению биомаркеры у больного с метастатической меланомой в *табл. 2*.

● ***Таблица 2.*** Биомаркеры при меланоме кожи
● ***Table 2.*** Biomarkers in skin melanoma

| Биомаркер | ЛДГ | Мутация в гене BRAF | Мутация в гене NRAS | Мутация в гене CKIT | Экспрессия PDL1 в опухоли |
|---|---|---|---|---|---|
| Требуется для принятия решения о тактике лечения? | Обязательно | Обязательно | Полезно (при BRAF WT) | Полезно (при BRAF WT) | Может быть полезно (в условиях лаборатории с поставленной методикой) |
| Материал для исследования | Сыворотка крови | Парафиновый блок с опухолью | Парафиновый блок с опухолью | Парафиновый блок с опухолью | Парафиновый блок с опухолью |
| Срок давности | Дни или недели | Наиболее свежий к моменту выявления метастатической болезни (не надо повторять биопсию, если выявлена раньше). Лучше повторить биопсию, если раньше не выявлена | | | Наиболее свежий к моменту выявления метастатической болезни |

● ***Таблица 3.*** Доступные варианты лекарственного (и комбинированного) лечения метастатической меланомы кожи (май 2020)
● ***Table 3.*** Available drug (and combined) treatment options of metastatic skin melanoma (May 2020)

| Таргетная терапия (при наличии мишени) | Иммуноонкологические препараты | Химиотерапия | Другие опции |
|---|---|---|---|
| Дабрафениб ± траметиниб | Пембролизумаб (аPD1) | Дакарбазин | Изолированная перфузия конечности |
| Вемурафениб ± кобиметиниб | Ниволумаб (аPD1) | Темозоломид | Стереотаксическая радиохирургия |
| Энкорафениб* + биниметиниб* | Ипилимумаб (аCTLA4) | Паклитаксел | Химиоэмболизация |
| Иматиниб | Ниволумаб + ипилимумаб (аPD1 + аCTLA4) | Карбоплатин | Электрохимиотерапия* |
| | Пролголимаб (аPD1) | Ломустин | Талимоген лагерпарепвек* |
| | Атезолизумаб* (аPDL1, изучался в комбинации с вемурафенибом и кобиметинибом) | Полихимиотерапия | Клинические исследования |

* Незарегистрированные методы лечения, препараты или их комбинации в России.

## ВЫБОР ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНОГО С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

В настоящее время у пациентов с метастатической меланомой кожи в качестве первой линии терапии целесообразно рассматривать три (у больных с мутацией в гене BRAF) или две (у больных без мутации в гене BRAF) лечебные опции: комбинированную иммунотерапию (блокатор PD1 в комбинации с блокатором CTLA4), монотерапию блокатором PD1 и (только у больных с активирующей мутацией в гене BRAF) комбинированную таргетную терапию (*табл. 3*). К сожалению, ни один их трех режимов не сравнивался в рандомизированных исследованиях напрямую друг с другом, а в единственном исследовании, где комбинированная иммунотерапия и монотерапия аPD1 могли быть сопоставлены между собой, дизайн исследования не позволял сделать прямые сравнения.

### Комбинированная иммунотерапия

В настоящее время в России и других странах мира зарегистрирован только один режим применения комбинированной иммунотерапии: ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг в/в кап., в день 1, максимум 4 введения с интервалом 21 день с последующим переходом на стандартный режим дозирования ниволумаба.

Данный режим был изучен в исследовании III фазы Checkmate-067 (NCT01844505). В него включали больных с метастатической меланомой, ранее не получавших лечение. Пациенты были рандомизированы на 3 группы, в одной из которых проводилось лечение комбинацией «аPD1 + аCTLA4», в двух других – монотерапия каждым из препаратов по отдельности. В 2019-м были опубликованы результаты долгосрочного наблюдения: 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе комбинации составила 52% против 44% в группе монотерапии ниволумабом и 26% в группе монотерапии ипилимумабом. Комбинация ипилимумаба и ниволумаба, а также монотерапия ниволумабом имели статистические преимущества в отношении как общей выживаемости, так и выживаемости без прогрессирования по сравнению с ипилимумабом, но обе группы с включением аPD1 между собой не различались.

Специальный поданализ был проведен и в подгруппе пациентов с мутацией в гене BRAF: в этом случае показатели ОВ были еще лучше (по всей видимости, в т. ч. и за счет терапии 2-й линии ингибиторами BRAF/MEK): 60% против 46% в группе монотерапии ниволумабом и 30% в группе монотерапии ипилимумабом – вновь статистические различия между группами с включением аPD1 не были выявлены (судя по утверждению авторов исследования, такая задача и не ставилась).

Тем не менее в неблагоприятных прогностических группах «PD-L1 < 5%», «ЛДГ > 2 × ВГН», «ECOG PS > 0» комбинированная терапия аPD1 + аCTLA4, по всей видимости, имеет преимущества перед монотерапией аPD1 (и уж тем более перед монотерапией аCTLA4) [14].

Существенным недостатком комбинированной иммунотерапии следует считать высокую частоту развития иммуноопосредованных нежелательных реакций, которые требуют большого внимания со стороны врача-онколога, проводящего такую терапию. По данным исследования III фазы, приблизительно 40% больных прекратили лечение раньше срока из-за развития иммуноопосредованных нежелательных реакций [14]. Потребность в тщательном мониторинге состояния пациента, его лабораторных тестов и возможность своевременно начать иммуносупрессивную терапию – залог безопасного применения комбинированной иммунотерапии.

В качестве способа уменьшения токсичности была предложена идея снизить дозу ипилимумаба до 1 мг/кг. Было проведено несколько исследований, которые продемонстрировали снижение токсичности комбинированной терапии при сравнимой эффективности, однако их дизайн не позволяет уверенно делать выводы о равной или неменьшей эффективности режима с низкими дозами ипилимумаба [19, 20].

Данные по эффективности лекарственных препаратов в первой линии терапии суммированы в *табл. 4*.

### Монотерапия блокаторами PD1

В настоящее время в России зарегистрированы три блокатора PD1 для лечения метастатической и нерезектабельной меланомы кожи: ниволумаб, пембролизумаб и пролголимаб. Результаты исследования III фазы пролго-

● ***Таблица 4.*** Некоторые сводные данные по эффективности лекарственных препаратов в 1-й линии терапии метастатической меланомы кожи

● ***Table 4.*** Some summary data on drug efficacy in the 1st line of metastatic skin melanoma therapy

| | V + C | D + T | NIVO | PEMBRO (1-я линия) | IPI + NIVO | Atezo + V + C* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Полные ответы, % | 21% | 16% | 19% | 17% | 22% | 15,7% |
| Объективные ответы, % | 70% | 69% | 45% | 47% | 58% | 66,3% |
| Длительность ПО, мес. | 18,1 мес. | 36,7 мес. | Не достигнута (более 5 лет) | Не достигнута (более 5 лет) | Не достигнута (более 5 лет) | Не приводится |
| ВБП, медиана, мес. | 12,3 мес. | 11 мес. | 6,9 мес. | 11,6 мес. | 11,5 мес. | 15,1 мес. |
| ОВ, медиана | 22,3 мес. | 25 мес. | 36,9 мес. | 38,7 мес. | Не достигнута (более 5 лет) | 28,8 мес. (незрелые данные) |
| 5-летняя ВБП, % | 14% | 19% | 29% | 27% (4-летняя) | 36% | Не приводится |
| 5-летняя ОВ, % | 30,8% | 28% | 44% | 43% | 52% | Не приводится |
| Ссылка | McArthur G. et al., 2019 [32] | Robert C. et al., 2019 [31] | Larkin J. et al., 2019 [14] | Robert C., 2019 [25] | Larkin J. et al., 2019 [14] | McArthur G. et al., 2020 [38] |

* Незарегистрированная комбинация в России.

лимаба в настоящее время не опубликованы, в связи с этим мы не будем рассматривать его данные вместе с данными ниволумаба и пембролизумаба.

Ниволумаб и пембролизумаб обладают весьма сходными показателями эффективности и безопасности (*табл. 5*).

По всей видимости, приблизительно 40–45% больных меланомой кожи имеют чувствительность к терапии блокаторами PD1, доля таких больных несколько выше в случае высокой экспрессии PDL1 в опухоли (частота объективных ответов у больных с экспрессией PDL1 > 5% может достигать 58%), однако все же следует помнить, что приблизительно у половины больных нет пользы от назначения блокаторов PD1 в первой линии, а, по некоторым данным, у части пациентов этот класс препаратов может стимулировать опухолевый рост [21–24].

Существенным преимуществом блокаторов PD1 является их хорошая переносимость – только 8–12% больных прекращают лечение из-за непереносимости терапии [14, 25], что позволяет назначать такое лечение даже пациентам преклонного возраста и ослабленным пациентам. Преимуществом также следует считать длительные и стойкие ответы на терапию (в тех самых 40–45% случаев, когда они возникают). Длительность ответа может быть чрезвычайно долгой (5 лет и более), что позволяет надеяться на достижение излеченности у таких пациентов. И именно полный ответ на лечение (полные ответы случаются несколько реже – 17–19% случаев по данным исследований 3 фаз; *табл. 4*) может быть предиктором длительной выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [26].

Более того, прекращение терапии у пациентов, у которых удалось добиться ответа, по всей видимости, не приводит к рецидиву или прогрессированию болезни, судя по данным, которые были получены для пембролизумаба [25].

Из недостатков следует отметить невысокую скорость наступления ответа на терапию: медиана составляет около 2,8 мес. (диапазон от 0,5 до 12,5 мес.) [27, 28].

● ***Таблица 5.*** Некоторые данные о частоте нежелательных явлений на фоне терапии метастатической меланомы

● ***Table 5.*** Some data on the frequency of adverse events in the treatment of metastatic melanoma

| | CheckMate-067 [14] | | | | | | KN-006 [25] | | COMBI-D/V[31] | | CoBRIM [30] | | IMSpire 150 [38] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | NIVO + IPI (n = 313) | | NIVO (n = 313) | | IPI (n = 311) | | PEMBRO | | D + T | | V + C | | Atezo + VEM + COBI | |
| | Все степ. | Степ. 3/4 | Все степ. | Степ. 3/4 | Все степ. | Степ. 3/4 | Все степ. | Степ. 3/4 | Все степ. | Степ. 3/4 | Все степ. | Степ. 3/4 | Все степ. | Степ. 3/4 |
| НЯ, связанные с терапией, % | 95,8 | 59,1 | 86,3 | 22,4 | 86,2 | 27,7 | 79 | 17 | 98 | 59 | 98 | 60 | | |
| Прекращение терапии из-за НЯ, % | 40,3 | 30,4 | 12,5 | 8,0 | 15,1 | 13,5 | 8 | | 18 | | 14 | | 12,6 | |
| Связанная с терапией смерть пациента, n (%) | 2 (0,6) | | 1 (0,3) | | 1 (0,3) | | 0 | | 0 | | 2? | | ? | |

Также следует отметить, что к настоящему времени нет надежных предикторов ответа на лечение блокаторами PD1, т. е. при выборе терапии мы только в 40–45% случаев делаем правильный выбор. Другой половине пациентов придется менять тактику лечения через 1–3 мес. Можно попытаться увеличить долю больных, которым назначение аPD1 будет полезно: из исследований становится известно, что экспрессия PD-L1 ⩾ 5%, ЛДГ ⩽ ВГН и ECOG PS = 0 – это те благоприятные прогностические факторы, которые могут быть предиктивными в отношении и ответа на терапию аPD1, и длительной выживаемости больных, которые получают аPD1.

**Комбинированная таргетная терапия BRAFi + MEKi**

В настоящее время в России зарегистрированы две комбинации ингибиторов BRAF и MEK: дабрафениб/траметиниб и вемурафениб/кобиметиниб. С практической точки зрения различия между этими двумя комбинациями весьма незначительны: эффективность и переносимость двух режимов весьма близки (если не идентичны). Несмотря на отсутствие прямых сравнений, непрямые сравнения могут говорить о несколько более частых нежелательных явлениях в целом и нежелательных явлениях 3–4-й степени на фоне применения вемурафениба и кобиметиниба по сравнению с дабрафенибом и траметинибом при приблизительно одинаковой частоте отмены терапии из-за токсичности (*табл. 4, 5*) [29]. Однако следует отметить, что в профиле нежелательных реакций у этих двух комбинаций (в первую очередь за счет ингибитора BRAF) есть существенные различия: вемурафениб и кобиметиниб намного чаще вызывают высокую чувствительность к солнечному свету (фотосенсибилизацию) и кожные высыпания, а дабрафениб и траметиниб чаще вызывают лихорадку и подъем температуры тела (пирексию). В связи с этим при развитии какого-то некупируемого побочного эффекта на фоне одной комбинации есть основания для переключения на другую комбинацию в расчете на то, что перекрестно такой побочный эффект не возникнет.

Главным преимуществом комбинированной таргетной терапии у больных меланомой кожи является возможность выделить целевую популяцию: у пациентов с мутацией в гене BRAF в опухоли частота объективных ответов на лечение достигает 70%, а вместе со стабилизациями клиническая польза от применения комбинированной таргетной терапии доходит до 93–94% [30–32]. Вторая особенность состоит в том, что скорость наступления объективного ответа существенно выше: пациенты отмечают клиническое улучшение в течение 1–2 нед. после приема, а к моменту первого обследования изменения размеров опухоли, как правило, достигают критериев объективного ответа.

А что означает в клинической практике быстрый и глубокий ответ на лечение? Это означает, что можно быстро избавить пациента от тяжелых симптомов. И в этом безусловное преимущество данного класса препаратов.

Основная проблема при применении комбинированной таргетной терапии, как и при более старом подходе – монотерапии ингибиторами BRAF, состоит в развитии приобретенной резистентности. Практически у всех пациентов рано или поздно возникает резистентность к терапии ингибиторами BRAF/MEK. Скорость возникновения резистентности, по всей видимости, пропорциональна глубине ответа: пациенты, у которых не было объективного ответа (т. н. стабилизация заболевания), прогрессируют быстрее, пациенты же с полным ответом держатся без признаков прогрессирования дольше всех, однако и у них, очевидно, возникает приобретенная резистентность к терапии, которая манифестирует прогрессированием заболевания [30–32].

Тем не менее, как показало исследование Ib-фазы BRIM7, приблизительно 39% пациентов на фоне комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом могут жить 4 года и более, при этом дальнейшее наблюдение не показывает повышения шансов умереть (т. н. плато выживаемости) [33]. Данные исследования III фазы (coBRIM) также демонстрируют 5-летнюю общую выживаемость на уровне 30,8%, а 5-летнюю выживаемость без прогрессирования – на уровне 14%. Наилучшие результаты достигаются у пациентов без симптомов, с наименьшей распространенностью болезни, отсутствием метастазов в печень и нормальным уровнем ЛДГ. Аналогичные результаты были получены и для другой пары – дабрафениб/траметиниб (*табл. 4*) [31].

Однако, к сожалению, целевая популяция, где мы вынуждены применять комбинированную таргетную терапию, это именно пациенты с симптомами, с большой распространенностью и быстрой кинетикой болезни, и у врача попросту нет времени ждать ответа на лечение иммунотерапевтическими препаратами или нет права «не угадать» с чувствительностью к терапии.

Разнообразные способы снизить вероятность наступления приобретенной резистентности были изучены. Наиболее популярный из них – интермиттирующий прием лекарственных препаратов. Идея состоит в том, что за то время, пока ингибитор BRAF/MEK не действует, чувствительные к нему клоны восстановят популяцию и будут подавлять резистентные клоны. Лабораторные подтверждения такой гипотезе были найдены в 2013 г. [34]. Другой проблемой непрерывного приема комбинированной таргетной терапии становятся нежелательные явления. Перерывы в приеме препарата позволяют уменьшить проявления токсичности. Многочисленные наблюдения и отдельные клинические случаи вроде бы свидетельствуют в пользу того, что прерывистый режим приема таргетных препаратов может быть безопасен [35]. Однако недавно опубликованные данные рандомизированного контролируемого исследования демонстрируют превосходство постоянного режима приема таргетной терапии над прерывистым: медиана ВБП в группе постоянного приема составила 9,0 мес., а в группе интермиттирующего приема – 5,5 мес. [36]. В связи с этим мы не рекомендуем запланированный интермиттирующий прием

комбинированной таргетной терапии, в т. ч. как способ снижения риска развития приобретенной резистентности.

Следует также отметить, что монотерапии ингибиторами BRAF следует избегать всегда, когда это только возможно: польза от комбинированной таргетной терапии во всех исследованиях была слишком очевидной [30–32].

**Тройная комбинированная терапия BRAFi + MEKi + PDL1**

В настоящее время в России не зарегистрирована ни одна из возможных комбинаций ингибиторов BRAF и MEK и блокаторов PD1 и PDL1. Ранее в исследованиях II фазы авторы допускали возможность пользы тройных комбинаций [37]. И вот совсем недавно были представлены результаты исследования III фазы IMSpire 150, в котором сравнивали эффективность и безопасность комбинации атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба со стандартной комбинированной таргетной терапией вемурафенибом и кобиметинибом [38].

В исследование были включены пациенты, не получавшие лечения, с неоперабельной меланомой стадии IIIC–IV и мутацией в гене BRAFV600 в опухоли.

Все пациенты были рандомизированы на две группы: 1) атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб (A + C + V) или 2) плацебо (Pbo) + C + V. A или Pbo вводили в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла. Лечение продолжали до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой была выбрана выживаемость без прогрессирования (ВБП). Всего в исследование были включены 514 пациентов (A + C + V = 256; Pbo + C + V = 258), медиана наблюдения составила 18,9 мес. ВБП в группе тройной комбинации A + C + V оказалась значимо выше, чем в группе Pbo + C + V (15,1 против 10,6 мес. соответственно; отношение рисков: 0,78; доверительный интервал 95%: 0,63–0,97; p = 0,025). Данный эффект наблюдался во всех прогностических подгруппах. Хотя частота объективного ответа была одинаковой в группах «A + C + V» и «Pbo + C + V», медиана продолжительности ответа была больше при использовании A + C + V (21,0 мес.) по сравнению с Pbo + C + V (12,6 мес.). Данные общей выживаемости к настоящему моменту еще недостаточно зрелы. Распространенными побочными эффектами, связанными с лечением, в группах «A + C + V» и «Pbo + C + V» были повышение уровня креатининфосфокиназы (КФК) в крови (51,3% против 44,8%), диарея (42,2% против 46,6%), сыпь (40,9% в обеих группах), артралгия (39,1% против 28,1%), гипертермия (38,7% против 26,0%), увеличение аланинаминотрансферазы (ALT) (33,9% против 22,8%) и увеличение липазы (32,2% против 27,4%). Частые и тяжелые (3–4-й степени тяжести) побочные эффекты, обусловленные лечением, которые имели место в группах «A + C + V» и «Pbo + C + V», были связаны с увеличением липазы (20,4% против 20,6%), увеличением КФК в крови (20,0% против 14,9%), увеличением АЛТ (13,0% против 8,9%) и появлением макулопапулезной сыпи (12,6% против 9,6%). Частота связанных с лечением серьезных НЯ была одинаковой в группах «A + C + V» (33,5%) и «Pbo + C + V» (28,8%). 12,6% пациентов в группе «A + C + V» и 15,7% в группе «Pbo + C + V» прекратили лечение из-за нежелательных явлений [38]. Авторы приходят к выводу, что тройная комбинация может быть использована для лечения больных метастатической меланомой кожи.

Мы также с нетерпением ждем результатов исследования IMSpire 150 относительно общей выживаемости, а также результатов еще одного исследования III фазы (COMBI-I, NCT02967692), в котором изучается комбинация дабрафениба, траметиниба и спартализумаба (нового ингибитора PD1), чтобы сделать окончательные выводы о пользе тройных комбинаций.

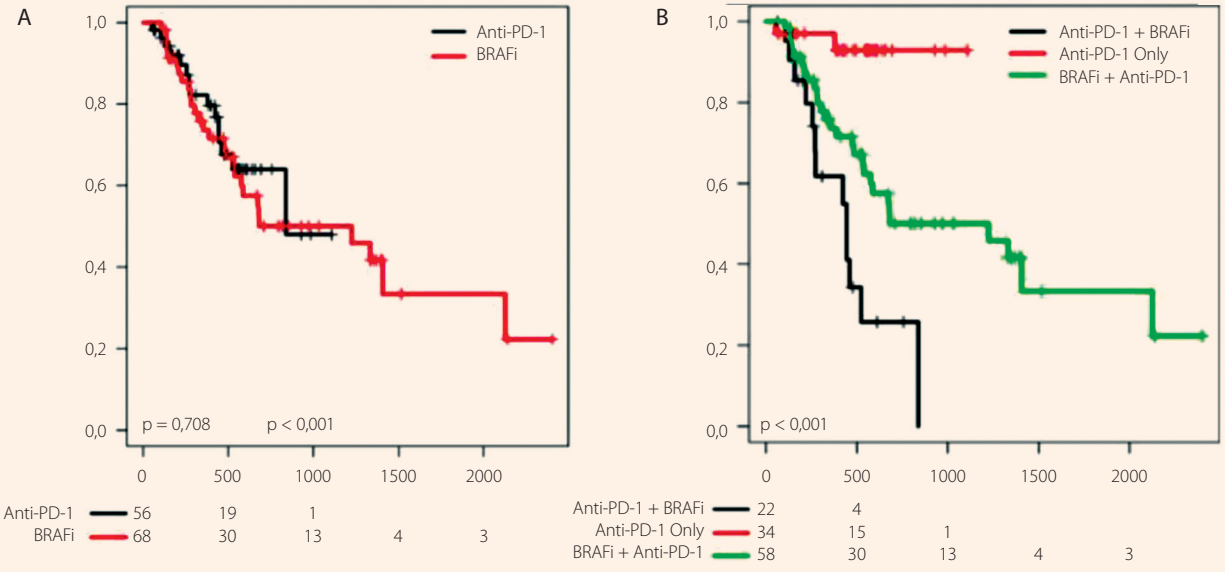
На наш взгляд, самый серьезный недостаток исследований IMSpire 150 и COMBI-I состоит в том, что тройная комбинация не сравнивается с комбинированной иммунотерапией (aPD1 + aCTLA4) – сегодняшним безусловным лидером в отношении улучшения общей выживаемости больных метастатической меланомой, а это означает, что даже после получения результатов исследований нам вновь придется выбирать исходя из непрямых, косвенных сравнений.

## ВЫБОР ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНОГО С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

В настоящее время имеется очень мало данных рандомизированных исследований, которые целенаправленно изучали бы эффективность лекарственной терапии во второй линии. К сожалению, все данные, которые мы имеем сегодня, носят отрывочный или ретроспективный характер. Часть пациентов в KN-006 получали пембролизумаб во второй линии после приема ингибитора BRAF, эффективность пембролизумаба в этой подгруппе пациентов ниже, однако трудно сказать, с чем именно это связано: с тем, что пембролизумаб применялся во второй линии, или с тем, что по условиям протокола ингибитор BRAF мог быть назначен пациентам с более агрессивным течением заболевания [25]. В нерандомизированных исследованиях KN-001 [28], BRIM-7 [33] лекарственные препараты, назначаемые предлеченным пациентам, работают хуже.

Недавно проведенный в Германии ретроспективный анализ реальной клинической практики с участием 99 пациентов показал, что во второй линии после прогрессирования на комбинированной таргетной терапии эффективность блокаторов PD1 и комбинированной терапии aPD1 + aCTLA4 а) существенно ниже, чем в первой, и б) практически не отличается [39]. Частота ответов на монотерапию aPD1 составила 18%, на комбинированную терапию – 15% [39]. Наш собственный опыт применения блокатора PD1 у пациентов во вторую и последующие линии также демонстрирует частоту объективных ответов 22,6% [40], это примерно вдвое ниже той, которую можно было бы получить в первой линии лечения.

● ***Рисунок 2.*** Общая выживаемость больных, получавших anti-PD1 до и после терапии BRAFi ± MEKi
● ***Figure 2.*** Total survival rate of patients treated with anti-PD1 before and after BRAFi ± MEKi therapy




A – общая выживаемость больных, которые вначале получали блокаторы PD1 (черная линия) или блокаторы BRAF/MEK (красная линия);
B – общая выживаемость пациентов, которые получали только анти-PD-1 (нет необходимости перехода на вторую линию, красная линия), тех, кто вначале получил BRAFi с последующим переходом на анти-PD-1 (зеленая линия), и тех, кто вначале получил анти-PD-1 с последующим переходом на BRAFi (черная линия) [41]

К сожалению, по-видимому, эффективность ингибиторов BRAF/MEK также снижается во второй линии. Одно из наиболее крупных ретроспективных исследований, посвященных этому вопросу, было проведено в США. Ученые проанализировали эффективность комбинированной таргетной терапии у больных до и после назначения aPD1. Медиана ВБП и ОВ при применении BRAF-/MEK-ингибиторов в условиях «терапии спасения» была довольно низкой (5 и 10,6 мес. соответственно) по сравнению с пациентами, которым BRAF-/MEK-ингибиторы были назначены в первую линию (7,6 и 40,3 мес. соответственно) [41]. Интересно то, что, по данным ретроспективного анализа, проведенного Johnson et al., последовательность BRAFi/MEKi – aPD1 имеет преимущество в отношении общей выживаемости в сравнении с обратной последовательностью в том случае, если наблюдается прогрессирование на фоне aPD1. В случае если такого прогрессирования нет, пациенты, получающие aPD1, имеют наилучшую выживаемость (*рис. 2*).

Тем не менее очевидно, что в случае наступления прогрессирования на терапии первой линии при удовлетворительном общем состоянии врач предложит препараты другого класса.

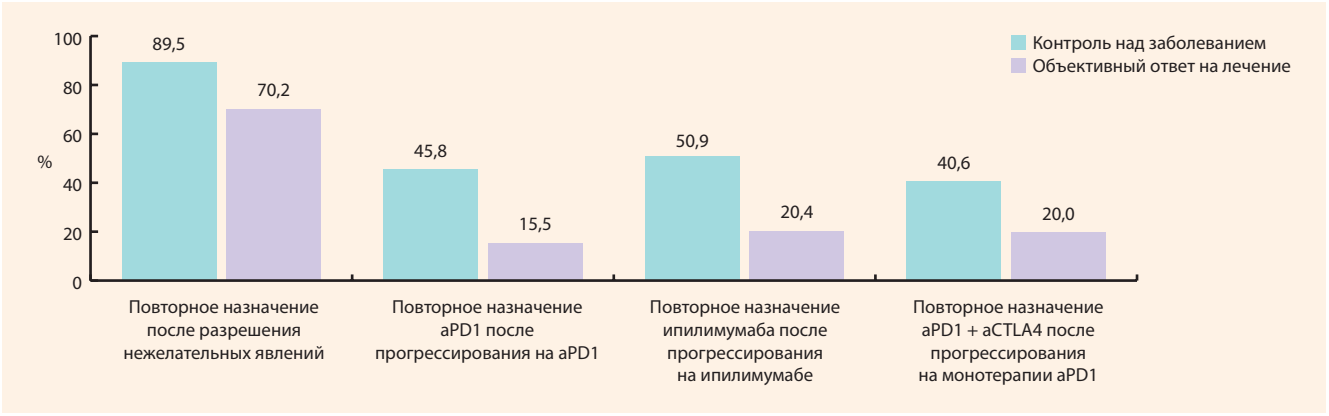
Но что делать в случае неудачи? Ведь шанс на неудачу при переходе на иммунотерапию (монотерапию aPD1 или комбинированную терапию aPD1 + aCTLA4) после прогрессирования на комбинированной таргетной терапии составляет от 75 до 85% (судя по рестроспективным данным), а шанс на прогрессирование на фоне таргетной терапии во второй линии – порядка 50% в течение 5 мес. [41].

## ВОЗВРАТ К ПРЕДЫДУЩЕЙ ТЕРАПИИ (РЕ-ЧЕЛЛЕНДЖ)

Возврат к предыдущей терапии часто является безальтернативным способом ведения пациента. Альтернативой может стать цитостатическая химиотерапия [42] или наилучшая поддерживающая терапия – оба варианта будут отвергнуты пациентом при условии его хорошего общего самочувствия.

К настоящему времени наиболее крупной по числу включенных пациентов является работа, выполненная S. Valpione et al. [43]. В ней проанализированы результаты лечения 116 пациентов в 14 центрах Европы, США и Австралии. Все пациенты получали BRAFi+/-MEKi, затем (по разным причинам) был перерыв в лечении, а далее таргетная терапия (комбинированная или монорежим BRAFi) назначалась вновь. Медиана времени первого этапа таргетной терапии составила 9,4 мес., второго этапа (нетаргетной терапии – иммунотерапия 72%, другая терапия – 17%, «лекарственный отпуск» 11%) – 7,7 мес. (после прекращения первого этапа). На момент возобновления комбинированной таргетной терапии метастазы в головном мозге были у 44% больных. Частота объективного ответа на лечение составила 43%, при этом было отмечено 3% полных ответов на лечение, 39% частичных ответов на лечение и в 24% случаев наблюдалась стабилизация заболевания. В 30% случаев было отмечено дальнейшее прогрессирование заболевания. Интересно, что из 83 больных, у которых первый раунд терапии был прекращен из-за прогрессирования заболевания, при повторном назначении у 31 (37,3%) был отмечен частичный ответ на лечение (при этом был зафиксирован 1 полный ответ на лечение). Медиана общей выживаемости от

● ***Рисунок 3.*** Результаты повторного назначения иммунотерапии после ее отмены по разным причинам [53]
● ***Figure 3.*** Results of immunotherapy reappointment after its cancellation for various reasons [53]




момента начала повторной терапии составила 9,8 мес., а медиана времени до прогрессирования – 5 мес. Повторное назначение комбинированной таргетной терапии было достоверно лучше в отношении общей выживаемости, чем монотерапии BRAFi. Авторы приходят к выводу, что повторное назначение (возврат) комбинированной таргетной терапии у пациента, которому она была отменена по разным причинам, может быть весьма полезным [43].

Более раннее исследование II фазы по повторному применению BRAFi и MEKi у пациентов, прежде прогрессировавших на BRAFi, было опубликовано в 2017 г. Все 25 пациентов, включенных в исследование, принимали комбинацию «дабрафениб и траметиниб», а с момента последнего приема BRAFi прошло более 12 нед. Частичный ответ был зарегистрирован у 8 (32%, 95% ДИ 15–54), стабилизация заболевания отмечалась у 10 пациентов (40%, 95% ДИ 21–61). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,9 мес. Наблюдалась хорошая переносимость терапии, нежелательные явления 3-й степени развились только у 2 пациентов. Авторы сделали вывод о возможной обратимости резистентности к BRAFi, а также о пользе повторного назначения BRAFi и MEKi [44].

В литературе также можно обнаружить описание серии случаев успешного возврата к терапии. Так, V. Amann et al. приводят описание двух случаев повторного назначения комбинации BRAFi и MEKi. Оба пациента ответили на повторное лечение и при этом отметили значительное улучшение качества жизни. Однако ответ был ограничен 3 и 7 мес. соответственно [45]. Ранее мы также описывали два случая успешного возврата к комбинированной таргетной терапии [46].

Более того, были описаны случаи отмены таргетной терапии на фоне полного ответа на лечение [47–49]. В этом случае у части пациентов полный эффект сохранялся длительно без лечения (45 мес.), однако у большинства пациентов возникал рецидив болезни в течение первого года наблюдения [47–49]. При этом возврат к терапии в 62% случаев позволял добиться контроля над заболеванием [49].

В систематическом обзоре R. Reschke et al. показали, что частота общего ответа на повторное назначение комбинированной таргетной терапии составляет 47%, а частота достижения контроля над заболеванием – 67%, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составляет 6,4 мес., что, конечно же, меньше, чем после первого раунда таргетной терапии (медиана выживаемости без прогрессирования при котором составляет 9,2 мес.). Авторы полагают, что возврат к ранее успешной таргетной терапии представляет собой еще один вариант лечения сильно предлеченных пациентов с меланомой [50]. К похожим выводам приходит и исследовательская команда из Мадрида (D. Viñal et al.), которая проанализировала доступные публикации и идентифицировала 9 публикаций, описывающих 188 пациентов. Частота объективных ответов варьировала между 28 и 43%, частота случаев контроля над заболеванием – между 57 и 72%, а ВБП – между 4,9 и 5 мес. Авторы приходят к выводу, что возврат к таргетной терапии может быть хорошим вариантом для предлеченных пациентов [51].

Интересно, что иногда возникает потребность возврата и к предыдущей иммунотерапии (aPD1 или комбинации «aPD1 + aCTLA4»). Здесь ситуация несколько сложнее, так как иммунотерапия часто отменяется из-за непереносимости, при этом возврат к иммунотерапии может сопровождаться и возвратом токсичности примерно в 55% случаев, при этом повторное нежелательное явление может выглядеть даже более тяжелым, чем первое [52]. Может ли возврат к иммунотерапии в случае ее отмены из-за прогрессирования заболевания принести пользу? В связи с этим необходимо отметить еще одну работу R. Reschke и M. Ziemer, опубликованную в апреле 2020 г. [53]. Авторы приходят к выводу, что эффективное повторное назначение ингибиторов контрольных точек у пациентов с меланомой возможно, в т. ч. у тех, у кого в анамнезе было прогрессирование заболевания на данных препаратах (*рис. 3*). Тем не менее ВБП в таком случае, вероятно, будет меньше. Повторное назначение ингибиторов контрольных точек иммунитета также может быть рекомендовано пациентам,

у которых ранее препараты были отменены из-за тяжелых побочных эффектов, правда, в этом случае требуется самое тщательное наблюдение за пациентами, чтобы вовремя заметить и выявить рецидивирующую токсичность. Кроме того, по мнению ряда авторов, для предотвращения таких рецидивов может потребоваться одновременное применение иммунодепрессантов, например кортикостероидов [54]. В любом случае повторное назначение, по мнению авторов, может привести к достижению контроля (хотя бы и временного) над заболеванием у большинства пациентов [53].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ДЛИТЕЛЬНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ

В качестве иллюстрации приведенных выше результатов клинических исследований и логических выводов из них мы хотим продемонстрировать вклад современных лекарственных препаратов в увеличение продолжительности жизни наших пациентов.

Пациент Ш., 1945 г. р., женщина европеоидной расы, впервые обратилась в наше отделение осенью 2010 г. С 2008-го стала отмечать пигментное новообразование на коже правой стопы. При осмотре: на стопе пигментная опухоль, подозрительная в отношении меланомы.

В ноябре 2010-го выполнено иссечение меланомы кожи правой стопы – изъязвленная меланома из эпителиоидных клеток толщиной 3 мм по Бреслоу, уровень инвазии – 3. Опухоль была классифицирована как меланома кожи стопы, pT3b N0 M0 (TNM UICC 7). Дополнительного лечения не получала. В ходе регулярного наблюдения весной 2013 г. на УЗИ выявлены увеличенные лимфатические узлы в паховой области справа. В марте 2013 г. выполнена операция Дюкена справа: в 3 из 10 лимфоузлов метастазы меланомы. С мая 2013 по июнь 2014 г. получала адъювантную терапию низкими дозами интерферона-альфа. Переносила удовлетворительно.

В марте 2015 г. при обследовании выявлены множественные внутрикожные и мягкотканные метастазы в правом бедре и голени. Не было обнаружено мутации в гене BRAF в опухоли.

С 30.03.2015 по 26.05.2015 проведено 3 цикла МХТ по схеме «DTIC 1000 мг/м$^2$ в 1-й день, в/в». Лечение осложнилось нейтропенией 4-й степени и со 2-го цикла проводилось с поддержкой КСФ.

С июня по сентябрь 2015 г. в рамках программы расширенного доступа CA184-089EAP пациентка получала 4 введения ипилимумаба 3 мг/кг с интервалом 21 день. На фоне лечения отмечалось увеличение размеров и количества внутрикожных метастазов на правой голени и бедре, что подтверждалось серией инструментальных исследований на 12-й и 20-й нед. иммунотерапии (*рис. 4*).

С марта по июнь 2016 г. получала внутриопухолевую иммунотерапию TVEC в рамках КИ 20120325. На фоне лечения отмечается увеличение размеров и количества внутрикожных метастазов на правой голени и бедре. По данным повторного молекулярно-генетического исследования метастатического узла в опухоли обнаружена мутация в гене BRAF V600E. С августа 2016 г. принимает вемурафениб 960 мг 2 р/сут. По данным обследования от 29.08.2016 (КТ грудной, брюшной полости и малого таза) – без убедительных признаков прогрессирования. По данным клинического осмотра – выраженная положительная динамика (*рис. 5*).

Лечение переносит относительно удовлетворительно: беспокоят тошнота, снижение массы тела на 5 кг, подъемы температуры. В анализах крови – без клинически значимых отклонений.

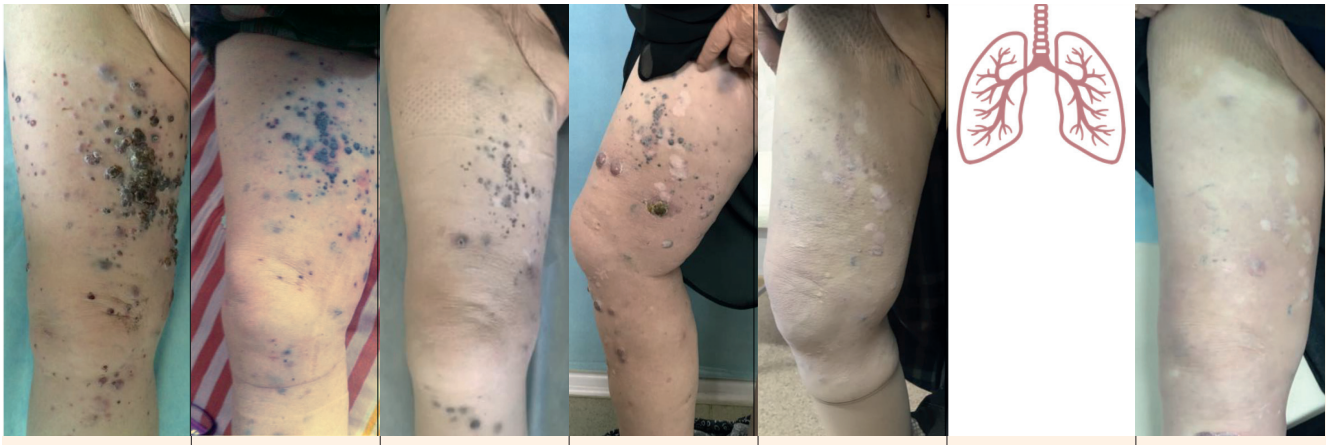
С августа 2017 г. получает таргетную терапию: вемурафениб 960 мг 2 р/сут + кобиметиниб 60 мг 1–21 (7 дней перерыв) и иногда дабрафениб 150 мг 2 р/сут + траметиниб 2 мг 1 р/сут в зависимости от наличия лекарственных препаратов. На этом фоне развивался полный ответ, который длился до марта 2019 г.

По данным обследования (ПЭТ-КТ) в марте 2019 г. отмечено прогрессирование заболевания: метастазы в

● ***Рисунок 4.*** Динамика течения болезни на фоне монотерапии ипилимумабом
● ***Figure 4.*** Dynamics of the disease course against the background of ipilimumab monotherapy



● ***Рисунок 5.*** Динамика течения болезни на фоне различных видов противоопухолевой терапии
● ***Figure 5.*** Dynamics of the disease course against the background of different types of antitumor therapy



| Июнь 2016 | Октябрь 2016 | Февраль 2017 | Июль 2017 | Декабрь 2018 | Март 2019 | Февраль 2020 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Закончен TVEC, начат вемурафениб | Вемурафениб | Закончен вемурафениб, переключение на aPD1 | Закончен aPD1, возврат к комбинированной таргетной терапии | Полный ответ на фоне комбинированной ТТ | Прогрессирование: мтс в легкие, подвздошные лимфоузлы, переключение на ИПИ + НИВО | Прогрессирование на фоне комбинированной иммунотерапии |

легкие, забрюшинные и подвздошные лимфоузлы, мягкие ткани правого бедра. Принято решение сменить терапию и вернуться к иммунотерапии.

С мая по август 2019 г. проведено 4 введения комбинации «ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг», без осложнений. По данным обследования в сентябре 2019 г. – разрешение метастазов в легких, подвздошных лимфоузлах; однако отмечалось увеличение мтс в мягких тканях правой голени и бедра. Продолжена монотерапия ниволумабом. По данным ПЭТ-КТ от 28.12.2019 – увеличение размеров и количества метастазов в мягких тканях правого бедра и голени. Очаги в легких и подвздошных лимфоузлах – без динамики (частичный ответ).

Пациентка стала отмечать боль в области мтс в мягких тканях с 10–15 января 2020 г. Продолжена терапия ниволумабом. В апреле 2020 г. выполнено иссечение всех мягкотканных узлов на правом бедре и голени, по данным гистологического заключения – метастазы меланомы в мягких тканях.

Планируется продолжить адъювантную терапию aPD1.

Данный случай демонстрирует важность использования всех лекарственных возможностей, которые имеются в медицинской организации. Возврат к комбинированной таргетной терапии после неудачи переключения на монотерапию aPD1 обеспечил длительную (более 20 мес.) безрецидивную выживаемость у предлеченной пациентки с диссеминированной меланомой. Возврат же к комбинированной иммунотерапии после наступления резистентности к ингибиторам BRAF и MEK позволил добиться элиминации висцеральных очагов, при этом существенной токсичности, которая могла быть ожидаемой, при применении комбинированной иммунотерапии не наблюдалось.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный обзор литературы и собственное клиническое наблюдение демонстрируют, что современные возможности терапии метастатической меланомы позволяют обеспечить длительную выживаемость у пациентов с ранее практически неизлечимой болезнью. Проводимые клинические исследования снабжают нас информацией, главным образом об эффективности и безопасности терапии первой линии у больных, которые ранее не получали лечения. Результаты лечения любыми классами препаратов во второй и последующих линиях, по-видимому, существенно хуже, чем в первой, и именно поэтому так важно правильно выбрать для пациента терапию первой линии. Блокаторы иммунных чекпойнтов, очевидно, могут обеспечить более длительный контроль над заболеванием у пациентов, чувствительных к ним. В то же время у пациентов с симптомами и быстрой кинетикой болезни, вероятно, наименьший риск имеет назначение комбинированной таргетной терапии. Популяция пациентов, в наибольшей степени выигрывающих от комбинации «BRAFi + MEKi + aPDL1», все еще требует уточнения. Интересно, что повторное применение лекарственных препаратов, как BRAFi/MEKi, так и aPD1 или aPD1 + aCTLA4, у пациентов в отдельных случаях может давать значительную пользу, а потому такой способ лечения практикующему врачу также следует иметь в виду.

Поступила / Received 10.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2020
Принята в печать / Accepted 10.06.2020

**Список литературы**


1. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–6206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
2. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds.). *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
3. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–492. doi: 10.3322/caac.21409.
4. Gastman B.R., Gerami P., Kurley S.J., Cook R.W., Leachman S., Vetto J.T. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):149–157. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.028.
5. Dickson P.V., Gershenwald J.E. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(1):1–17. doi: 10.1016/j.soc.2010.09.007.
6. Tejera-Vaquerizo A., Barrera-Vigo M.V., Lopez-Navarro N., Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(2):147–154. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03367.x.
7. Gualdi G., Panarese F., Meogrossi G., Marchioni M., De Tursi M., Di Marino P. et al. Speed Rate (SR) as a new dynamic index of melanoma behavior. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020. doi: 10.1111/pcmr.12890.
8. Giuffrida R., Conforti C., Schmid K., Deinlein T., Zalaudek I. Rate of growth-A novel surrogate marker for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma? A case report and review of the literature. *Dermatol Ther*. 2020;33(1):e13156. doi: 10.1111/dth.13156.
9. Menzer C., Menzies A.M., Carlino M.S., Reijers I., Groen E.J., Eigentler T. et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3142–3151. doi: 10.1200/JCO.19.00489.
10. Richtig G., Hoeller C., Kashofer K., Aigelsreiter A., Heinemann A., Kwong L.N. et al. Beyond the BRAF(V)(600E) hotspot: biology and clinical implications of rare BRAF gene mutations in melanoma patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):936–944. doi: 10.1111/bjd.15436.
11. Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M., Haydu L.E., Hamilton A.L., Mann G.J. et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1239–1246. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327.
12. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A., Fletcher J.A., Zhu M., Marino-Enriquez A. et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182–3190. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7836.
13. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., Arance A., Dutriaux C., Di Giacomo A.M. et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):435–445. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30180-8.
14. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535–1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836.
15. Prat A., Navarro A., Pare L., Reguart N., Galvan P., Pascual T. et al. Immune-Related Gene Expression Profiling After PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Carcinoma, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma. *Cancer Res*. 2017;77(13):3540–3550. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3556.
16. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(4):847–856. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
17. Lee E.Y., Kulkarni R.P. Circulating biomarkers predictive of tumor response to cancer immunotherapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(10):895–904. doi: 10.1080/14737159.2019.1659728.
18. Carlino M.S., Long G.V., Schadendorf D., Robert C., Ribas A., Richtig E. et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2018;101:236–243. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.034.
19. Lebbe C., Meyer N., Mortier L., Marquez-Rodas I., Robert C., Rutkowski P. et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867–875. doi: 10.1200/JCO.18.01998.
20. Long G.V., Atkinson V., Cebon J.S., Jameson M.B., Fitzharris B.M., McNeil C.M. et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1202–1210. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30428-X.
21. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
22. Brower V. Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):e527. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30590-3.
23. Champiat S., Dercle L., Ammari S., Massard C., Hollebecque A., Postel-Vinay S. et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1920–1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
24. Самойленко И.В., Жуликов Я.И., Демидов Л.В. Феномен гиперпрогрессирования опухолей на фоне применения блокаторов PD1: мифы или реальность? *Фармateка.* 2018;(12):22–28. doi: 10.18565/pharmateca.2018.12.22-28.
25. Robert C., Ribas A., Schachter J., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239–1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2.
26. Robert C., Larkin J., Ascierto P.A., Long G.V., Hassel J.C., Schadendorf D. et al. Characterization of complete responses (CRs) in patients with advanced melanoma (MEL) who received the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI), NIVO or IPI alone. *Ann Oncol.* 2017;28:428–448. doi: 10.1093/annonc/mdx377.
27. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
28. Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.-J., Kefford R. et al. 5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15):9516. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9516.
29. Daud A., Gill J., Kamra S., Chen L., Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):3. doi: 10.1186/s13045-016-0369-8.
30. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dreno B., Atkinson V., Liszkay G., Di Giacomo A.M. et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–1260. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
31. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059.
32. McArthur G.A., Dréno B., Larkin J., Ribas A., Liszkay G., Maio M. et al. (eds.). *5-year survival update of cobimetinib plus vemurafenib BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study.* 16th International Congress of the Society for Melanoma Research. Salt Lake City, UT, USA. 2019 November 20–23.
33. Ribas A., Daud A., Pavlick A.C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O. et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(1):46–53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4180.
34. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., Sellers W.R., Pryer N.K., Levesque M.P. et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 2013;494(7436):251–255. doi: 10.1038/nature11814.
35. Dooley A.J., Gupta A., Bhattacharyya M., Middleton M.R. Intermittent dosing with vemurafenib in BRAF V600E-mutant melanoma: review of a case series. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(6):262–266. doi: 10.1177/1758834014548187.
36. Algazi A., Othus M., Daud A., Lo R., Mehnert J., Truong T.-G. et al. (eds.). *SWOG S1320: Improved progression-free survival with continuous compared to intermittent dosing with dabrafenib and trametinib in patients with BRAF mutated melanoma.* AACR Annual Meeting 2020. 2020 April 27. Virtual Meeting I.
37. Ascierto P.A., Ferrucci P.F., Stephens R., Del Vecchio M., Atkinson V., Schmidt H. et al. Keynote-022 part 3: phase 2 randomized study of 1l dabrafenib (d) and trametinib (t) plus pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) for BRAF-mutant advanced melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29:442–466. doi: 10.1093/annonc/mdy289.
38. McArthur G., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S. et al. (eds.). *Evaluation of atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in previously untreated patients with BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: Primary results from the phase 3 IMspire150 trial.* AACR Annual Meeting 2020. 2020 April 27. Virtual Annual Meeting I.
39. Kreft S., Gesierich A., Eigentler T., Franklin C., Valpione S., Ugurel S. et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma. *Eur J Cancer.* 2019;116:207–215. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.015.
40. Самойленко И.В., Жуликов Я.А., Харкевич Г.Ю., Петенко Н.Н., Демидов Л.В. Опыт применения ниволумаба в терапии предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи. *Злокачественные опухоли.* 2018;8(3):78–85. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-78-85.
41. Johnson D.B., Pectasides E., Feld E., Ye F., Zhao S., Johnpulle R. et al. Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before

and After BRAF Inhibition. *J Immunother.* 2017;40(1):31–35. doi: 10.1097/CJI.0000000000000148.
42. Samoylenko I., Kharkevich G., Petenko N.N., Orlova K.V., Sinelnikov I., Utyashev I.A. et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metaststic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15):9552. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9552.
43. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J., Mooradian M.J., McArthur G., Schadendorf D. et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*. 2018;91:116–124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.007.
44. Schreuer M., Jansen Y., Planken S., Chevolet I., Seremet T., Kruse V. et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):464–472. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30171-7.
45. Amann V.C., Hoffmann D., Mangana J., Dummer R., Goldinger S.M. Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1638–1640. doi: 10.1111/jdv.14268.
46. Самойленко И.В., Жуликов Я.А., Демидов Л.В. Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK у больных метастатической меланомой после прогрессирования на ингибиторах BRAF и MEK. Обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2017;14(6):6–10. doi: 10.21518/2079-701X-2017-14-6-10.
47. Desvignes C., Abi Rached H., Templier C., Drumez E., Lepesant P., Desmedt E. et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res.* 2017;27(3):281–287. doi: 10.1097/CMR.0000000000000350.
48. Carlino M.S., Vanella V., Girgis C., Giannarelli D., Guminski A., Festino L. et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1280–1284. doi: 10.1038/bjc.2016.321.
49. Vanhaecke C., Deilhes F., Chanal J., Regnier-Rosencher E., Boitier F., Boulinguez S. et al. BRAF V600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma: a retrospective analysis of 16 patients. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):94–95. doi: 10.1111/bjd.15345.
50. Reschke R., Simon J.C., Ziemer M. Rechallenge of targeted therapy in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(5):483–486. doi: 10.1111/ddg.13766.
51. Vinal D., Martinez D., Espinosa E. Efficacy of rechallenge with BRAF inhibition therapy in patients with advanced BRAFV600 mutant melanoma. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(8):1061–1066. doi: 10.1007/s12094-018-02028-0.
52. Simonaggio A., Michot J.M., Voisin A.L., Le Pavec J., Collins M., Lallart A. et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022.
53. Reschke R., Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(5):429–436. doi: 10.1111/ddg.14091.
54. Tedbirt B., De Pontville M., Branger P., Picard C., Baroudjian B., Lebbe C. et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitor after pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer*. 2019;113:72–74. doi: 10.1016/j.ejca.2019.03.006.

## References

1. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–6206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
2. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds.). *TNM classification of malignant tumors*. 8th ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Inc; 2017.
3. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–492. doi: 10.3322/caac.21409.
4. Gastman B.R., Gerami P., Kurley S.J., Cook R.W., Leachman S., Vetto J.T. Identification of patients at risk of metastasis using a prognostic 31-gene expression profile in subpopulations of melanoma patients with favorable outcomes by standard criteria. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):149–157. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.028.
5. Dickson P.V., Gershenwald J.E. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(1):1–17. doi: 10.1016/j.soc.2010.09.007.
6. Tejera-Vaquerizo A., Barrera-Vigo M.V., Lopez-Navarro N., Herrera-Ceballos E. Growth rate as a prognostic factor in localized invasive cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(2):147–154. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03367.x.
7. Gualdi G., Panarese F., Meogrossi G., Marchioni M., De Tursi M., Di Marino P. et al. Speed Rate (SR) as a new dynamic index of melanoma behavior. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020. doi: 10.1111/pcmr.12890.
8. Giuffrida R., Conforti C., Schmid K., Deinlein T., Zalaudek I. Rate of growth-A novel surrogate marker for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma? A case report and review of the literature. *Dermatol Ther*. 2020;33(1):e13156. doi: 10.1111/dth.13156.
9. Menzer C., Menzies A.M., Carlino M.S., Reijers I., Groen E.J., Eigentler T. et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3142–3151. doi: 10.1200/JCO.19.00489.
10. Richtig G., Hoeller C., Kashofer K., Aigelsreiter A., Heinemann A., Kwong L.N. et al. Beyond the BRAF(V)(600E) hotspot: biology and clinical implications of rare BRAF gene mutations in melanoma patients. *Br J Dermatol*. 2017;177(4):936–944. doi: 10.1111/bjd.15436.
11. Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M., Haydu L.E., Hamilton A.L., Mann G.J. et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1239–1246. doi: 10.1200/JCO.2010.32.4327.
12. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A., Fletcher J.A., Zhu M., Marino-Enriquez A. et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182–3190. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7836.
13. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., Arance A., Dutriaux C., Di Giacomo A.M. et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):435–445. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30180-8.
14. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535–1546. doi: 10.1056/NEJMoa1910836.
15. Prat A., Navarro A., Pare L., Reguart N., Galvan P., Pascual T. et al. Immune-Related Gene Expression Profiling After PD-1 Blockade in Non-Small Cell Lung Carcinoma, Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, and Melanoma. *Cancer Res*. 2017;77(13):3540–3550. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3556.
16. Patel S.P., Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(4):847–856. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
17. Lee E.Y., Kulkarni R.P. Circulating biomarkers predictive of tumor response to cancer immunotherapy. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(10):895–904. doi: 10.1080/14737159.2019.1659728.
18. Carlino M.S., Long G.V., Schadendorf D., Robert C., Ribas A., Richtig E. et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2018;101:236–243. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.034.
19. Lebbe C., Meyer N., Mortier L., Marquez-Rodas I., Robert C., Rutkowski P. et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867–875. doi: 10.1200/JCO.18.01998.
20. Long G.V., Atkinson V., Cebon J.S., Jameson M.B., Fitzharris B.M., McNeil C.M. et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1202–1210. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30428-X.
21. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
22. Brower V. Hyperprogressive disease with anti-PD-1 and anti-PD-L1. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):e527. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30590-3.
23. Champiat S., Dercle L., Ammari S., Massard C., Hollebecque A., Postel-Vinay S. et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1920–1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
24. Samoylenko I.V., Zhulikov Ya.I., Demidov L.V. Tumors hyperprogression phenomenon against the background of the use of PD1 blocators: myths or reality? *Farmateka.* 2018;(12):22–28. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2018.12.22-28
25. Robert C., Ribas A., Schachter J., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239–1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2.
26. Robert C., Larkin J., Ascierto P.A., Long G.V., Hassel J.C., Schadendorf D. et al. Characterization of complete responses (CRs) in patients with advanced melanoma (MEL) who received the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI), NIVO or IPI alone. *Ann Oncol.* 2017;28:428–448. doi: 10.1093/annonc/mdx377.

27. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
28. Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.-J., Kefford R. et al. 5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15):9516. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9516.
29. Daud A., Gill J., Kamra S., Chen L., Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):3. doi: 10.1186/s13045-016-0369-8.
30. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dreno B., Atkinson V., Liszkay G., Di Giacomo A.M. et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248–1260. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
31. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059.
32. McArthur G.A., Dréno B., Larkin J., Ribas A., Liszkay G., Maio M. et al. (eds.). *5-year survival update of cobimetinib plus vemurafenib BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study.* 16th International Congress of the Society for Melanoma Research. Salt Lake City, UT, USA. 2019 November 20–23.
33. Ribas A., Daud A., Pavlick A.C., Gonzalez R., Lewis K.D., Hamid O. et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(1):46–53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4180.
34. Das Thakur M., Salangsang F., Landman A.S., Sellers W.R., Pryer N.K., Levesque M.P. et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 2013;494(7436):251–255. doi: 10.1038/nature11814.
35. Dooley A.J., Gupta A., Bhattacharyya M., Middleton M.R. Intermittent dosing with vemurafenib in BRAF V600E-mutant melanoma: review of a case series. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(6):262–266. doi: 10.1177/1758834014548187.
36. Algazi A., Othus M., Daud A., Lo R., Mehnert J., Truong T.-G. et al. (eds.). *SWOG S1320: Improved progression-free survival with continuous compared to intermittent dosing with dabrafenib and trametinib in patients with BRAF mutated melanoma.* AACR Annual Meeting 2020. 2020 April 27. Virtual Meeting I.
37. Ascierto P.A., Ferrucci P.F., Stephens R., Del Vecchio M., Atkinson V., Schmidt H. et al. Keynote-022 part 3: phase 2 randomized study of 1l dabrafenib (d) and trametinib (t) plus pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) for BRAF-mutant advanced melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29:442–466. doi: 10.1093/annonc/mdy289.
38. McArthur G., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S. et al. (eds.). *Evaluation of atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in previously untreated patients with BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma: Primary results from the phase 3 IMspire150 trial.* AACR Annual Meeting 2020. 2020 April 27. Virtual Annual Meeting I.
39. Kreft S., Gesierich A., Eigentler T., Franklin C., Valpione S., Ugurel S. et al. Efficacy of PD-1-based immunotherapy after radiologic progression on targeted therapy in stage IV melanoma. *Eur J Cancer.* 2019;116:207–215. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.015.
40. Samoylenko I.V., Zhulikov Ya.I., Kharkevich G.Yu., Petenko N.N., Demidov L.V. Nivolumab experience in the treatment of pre-treated patients with metastatic skin melanoma. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2018;8(3):78–85. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-78-85.
41. Johnson D.B., Pectasides E., Feld E., Ye F., Zhao S., Johnpulle R. et al. Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition. *J Immunother.* 2017;40(1):31–35. doi: 10.1097/CJI.0000000000000148.
42. Samoylenko I., Kharkevich G., Petenko N.N., Orlova K.V., Sinelnikov I., Utyashev I.A. et al. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy in patients with metaststic melanoma refractory to BRAF/MEK inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15):9552. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9552.
43. Valpione S., Carlino M.S., Mangana J., Mooradian M.J., McArthur G., Schadendorf D. et al. Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. *Eur J Cancer*. 2018;91:116–124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.12.007.
44. Schreuer M., Jansen Y., Planken S., Chevolet I., Seremet T., Kruse V. et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAF(V600)-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):464–472. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30171-7.
45. Amann V.C., Hoffmann D., Mangana J., Dummer R., Goldinger S.M. Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1638–1640. doi: 10.1111/jdv.14268.
46. Samoylenko I.V., Zhulikov Y.A., Demidov L.V. Repeated use of braf and mek inhibitors in metastatic melanoma patients after profression on braf and мек inhibitors. Literature review and clinical observation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(14):6–10. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-14-6-10.
47. Desvignes C., Abi Rached H., Templier C., Drumez E., Lepesant P., Desmedt E. et al. BRAF inhibitor discontinuation and rechallenge in advanced melanoma patients with a complete initial treatment response. *Melanoma Res.* 2017;27(3):281–287. doi: 10.1097/CMR.0000000000000350.
48. Carlino M.S., Vanella V., Girgis C., Giannarelli D., Guminski A., Festino L. et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer*. 2016;115(11):1280–1284. doi: 10.1038/bjc.2016.321.
49. Vanhaecke C., Deilhes F., Chanal J., Regnier-Rosencher E., Boitier F., Boulinguez S. et al. BRAF V600 inhibitor discontinuation after complete response in advanced melanoma: a retrospective analysis of 16 patients. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):94–95. doi: 10.1111/bjd.15345.
50. Reschke R., Simon J.C., Ziemer M. Rechallenge of targeted therapy in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(5):483–486. doi: 10.1111/ddg.13766.
51. Vinal D., Martinez D., Espinosa E. Efficacy of rechallenge with BRAF inhibition therapy in patients with advanced BRAFV600 mutant melanoma. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(8):1061–1066. doi: 10.1007/s12094-018-02028-0.
52. Simonaggio A., Michot J.M., Voisin A.L., Le Pavec J., Collins M., Lallart A. et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1022.
53. Reschke R., Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(5):429–436. doi: 10.1111/ddg.14091.
54. Tedbirt B., De Pontville M., Branger P., Picard C., Baroudjian B., Lebbe C. et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitor after pembrolizumab-induced myasthenia gravis. *Eur J Cancer*. 2019;113:72–74. doi: 10.1016/j.ejca.2019.03.006.



***Информация об авторах:***

**Самойленко Игорь Вячеславович,** к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии, 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: i.samoylenko@ronc.ru

**Демидов Лев Вадимович,** д.м.н., профессор, заведующий отделением онкодерматологии, 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: l.demidov@ronc.ru

***Information about the authors:***

**Igor V. Samoylenko,** Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the Department of Oncodermatology, 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: i.samoylenko@ronc.ru

**Lev V. Demidov,** Dr. of Sci. (Med.), Professor, head of the Department of Oncodermatology, 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: l.demidov@ronc.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-94-100

Обзорная статья / Review article



# Роль авелумаба в лечении пациентов с карциномой Меркеля: обзор литературы и собственные данные

**К.В. Орлова**✉, ORCID: 0000-0002-0442-5917, e-mail: krisman03@gmail.com
**Н.Н. Петенко,** ORCID: 0000-0002-5692-0223, e-mail: n.petenko@gmail.com
**В.В. Назарова,** ORCID: 0000-0003-0532-6061, e-mail: jezerovel@gmail.com
**Л.В. Демидов,** ORCID: 0000-0002-8562-6082, e-mail: demidov.lev@gmail.com

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

**Резюме**

Карцинома Меркеля является редкой и агрессивной опухолью кожи, которая трудно поддается лечению даже на ранних стадиях. На этапе метастатического процесса возможности системного лечения ограничены, стандартная химиотерапия позволяет добиться краткосрочного контроля заболевания у половины пациентов без существенного влияния на общую выживаемость. Новые иммунологические препараты, ингибирующие PD-1/PD-L1, изменили прогноз этого заболевания. Авелумаб – это полностью гуманизированное моноклональное анти-PD-L1-антитело IgG1, которое блокирует взаимодействие лиганда программированной гибели-1 (PD-L1) на опухолевой клетке и рецептора программированной гибели-1 на лимфоците (PD-1), устраняя уклонение опухоли от иммунной системы.

Применение авелумаба у пациентов с метастатической/местнораспространенной неоперабельной карциномой Меркеля обеспечивает контроль болезни у 43,2% пациентов во второй и последующих линиях терапии с частотой объективных ответов (ЧОО) 33%. У 86% пациентов, ответивших на лечение, эффект сохранялся в течение ⩾ 6 мес., медиана длительности ответа составила 40,5 мес. Ответы на лечение отмечались независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли и наличия полиомавируса клеток Меркеля (MCPyV). Показатель 3-летней общей выживаемости достиг 32%. В первую линию терапии авелумаб более эффективен, контроль болезни отмечен у 78,6% пациентов, с ЧОО 71,5% длительностью ⩾ 6 мес.

Переносимость терапии авелумабом в первую, во вторую и последующие линии была удовлетворительной с приемлемым профилем нежелательных явлений. Наиболее частыми НЯ были утомляемость, диарея и тошнота.

В России лечение авелумабом получили 7 пациентов с метастатической/местнораспространенной неоперабельной карциномой Меркеля в рамках программы расширенного доступа и общей медицинской практики.

**Ключевые слова:** карцинома Меркеля, авелумаб, анти-PD-L1, экспрессия PD-L1, химиотерапия

**Для цитирования:** Орлова К.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Демидов Л.В. Роль авелумаба в лечении пациентов с карциномой Меркеля: обзор литературы и собственные данные. *Медицинский совет*. 2020;(9):94–100. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-94-100.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Avelumab for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma

**Kristina V. Orlova**✉, ORCID: 0000-0002-0442-5917, e-mail: krisman03@gmail.com
**Natalia N. Petenko,** ORCID: 0000-0002-5692-0223, e-mail: n.petenko@gmail.com
**Valeria V. Nazarova,** ORCID: 0000-0003-0532-6061, e-mail: jezerovel@gmail.com
**Lev V. Demidov,** ORCID: 0000-0002-8562-6082, e-mail: demidov.lev@gmail.com

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

**Abstract**

Merkel cell carcinoma is a rare and aggressive skin tumor that is difficult to treat even at early stages. Treatment approaches for advanced disease are limited and standard chemotherapy provides short-lived disease control in half of patients without significant impact on the overall survival. The new immunotherapy with anti-PD-1/PD-L1 inhibitors allows to improve clinical outcomes of this disease. Avelumab is a fully human IgG1 monoclonal anti- PD-L1 antibody that blocks the interaction between programmed cell death ligand 1 (PD-L1) on tumor cells and programmed cell death-1 receptor (PD-1) on T cells, thereby elimination immunosuppression in the tumor microenvironment. Avelumab provides disease control in 43,2% of the patients with metastatic/locally advanced unresectable Merkel cell carcinoma for the second and subsequent lines treatment with the objective response rate (ORR) 33%. The response was ongoing for ⩾ 6 months in 86% of patient with median duration of response 40,5 months. Responses occurred irrespectively of PD-L1 expression and presence of polyomavirus in tumor cells (MCPyV), 3-year overall survival rate reached 32%. Avelumab is more effective for the first line of treatment, providing the disease control in 78,6% the patients with ORR 71,5% lasting for ⩾ 6 months. Treatment is well tolerated for the first, second and subsequent lines, demonstrating the adequate safety profile. The most common adverse events were fatigue, diarrhea and nausea.

There were 7 patients in Russia treated with avelumab for metastatic/locally advanced unresectable Merkel cell carcinoma.

**Keywords:** Merkel cell carcinoma, avelumab, anti-PD-L1, PD-L1 expression, chemotherapy

**For citation:** Orlova K.V., Petenko N.N., Nazarova V.V., Demidov L.V. Avelumab for the treatment of patients with Merkel cell carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):94–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-94-100.

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



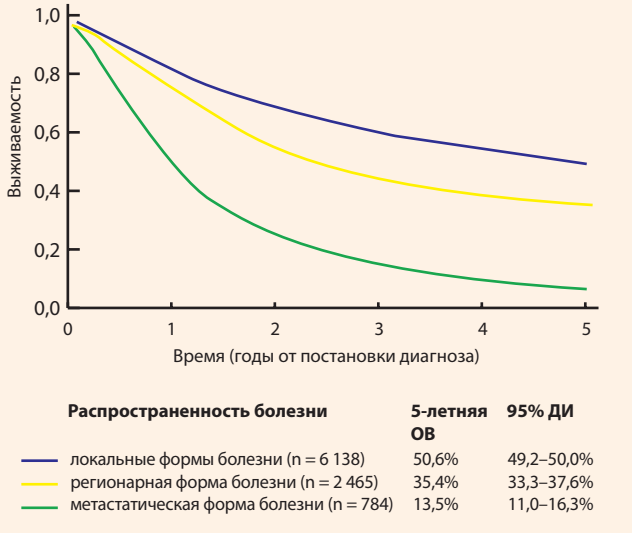
© Орлова К.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Демидов Л.В., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

Карцинома Меркеля (КМ) – это редкая первичная опухоль кожи с эпителиальной и нейроэндокринной дифференцировкой, впервые описанная Toker в 1972 г. Отмечается ежегодный прирост заболеваемости: например, в США заболеваемость КМ удвоилась в период между 2000 и 2013 гг. [1–5]. В настоящее время в США регистрируется около 2500 новых случаев КМ ежегодно [5]. Ожидается, что к 2025 г. заболеваемость КМ превысит 3000 случаев в год, аналогичный рост заболеваемости также ожидается в Австралии и многих странах Европейского союза [3–5]. Рост заболеваемости может быть обусловлен увеличением продолжительности жизни людей (старение населения), а также улучшением диагностики этой редкой опухоли. Считается, что в 80% случаев КМ является полиомавирус-ассоциированной (MCPyV) опухолью, в остальных случаях (20%) – связана с воздействием УФ-излучения и мутациями, обусловленными этим воздействием [6–8]. КМ характеризуется частым развитием местных рецидивов, метастазированием, а также высокой смертностью. Так, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) варьирует от 13,5% для IV стадии заболевания (метастатическая форма) до 51% для I стадии заболевания (локальная форма) в зависимости от распространенности болезни на момент постановки диагноза (*рис. 1*) [9].

● ***Рисунок 1.*** Общая выживаемость пациентов с карциномой Меркеля в зависимости от распространенности болезни на момент постановки диагноза

● ***Figure 1.*** Overall survival of patients with Merkel cell carcinoma stratified by local, nodal, and distant metastatic disease at the time of diagnosis




Традиционно лечение распространенных форм (метастатической и местнораспространенной неоперабельной) карциномы Меркеля ограничивалось проведением химиотерапии, которая в зависимости от клинической ситуации дополнялась лучевой терапией. Химиотерапия, которую обычно использовали в качестве терапии первой линии, включала в себя препараты платины и этопозида, в качестве второй и последующих линий – циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и др. Частота объективного ответа (ЧОО) на фоне химиотерапии первой линии, как правило, более 50% (варьирует от 53 до 61%) при медиане выживаемости без прогрессирования 3,1 мес. [10]. Режимы на основе препаратов платины чаще приводят к объективным ответам: 21% vs 17% полных ответов и 29% vs 17% частичных ответов по сравнению с режимами, не содержащими препараты платины, соответственно. Эффективность химиотерапии в качестве терапии второй и последующих линий приводит к меньшей ЧОО (от 8 до 23%) и показателям выживаемости без прогрессирования менее 3 мес. Сводные данные по эффективности химиотерапии представлены в *табл. 1*. Отсутствие значимого влияния химиотерапии на общую продолжительность жизни пациентов способствовало постоянному поиску новых, более эффективных вариантов лекарственной терапии [10–14].

● ***Таблица 1.*** Сводные данные эффективности химиотерапии

● ***Table 1.*** Chemotherapy efficacy summary

| Автор, год | Тип исследования | Количество пациентов | Результат |
|---|---|---|---|
| Cowey, 2017 [11] | Ретроспективное | 20 (2L+) | ЧОО – 20%<br>Медиана ДО – 1,7 мес.<br>Медиана ВБП – 2,1 мес.<br>6 мес. ВБП – 0<br>Медиана ОВ – 4,4 мес. |
| | | 67 (1L) | ЧОО – 31,3%<br>Медиана ДО – 5,7 мес.<br>Медиана ВБП – 4,6 мес.<br>6 мес. ВБП – 44,8%<br>12 мес. ВБП – 21,8%<br>Медиана ОВ – 10,2 мес. |
| Becker, 2016 [13, 14] | Ретроспективное | 34 (2L) | ЧОО – 8,8%<br>Медиана ВБП – 3,0 мес.<br>Медиана ОВ – 5,3 мес.<br>Медиана ДО – 1,9 мес.<br>6 мес. ДО – 0<br>6 мес. ВБП – 2,9% |
| Iyer, 2016 [12] | Ретроспективное | 62 (1L и 2L+) | ЧОО на 1L ХТ – 55%<br>Медиана ВБП – 3,1 мес.<br>Медиана ОВ – 9,5 мес.<br>ЧОО на 2L ХТ – 23% |

**Примечание.** L – линия терапии, ХТ – химиотерапия, ЧОО – частота объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ДО – длительность ответа.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Лиганд программированной гибели-1 (PD-L1) экспрессируется на поверхности опухолевых клеток КМ, а также на клетках микроокружения опухоли, предполагая возможность применения ингибиторов PD-1 и PD-L1 в лечении данной патологии [15, 16], что было подтверждено данными ряда клинических исследований [17–21]. В данной статье мы представляем обзор данных об эффективности применения анти-PD-L1 моноклонального антитела авелумаб для лечения пациентов с распространенными формами КМ и собственные клинические наблюдения.

*Авелумаб* – это полностью гуманизированное моноклональное анти-PD-L1 IgG1 антитело, которое было ускоренно одобрено в марте 2017 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA)[1] для лечения пациентов (взрослых и детей ⩾ 12 лет) с метастатической карциномой Меркеля. Препарат одобрен как у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне предшествующей химиотерапии, так и у пациентов, которые ранее не получали системную терапию по поводу метастатической и/или местнораспространенной неоперабельной формы карциномы Меркеля[2,3]. Далее препарат получил одобрение EMA[4] в странах Европейского союза и Министерства здравоохранения Российской Федерации[5].

Ранее по показанию «карцинома Меркеля» FDA присвоило авелумабу статус орфанного препарата, то есть фармацевтического лекарственного средства, разработанного для лечения редких заболеваний, а также статус принципиально нового лекарственного средства, или «прорывной терапии». Помимо этого, авелумабу был присвоен статус приоритетного рассмотрения на одобрение. Обязательным условием ускоренного одобрения препарата являются предварительные данные, свидетельствующие о том, что он потенциально может продемонстрировать преимущество над существующими режимами терапии по одной или более клинически значимым конечным точкам исследования. Принятое FDA решение основано на результатах открытого многоцентрового клинического исследования 2-й фазы JAVELIN Merkel 200. Его основной целью было оценить частоту и длительность объективного ответа (ЧОО) у пациентов с метастатической карциномой Меркеля с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии. Всем участникам исследования назначался авелумаб в дозе 10 мг/кг в/в каждые 2 недели. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития непереносимой токсичности или отказа пациента от участия в исследовании. В соответствии с полученными результатами ЧОО составила 33% (95% ДИ 23,3–43,8%). Полный и частичный ответы были зарегистрированы у 11 и 22% пациентов соответственно. Среди 29 пациентов, которые ответили на терапию, длительность ответа составила от 2,8 до 23,3+ мес. и у 86% пациентов она сохранялась в течение ⩾ 6 мес. Ответы на терапию наблюдались независимо от экспрессии PD-L1 и полиомавируса клеток Меркеля (MCPyV) [19].

Исследование JAVELIN Merkel 200 – это международное многоцентровое открытое одногрупповое исследование II фазы, разделенное на 2 части (A и B).

**Часть A** – включает 88 пациентов с метастатической и/или местнораспространенной неоперабельной карциномой Меркеля, у которых было отмечено прогрессирование заболевания на фоне предшествующей химиотерапии (2L+) [19, 20, 22].

**Часть B** – на момент публикации (2018 г.) включает 39 пациентов с метастатической и/или местнораспространенной неоперабельной карциномой Меркеля, ранее не получавших лекарственную терапию (1L) [21].

Период набора **в часть A** исследования JAVELIN Merkel 200 составил с 25 июля 2014 г. по 3 сентября 2015 г., когда было включено 88 пациентов, ранее получавших 1 или более линий системной противоопухолевой терапии. При периоде наблюдения 36 мес. и более (data cut-off 14 сентября 2018 г.) медиана времени наблюдения составила 40,8 мес. (36,4–49,7). Медиана продолжительности терапии составила 3,9 мес. (0,5–47,9 мес.); 6 пациентов (6,8%) получали терапию более 3 лет. Спустя 44 мес. наблюдения (проводилась оценка только ОВ и последующего лечения, data cut-off 2 мая 2019 г.) 3 пациента (3,4%) продолжают получать терапию авелумабом. Основной целью данного исследования была оценка частоты объективного ответа (ЧОО) по данным независимой оценки в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1. Дополнительно оценивались такие параметры, как длительность ответа, ВБП, ОВ, безопасность, а также был проведен анализ биомаркеров.

При продолжительности наблюдения 36 мес. и более подтвержденные объективные ответы были зарегистрированы у 29 из 88 пациентов, что составило 33% (95% ДИ 23,3–43,8%), включая полный ответ (ПО) у 10 пациентов (11,4%). При сравнении пациентов, которые ранее получали 1-ю линию предшествующей терапии (n = 52), по сравнению с теми, кто получил 2-ю и более линий предшествующей терапии (n = 36), ЧОО составила 40,4% (95% ДИ 27,0–54,9%) и 22,2% (95% ДИ 10,1–39,2%) соответственно. У пациентов с наличием висцеральных метастазов (n = 47) или без висцеральных метастазов (n = 41) на момент начала терапии ЧОО составила 34,0% (95% ДИ 20,9–49,3%) и 31,7% (95% ДИ 4,0–45,6%) соответственно. Также был проведен анализ экспрессии PD-L1 и MCPyV. ЧОО у пациентов с PD-L1+ (n = 57) или PD-L1– (n = 16) составила 36,8% (95% ДИ 24,4–50,7%) и 18,8% (95% ДИ 4,0–45,6%) соответственно. ЧОО среди MCPyV+ (n = 46) составила 28,3% (95% ДИ 16,0–43,5%) и 35,5% (95% ДИ 19,2–54,6%). Объективные ответы сохранялись у 17 из 29 пациентов (58,6%) при последней оценке, включая 5 пациентов с ПО. Сводные данные представлены в *табл. 2*. Медиана длительности ответа составила 40,5 мес. (95% ДИ 18,0 мес. – не достигнута). Время до ответа и его длительность для каждого пациента представлены на *рис. 2*. Длительные ответы (более 3 лет) наблюдались как среди PD-L+ пациентов, так и среди PD-L– пациентов. Показатели 24 и 36 мес. ВБП составили 26% (95% ДИ 17–36%) и 21% (95% ДИ 12–32%) соответственно. Анализ общей выживаемости, проведенный спустя ⩾ 44 мес. наблюдения, продемонстрировал медиану ОВ – 12,6 мес. (95% ДИ 7,5–17,1 мес.) с 36 и 42 мес. ОВ 32% (95% ДИ 23–42%) и 31% (95% ДИ 22–41%) соответственно (*рис. 3*).

[1] FDA drug approvals and database. Available at: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/avelumab-bavencio.
[2] RUSSCO, новости онкологии. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/news/oncology/2017/03/27-1/.
[3] МЕЛАНОМА.ПРО, специалистам. Режим доступа: https://melanomapro.ru/blog/post/29.
[4] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bavencio.
[5] https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2adf0fa6-21d9-476b-a603-46a4deb9c7f9&t=.

● ***Таблица 2.*** Объективный ответ на фоне терапии авелумабом в рамках 2-й и более линии терапии спустя ⩾ 36 мес. наблюдения
● ***Table 2.*** Objective responses to avelumab as second and subsequent lines of therapy after ⩾36 months of follow-up

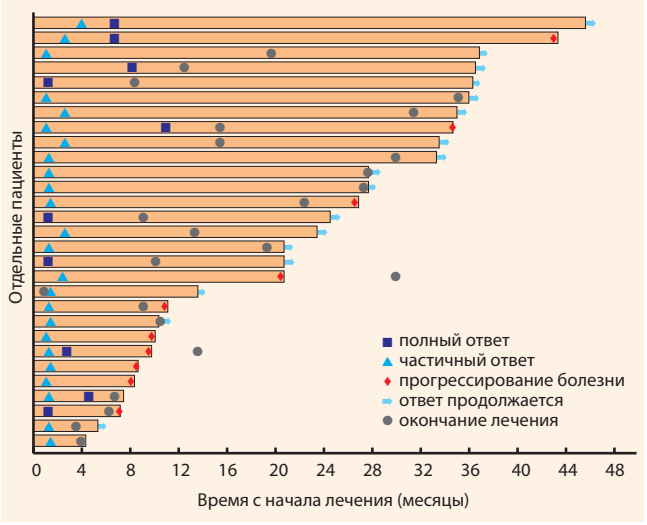
| Ответ (n = 88) | |
|---|---|
| Подтвержденная общая частота наилучшего ответа<br>Полный ответ<br>Частичный ответ<br>Стабилизация болезни<br>Прогрессирование болезни<br>Не оценено | n (%)<br>10 (11,4)<br>19 (21,6)<br>9 (10,2)<br>32 (36,4)<br>18 (20,5) |
| Частота объективного ответа (95% ДИ), % | 33,0 (23,3–43,8) |
| Частота контроля заболевания, % | 43,2 |
| **Продолжительность ответа (n = 29)** | |
| Медиана длительности ответа (95% ДИ), мес. | 40,5 (18,0 – не достигнуто) |
| Пациенты, у которых ответ сохраняется (95% ДИ), %<br>⩾6 мес.<br>⩾1 года<br>⩾2 лет<br>⩾3 лет | <br>93 (75–98)<br>71 (51–85)<br>67 (47–82)<br>52 (26–73) |

Промежуточные результаты исследования JAVELIN Merkel 200 **часть B** были опубликованы в 2018 г. [21]. В скрининг части B было включено 52 пациента, из которых 39 пациентов соответствовали всем критериям и получили 1 и более введений авелумаба (был проведен анализ переносимости терапии), средний возраст пациентов составил 75 лет (47–88 лет) с медианой наблюдения 5,1 мес. (0,3–11,3 мес.). Заранее спланированный анализ эффективности был проведен среди 29 из 39 пациентов, период наблюдения за которыми составил по крайней мере 3 мес. Медиана продолжительности терапии составила 12 нед. (от 2,0 до 49,9 нед.). Лечение продолжалось у 24 пациентов (61,5%), и 15 пациентов (38,5%) завершили лечение по разным причинам (7 пациентов – прогрессирование болезни, 6 пациентов – нежелательные явления и у 2 пациентов наступил летальный исход). В рамках данного запланированного анализа была проведена оценка переносимости лечения среди всех 39 пациентов, включенных в часть B исследования, а также оценка эффективности при сроке наблюдения минимум 3 мес. (29 пациентов) и 6 мес. (14 пациентов). Сводные данные по частоте и продолжительности объективных ответов, полученных в рамках первой линии терапии, представлены в *табл. 3* [21].

Переносимость терапии авелумабом как среди пациентов, получающих лечение во вторую и последующие линии, так и среди пациентов, которые получали авелумаб в первую линию терапии, была удовлетворительной с приемлемым профилем нежелательных явлений (НЯ). В части A и части B исследования JAVELIN Merkel 200 было зарегистрировано 77,3 и 71,8% НЯ, связанных с лечением любой степени, соответственно. При этом не было зарегистрировано ни одного НЯ 4-й степени. Наиболее частыми НЯ были утомляемость (n = 22, 25%), диарея (n = 11, 12,5%) и тошнота (n = 11, 12,5%) (часть A). У 19 пациентов (21,6%) были отмечены иммуноопосредованные НЯ любой степени (⩾ 3-й степени у 4 (4,5%) пациентов: гипотиреоз, повышение уровня трансаминаз). Частота НЯ, которые привели к отмене терапии, составила 9,1% (8 пациентов). В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного летального исхода, связанного с лечением авелумабом.

В 2020 г. в журнале «Иммунотерапия рака» (Journal for ImmunoTherapy of Cancer) вышла публикация резуль-

● ***Рисунок 2.*** Время до развития ответа и длительность ответа среди пациентов, получающих авелумаб во 2-й и более линии (n = 29)
● ***Figure 2.*** Time to response and duration of response among patients receiving avelumab as second-line and as subsequent lines of therapy (n = 29)



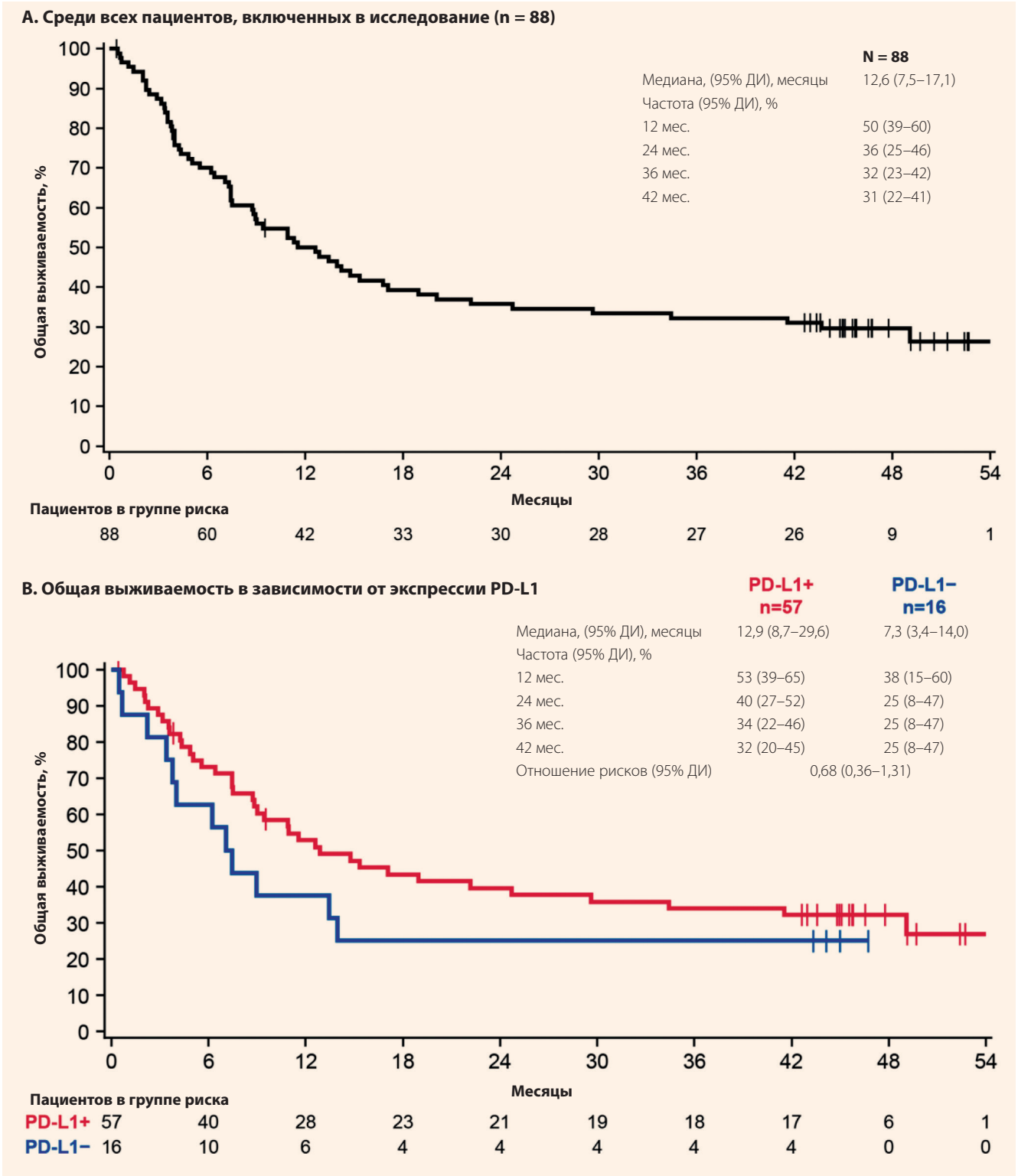

● ***Таблица 3.*** Ответ на фоне терапии авелумабом в рамках первой линии терапии (n = 29, данные запланированного анализа)
● ***Table 3.*** Patients outcomes to avelumab as first line therapy (n = 29, planned analysis data)

| | Период наблюдения, пациенты | |
|---|---|---|
| **Исходы (n = 29)** | **⩾3 мес. (n = 29)** | **⩾6 мес. (n = 14)** |
| Зарегистрированный ответ (по критериям RECIST 1.1)<br>Полный ответ<br>Частичный ответ<br>Стабилизация болезни<br>Прогрессирование болезни<br>Не оценено* | <br>4 (13,8)<br>14 (48,3)<br>3 (10,3)<br>7 (24,1)<br>1 (3,4) | <br>4 (28,6)<br>6 (42,9)<br>1 (7,1)<br>2 (14,3)<br>1 (7,1) |
| Частота объективного ответа (95% ДИ), % | 62,1 (42,3–79,3) | 71,4 (41,9–91,6) |
| **Продолжительность ответа (n = 18)** | **⩾3 мес. (n = 18)** | **⩾6 мес. (n = 10)** |
| Медиана длительности ответа (95% ДИ), мес. | Не достигнута (4,0–НД) | Не достигнута (4,0–НД) |
| Пациенты, у которых ответ сохраняется (95% ДИ), %<br>⩾3 мес.<br>⩾6 мес. | <br>93 (61–99)<br>83 (46–96) | <br>100 (НО)<br>89 (43–98) |

* У пациента наступил летальный исход до оценки из-за нежелательного явления, не связанного с терапией авелумабом. НО – не оценено; НД – не достигнуто.

татов эффективности и безопасности авелумаба в рамках глобальной программы раннего доступа [25]. В период с 15 декабря 2015 г. по 4 марта 2019 г. было одобрено 558 из 620 запросов от врачей из 38 стран на участие пациентов в данной программе. Основными критериями для участия были наличие метастатической/местнораспространенной неоперабельной карциномы Меркеля и прогрессирование заболевания на фоне предшествующей химиотерапии, а также пациенты, которые не могли быть кандидатами для участия в клинических исследованиях по поводу метастатической КМ в связи с наличием сопутствующих заболеваний и состояний.

● ***Рисунок 3.*** Общая выживаемость пациентов, получающих авелумаб в качестве терапии 2-й и более линии
● ***Figure 3.*** Overall survival of patients receiving avelumab as second-line and as subsequent lines of therapy



После одобрения глобальной команды пациентов включали в программу, и для каждого пациента исходно предоставлялся авелумаб на первые 3 мес. терапии с дальнейшей оценкой эффективности и переносимости терапии. В случае достижения объективного ответа (полный ответ или частичный), стабилизации заболевания или наличия клинической пользы, по мнению лечащего врача, лечение было продолжено в прежнем режиме: авелумаб в дозе 10 мг/кг в/в каждые 2 недели. Всего лечение авелумабом получили 494 пациента. На момент проведения анализа были доступны данные для оценки ответа у 240 пациентов. Частота объективного ответа – 46,7% (включая 22,9% полных ответов), частота контроля заболевания составила 71,2%. Достигнутые в рамках программы раннего доступа показатели ЧОО и контроля болезни даже выше полученных в ходе исследования JAVELIN Merkel 200 части А, несмотря на значительное увеличение количества пациентов, а также наличие пациентов в состоянии иммуносупрессии (наличие ВИЧ-инфекции, состояние после трансплантации органа, пациенты, получающие высокие дозы стероидов и др.).

Программы раннего доступа позволяют пациентам с ограниченными возможностями лечения получить доступ к современной терапии, которую они вряд ли бы смогли получить при отсутствии такой программы. Насколько нам известно, данная программа раннего доступа является самой крупной и единственной программой доступа к анти-PD1/PD-L1 терапии при этом редком заболевании.

По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России лечение авелумабом в России получили 6 пациентов в рамках программы раннего доступа, а также 1 пациент в рамках общей клинической практики после регистрации авелумаба в России. Подробные результаты лечения пациентов будут представлены при достаточном сроке наблюдения (ориентировочно конец 2020 г. – начало 2021 г.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности химиотерапии в лечении пациентов с неоперабельной и/или метастатической карциномой Меркеля ограничены короткими периодами ремиссии, а также низкой ЧОО при использовании во вторую и последующие линии терапии. Высокая эффективность иммунотерапии авелумабом среди пациентов с неоперабельной и/или метастатической карциномой Меркеля была показана как в первую, так и во вторую и последующие линии терапии. Следует отметить, что, согласно литературным данным, во вторую и последующие линии терапии авелумаб менее эффективен, чем в первую линию, однако достигнутые ответы на лечение продолжительные, что впервые позволило контролировать это агрессивное заболевание на протяжении длительного времени. Также необходимо подчеркнуть, что авелумаб был изучен на большом числе пациентов, которые были включены и в исследование JAVELIN Merkel 200 (n = 88 и n = 39), и в программу раннего доступа (n = 494). Подтвердил свою эффективность в рамках общей клинической практики, а также среди тех пациентов, которые не могли быть кандидатами для участия в клинических исследованиях (пациенты в состоянии иммуносупрессии и с наличием сопутствующей терапии высокими дозами стероидов).

Использование авелумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 недели внутривенно капельно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности при лечении пациентов с неоперабельной и/или метастатической карциномой Меркеля является новым стандартом терапии[6] на сегодняшний день [23, 24] и представляет собой наиболее изученный, высокоэффективный вариант лечения при удовлетворительной переносимости.

Поступила / Received 13.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2020
Принята в печать / Accepted 08.06.2020

[6] Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/730 (дата обращения: 30.05.2020).

**Список литературы / References**

1. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972;105(1):107–110. doi: 10.1001/archderm.1972.01620040075020 .
2. Fitzgerald T.L., Dennis S., Kachare S.D., Vohra N.A., Wong J.H., Zervos E.E. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States. *Am Surg*. 2015;81(8):802e6. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215243/.
3. Youlden D.R., Soyer H.P., Youl P.H., Fritschi L., Baade P.D. Incidence and survival for Merkel cell carcinoma in Queensland, Australia. *JAMA Dermatol*. 2014;150(8):864e72. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.124.
4. Zaar O., Gillstedt M. Lindelöf B., Wennberg-Larkö A.M., Paoli J. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1708–1713. doi: 10.1111/jdv.13698.
5. Paulson K.G., Park S.Y., Vandeven N.A., Lachance K., Thomas H., Chapius A.G. et al. Merkel cell carcinoma: current U.S. incidence and projected increases based on changing demographics. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(3):457–632. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.028.
6. Feng H., Shuda M., Chang Y., Moore P.S. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319(5866):1096–1100. doi: 10.1126/science.1152586.
7. Wong S.Q., Waldeck K., Vergara I.A., Schroder J., Madore J., Wilmott J.S. et al. UV associated mutations underlie the etiology of MCV-negative Merkel cell carcinomas. *Cancer Res*. 2015;75(24):5228–5234. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1877.
8. Becker J.C., Strang A., DeCaprio J.A., Cerroni L., Lebbe C., Veness M., Nghiem P. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17077. doi: 10.1038/nrdp.2017.77.
9. Harms K.L., Healy M.A., Nghiem P., Sober A.J., Johnson T.M., Bichakjian C.K., Wong S.L. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th edition AJCC staging system. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3564–3571. doi: 10.1245/s10434-016-5266-4.
10. Nghiem P., Kaufman H.L., Bharmal M., Mahnke L., Phatak H., Becker J.C. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol*. 2017;13(14):1263–1279. doi: 10.2217/fon-2017-0072.
11. Cowey C.L., Mahnke L., Espirito J., Helwig C., Oksen D., Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol*. 2017;13(19):1699–1710. doiI: 10.2217/fon-2017-0187.
12. Iyer J.G., Blom A., Doumani R., Lewis C., Tarabadkar E.S., Anderson A. et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016;5(9):2294e301. doi: 10.1002/cam4.815.
13. Becker J., Lorenz E., Ugurel S., Eigentler T.K., Kiecker F., Pfohler C. et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget*. 2017;8(45):79731–79741. doi: 10.18632/oncotarget.19218.

14. Becker J., Lorenz E., Haas G., Helwig C., Oksen D., Mahnke L., Bharmal M. Evaluation of real world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) following second line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2016;27(6):379–400. Available at: https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2016/Evaluation-of-real-world-treatment-outcomes-in-patients-with-metastatic-merkel-cell-carcinoma-MCC-following-second-line-chemotherapy.
15. Lipson E.J., Vincent J.G., Loyo M., Kagohara L.T., Luber B.S., Wang H. et al. PD-L1 expression in the Merkel cell carcinoma microenvironment: association with inflammation, Merkel cell polyomavirus and overall survival. *Cancer Immunol Res*. 2013;1(1):54–63. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0034.
16. Schadendorf D., Nghiem P., Bhatia S., Hauschild A., Saiag P., Mahnke L. et al. Immune evasion mechanisms and immune-checkpoint inhibition in advanced Merkel cell carcinoma. *Oncoimmunology*. 2017;6(10):e1338237. doi: 10.1080/2162402X.2017.1338237.
17. Nghiem P.T., Bhatia S., Lipson E.J., Kudchadkar R.R., Miller N.J., Annamalai L. et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2542–2552. doi: 10.1056/NEJMoa1603702.
18. Topalian S.L., Bhatia S., Hollebecque A., Awada A., Boer J.P.D., Kudchadkar R.R. et al. Abstract CT074: Non-comparative, open-label, multiple cohort, phase 1/2 study to evaluate nivolumab (NIVO) in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): efficacy and safety in Merkel cell carcinoma (MCC). *Cancer Res*. 2017;77(13):CT074. doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT074.
19. Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P. et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1374–1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3.
20. Kaufman H.L., Russell J.S., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P. et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after_1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):7. doi: 10.1186/s40425-017-0310-x.
21. D'Angelo S.P., Russell J., Lebbé C., Chmielowski B., Gambichler T., Grob J.J. et al. Efficacy and safety of first-line avelumab treatment in patients with stage IV metastatic Merkel cell carcinoma: a preplanned interim analysis of a clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):e180077. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0077.
22. D'Angelo S.P., Bhatia S., Brohl A.S., Hamid O., Mehnert J.M., Terheyden P. et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000674. doi: 10.1136/jitc-2020-000674.
23. Naseri S., Steiniche T., Ladekarl M., Bonnelykke-Behrndtz M.L., Holmich L.R., Langer S.W. et al. Management recommendations for Merkel cell carcinoma – a Danish perspective. *Cancers*. 2020;12(3):554. doi: 10.3390/cancers12030554.
24. Schmults C., Blitzblau R., Aasi S., Alam M., Andersen J., Bordeaux J. et al. *Merkel cell carcinoma. NCCN Clinical practice guidelines in oncology*. 2020;(1). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#mcc.
25. Walker J.W., Lebbe C., Grinani G., Nathan P., Dirix L., Fening E. et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2020;8:e000313. doi: 10.1136/jitc-2019-000313.



***Информация об авторах:***

**Орлова Кристина Вячеславовна,** к.м.н., старший научный сотрудник, отделение онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; Scopus Author ID: 54380558000; e-mail: krisman03@gmail.com

**Наталья Николаевна Петенко,** к.м.н., врач-онколог, отделение онкодерматологии, 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: n.petenko@gmail.com

**Валерия Витальевна Назарова,** к.м.н., врач-онколог, отделение онкодерматологии, 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: jezerovel@gmail.com

**Лев Вадимович Демидов,** д.м.н., профессор, руководитель отделения онкодерматологии, 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: demidov.lev@gmail.com

***Information about the authors:***

**Kristina V. Orlova,** Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Oncodermatology, 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; Scopus Author ID: 54380558000; e-mail: krisman03@gmail.com

**Natalia N. Petenko,** Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Oncodermatology, 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: n.petenko@gmail.com

**Valeria V. Nazarova,** Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Oncodermatology, 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: jezerovel@gmail.com

**Lev V. Demidov,** Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Oncodermatology, 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: demidov.lev@gmail.com

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-102-120

Обзорная статья / Review article



# Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы

**О.Е. Гаранина**[1]✉,
e-mail: oksanachekalkina@yandex.ru
**И.В. Самойленко**[2]
**И.Л. Шливко**[1]
**И.А. Клеменова**[1]
**М.С. Незнахина**[1]
**Л.В. Демидов**[2]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
[2] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

**Резюме**

**Введение.** В настоящее время публикуются многочисленные исследования авторов разных стран, демонстрирующие эффективность неинвазивных методов диагностики меланомы.

**Цель:** систематизировать и сравнить данные о доступных неинвазивных технологиях в диагностике меланомы кожи, их механизмы, диагностическую эффективность, ограничения.

**Материал и методы.** Систематический поиск был проведен независимо в электронных базах данных PubMed и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) до апреля 2020 г. согласно определенным критериям включения. Извлечение данных было проведено независимо с последующим обобщением с использованием описательных таблиц. Из-за неоднородности включенных исследований и ввиду этого невозможности проведения метаанализа мы выполнили повествовательное описание.

**Результаты.** Всего было найдено и проверено 765 потенциальных для включения публикаций, из которых в исследование были включены 53. По дизайну исследования были отнесены к исследованиям одномоментного дизайна – 40, к рандомизированным клиническим исследованиям – 7, к метаанализу – 6. Во включенных публикациях сообщались данные о 76 802 новообразованиях кожи, из которых 9070 – меланомы. Извлеченные данные были обобщены в описательных таблицах.

**Заключение.** С продолжающимся технологическим прогрессом развитие технологий вспомогательной визуализации в диагностике меланомы кожи должно идти по пути эффективной, экономически выгодной, простой диагностики.

**Ключевые слова:** неинвазивные методы диагностики, меланома, чувствительность и специфичность, дерматоскопия, спектрофотометрический внутрикожный анализ, автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ, рамановская спектроскопия, оптическая когерентная томография, конфокальная лазерная микроскопия, мультифотонная томография, ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия, высокочастотное ультразвуковое исследование, электроимпедансная спектроскопия

**Для цитирования:** Гаранина О.Е., Самойленко И.В., Шливко И.Л., Клеменова И.А., Незнахина М.С., Демидов Л.В. Неинвазивные методы диагностики опухолей кожи и их потенциал применения для скрининга меланомы кожи: систематический обзор литературы. *Медицинский совет*. 2020;(9):102–120. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-102-120.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Non-invasive diagnostic techniques for skin tumors and their potential for use in skin melanoma screening: a systematic literature review

**Oxana E. Garanina**[1]✉,
e-mail: oksanachekalkina@yandex.ru
**Igor V. Samoylenko**[2]
**Irena L. Shlivko**[1]
**Irina A. Klemenova**[1]
**Maria S. Neznakhina**[1]
**Lev V. Demidov**[2]

[1] Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia
[2] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Currently, numerous studies are published by authors of different countries to demonstrate the effectiveness of non-invasive methods in the diagnosis of melanoma.

**Methods.** A systematic search was conducted independently in the databases PubMed and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) until April 2020 according to certain inclusion criteria. Data extraction was carried out independently, followed by generalization using descriptive tables. Due to the heterogeneity of the included studies and the impossibility of carrying out a meta-analysis in view of this, we performed a narrative description.



© Гаранина О.Е., Самойленко И.В., Шливко И.Л., Клеменова И.А., Незнахина М.С., Демидов Л.В., 2020

**Results.** A total of 765 potential publications for inclusion were found and checked, of which 53 were included. By design, the studies were assigned to studies of simultaneous design – 40, to randomized clinical trials – 7, to meta-analysis – 6. Data in the included publications on 76802 skin neoplasms were reported, of which 9070 were melanomas. The extracted data were summarized in descriptive tables.
**Conclusion.** With continuing technological progress, the development of noninvasive imaging technologies in the diagnosis of skin melanoma should follow the path of cost-effective, simple and accurate diagnosis.

**Keywords:** noninvasive diagnostic methods, melanoma, sensitivity and specificity, dermoscopy, spectrophotometric intradermal analysis, automated multispectral digital analysis, Raman spectroscopy, optical coherence tomography, confocal laser microscopy, multiphoton tomography, two-photon laser spectroscopy, high-frequency ultrasound, electrical impedance spectroscopy

**For citation:** Garanina O.E., Samoylenko I.V., Shlivko I.L., Klemenova I.A., Neznakhina M.S., Demidov L.V. Non-invasive diagnostic techniques for skin tumors and their potential for use in skin melanoma screening: a systematic literature review. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):102–120. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-102-120.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость меланомой во многих странах продолжает увеличиваться. Так, в Российской Федерации среднегодовой темп прироста за 10-летний период (2008–2018 гг.) составляет 3,51% [1]. Распределение заболевших по стадиям весьма неоднородно в различных странах, и, к сожалению, в нашей стране среди локализованных форм меланомы преобладают «зрелые» формы меланомы: стадия II на момент диагноза выявляется у 43,5% больных, а стадия I – у 35,7% больных, при этом лишь в 32% меланома кожи выявляется активно (на профилактических осмотрах или при обращении к врачу по другому поводу) [2]. Выявление «тонких» меланом (менее 1 мм) в сравнении со «зрелыми» определяет благоприятный прогноз для пациента, что доказано рядом исследований [3]. Но все же, несмотря на успехи ранней диагностики меланомы, в большинстве западных стран смертность от нее остается стабильной. Эта стабильность в конечном итоге была продемонстрирована даже в наиболее крупном скрининговом проекте, проведенном в Северной Германии (SCREEN). Результатом проекта по ранней диагностике стало снижение смертности от меланомы в регионе через 5 лет после завершения программы, которое, однако, оказалось краткосрочным и не регистрировалось более после 10 лет наблюдения [4–6].

Так нужен ли скрининг меланомы кожи или достаточно использовать другие стратегии ранней диагностики?

В соответствии с определением ВОЗ скрининг представляет собой меры, направленные на выявление заболевания серди практически здоровых и бессимптомных лиц с помощью тестов, обследований или других процедур, которые можно быстро и легко применить к целевой популяции. Программа скрининга должна включать в себя все основные компоненты процесса скрининга: от приглашения целевой группы населения до получения доступа к эффективному лечению людей с установленным диагнозом заболевания[1]. Основными отличиями скрининга от любых программ ранней диагностики следует считать соответствие следующим критериям: 1) наличие механизма систематического приглашения и последующего наблюдения для лиц, определенных в результате скрининг-теста как имеющих ненормальные результаты (механизмы вызова и отзыва); 2) участие в программе более 70% целевой популяции для скрининга; 3) необходимая инфраструктура и ресурсы для периодического проведения теста и адекватной диагностики и лечения тех, у кого обнаружена меланома или предопухолевое заболевание; 4) надежная система мониторинга и оценки для обеспечения качества.

Программы скрининга требуют значительных ресурсов здравоохранения, инфраструктуры и функциональных систем здравоохранения, чтобы быть эффективными. По сравнению с любыми другими программами ранней диагностики скрининг является отдельной и более сложной стратегией общественного здравоохранения, которая требует дополнительных ресурсов, инфраструктуры и координации.

Программы скрининга должны проводиться только тогда, когда их эффективность была доказана, когда ресурсов достаточно для охвата почти всей целевой группы, когда существуют возможности для наблюдения за пациентами с аномальными результатами для подтверждения диагнозов и обеспечения лечения и когда распространенность заболевания достаточно высока, чтобы оправдать усилия и затраты на осмотры.

К настоящему моменту не проведено ни одного крупного рандомизированного исследования, которое бы подтвердило или опровергло влияние скрининга (как, впрочем, и программ активного выявления) меланомы на смертность от меланомы.

Серьезной проблемой скрининга (опухолей разных локализаций) является гипердиагностика. Выявление опухолей на ранней стадии всегда сопровождается выявлением новообразований in situ, предопухолевых заболеваний или даже тех инвазивных новообразований, которые хотя и имеют злокачественные морфологические признаки, но могли бы никогда не вызвать симптомов или привести к смерти, если бы остались незамеченными [7, 8]. Во избежание этого эффекта целевые популяции, которые планируется подвергнуть скринингу, обычно ограничивают верхней возрастной планкой (с учетом ожидаемой продолжительности жизни и потенциальной

[1] Screening. Available at: https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/

пользы от ранней диагностики), но такой способ, в свою очередь, приводит к тому, что ожидаемая частота встречаемости искомой болезни в целевой популяции оказывается существенно ниже.

Также оказывается невозможным определить, для каких именно пациентов данная конкретная выявленная меланома стала результатом гипердиагностики: при подозрении на меланому кожи пациенту, как правило, немедленно и тотально новообразование удаляют, что приравнивается к излечению. Нет ответа и на вопрос, какие именно пациенты избежали смерти от меланомы из-за скрининга, а какие продолжают жить, не воспользовавшись скринингом, но получая современное и эффективное лечение по поводу инвазивной меланомы. С одной стороны, частые ложноположительные результаты необоснованных биопсий приводят к психологическому стрессу у пациента в дополнение к физическим последствиям эксцизий. С другой стороны, неизвестно количество пропущенных злокачественных новообразований во время осмотра – частота ложноотрицательных результатов скрининговых осмотров остается неясной.

Принимая во внимание все вышеизложенные соображения, составить единое мнение о пользе скрининга меланомы в настоящее время чрезвычайно трудно: эта польза остается недоказанной в исследованиях, но вроде бы очевидной в ходе теоретических рассуждений [7, 8].

Каким именно методом следует осуществлять скрининг? Самообследование кожи или осмотр врачмами (различных специальностей) невооруженным глазом или осмотр с использованием дерматоскопии до недавнего времени были, пожалуй, единственными кандидатами для скрининговой процедуры [9]. Но в последние десятилетия, помимо дерматоскопии, для поддержки клинического решения стали использоваться дополнительные неинвазивные и простые в использовании диагностические методы. В данной работе мы приняли решение оценить чувствительность и специфичность различных, в том числе весьма новых методов неинвазивных методов дифференциальной диагностики меланомы кожи.

**Цель:** систематизировать и сравнить данные о доступных неинвазивных технологиях в диагностике меланомы кожи, их механизмы, диагностическую эффективность, ограничения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Стратегия поиска. Систематический обзор был проведен в соответствии с правилами отчетности Руководства для систематических обзоров и метаанализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA) [10]. Основной поиск и отбор заголовков и резюме были выполнены независимо тремя рецензентами (Г.О.Е., С.И.В., Ш.И.Л.). Поиск приемлемых исследований проводился независимо в электронных базах данных PubMed и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) до апреля 2020 г. с использованием следующих ключевых слов и предметных медицинских заголовков (MeSH, Medical Subject Headings) без языковых ограничений: «sensitivity» (MeSH), «specificity» (MeSH), nevus, atypical melanocytic nevus, melanoma, noninvasive technologies, total body photography, «dermoscopy» (MeSH), «dermatoscopy» (MeSH), «epiluminescence microscopy» (MeSH), «videodermoscopy» (MeSH), sequential digital dermoscopic imaging, multispectral imaging, spectrophotometric intracutaneous analysis, SIAscopy, MoleMate, MelaFind, electrical impedance spectroscopy, TransScan, SciBase, Nevisense, «Raman spectroscopy» (MeSH), Verisante Aura, «high-frequency ultrasound» (MeSH), «reflectance confocal microscopy» (MeSH), VivaScope, «fluorescence confocal microscopy» (MeSH), «fluorescence imaging» (MeSH), multiphoton tomography, «optical coherence tomography» (MeSH), dynamic infrared imaging. Для формирования управляемого и конкретного поиска использовались генераторы ключевых слов в базе данных для создания формулы поисковых терминов, используя «или», «и».

В анализ были включены исследования любого дизайна по следующим обязательным критериям:

1) исследования, касающиеся неинвазивных технологий в диагностике и дифференциальной диагностике меланомы кожи;
2) оценка проводилась в сравнении с эталонным стандартом – гистологическим подтверждением и/или клиническим наблюдением;
3) определение эффективности метода по показателям чувствительности и специфичности, информация о которых была предоставлена либо в тексте, либо в таблицах.

Публикации по отдельным случаям, диссертационные работы, тезисы были исключены. Мы включили в анализ исследования с любым дизайном, так как ожидали, что рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по диагностической точности некоторых неинвазивных методов диагностики меланомы кожи будет слишком мало. Поэтому мы стремились найти дополнительные качественные доказательства ограничений диагностических методов в исследованиях без рандомизации.

Ручной поиск был завершен изучением списков литературы соответствующих исследований или обзоров и контактами экспертов в случае необходимости уточнения неопубликованных данных.

Первичным результатом были показатели чувствительности и специфичности различных неинвазивных методов в диагностике меланомы включенных исследований. Другими извлекаемыми данными стало общее количество новообразований и подтвержденных среди них меланом, формат получаемых результатов, продолжительность исследования одного новообразования, требования к обучению специалистов при работе с оборудованием, стоимость оборудования.

Рецензенты (Г.О.Е. и С.И.В.) независимо применяли критерии включения ко всем полнотекстовым статьям. Все разногласия разрешались путем обсуждения или путем консультации с третьей стороной (Ш.И.Л.). Среди авторов был достигнут консенсус. Извлечение данных также было проведено независимо с последующим обобщением с использованием описательных таблиц. Из-за

неоднородности включенных исследований и невозможности ввиду этого проведения метаанализа мы выполнили повествовательное описание.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего было найдено и проверено 765 потенциально пригодных для включения в исследование публикаций. Из них мы рассмотрели 204 полнотекстовых документа, при оценке которых были исключены 151 ввиду несоответствия критериям включения (*рис. 1*).

По дизайну из 53 исследований были отнесены к исследованиям одномоментного дизайна – 40, к рандомизированным клиническим исследованиям – 7, к метаанализу – 6. В *табл. 1* приведены итоговые показатели чувствительности и специфичности неинвазивных методов диагностики, описанных во включенных исследованиях: 2 – по дерматоскопическому исследованию, 8 – по спектрофотометрическому анализу, 6 – по автоматизированному мультиспектральному цифровому анализу, 1 – по рамановской спектроскопии, 2 – по оптической когерентной томографии, 21 – по конфокальной лазерной микроскопии, 2 – по мультифотонной томографии, 1 – по ступенчатой двухфотонной лазерной спектроскопии, 4 – по высокочастотному ультразвуковому исследованию, 6 – по электроимпедансной спектроскопии. В этих 53 статьях, включенных в качественный анализ, сообщались данные о 76 802 новообразованиях кожи, из которых 9070 – меланомы (*табл. 1*).

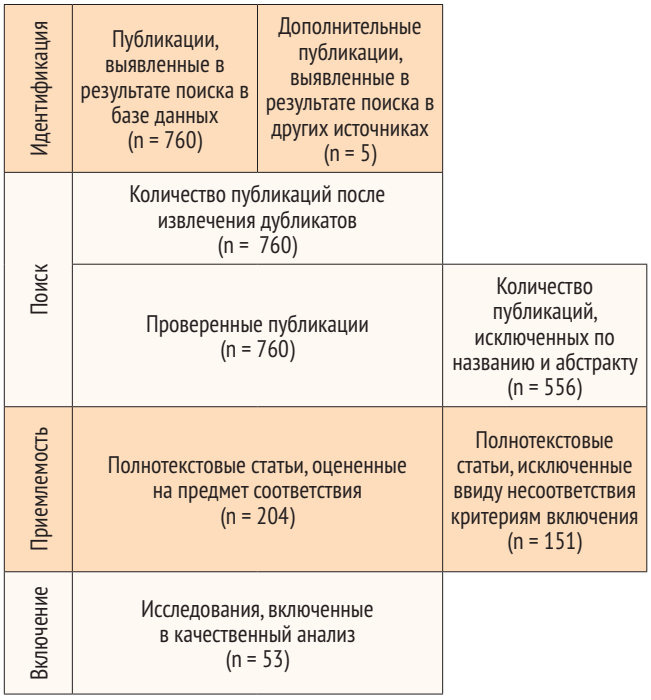
Дополнительные данные по неинвазивным методам диагностики меланомы кожи, включающие наименование производителя, наличие регистрационного удостоверения на территории Российской Федерации, клиническое применение и формат предоставления результата исследования, стоимость оборудования, представлены ниже (*табл. 2*)

## ОБСУЖДЕНИЕ

На данный момент наиболее часто применяемый метод диагностики меланомы – визуальный осмотр невооруженным глазом. Ожидаемыми недостатками этого метода для скрининга злокачественных новообразований кожи, безусловно, следует считать необходимость большого количества обученного персонала, который должен заниматься осмотрами практически здоровых людей, чтобы обнаружить не так уж и часто встречающуюся меланому кожи (ежегодно меланомой кожи в стране заболевают примерно 11,5 тыс. пациентов, а умирают от нее приблизительно 3800 пациентов). Так, если определить целевую популяцию как взрослые люди (от 20 до 75 лет) без учета фототипа, наследственности и сопутствующих заболеваний, а необходимость охвата скринингом – 70%, то осмотрам в Российской Федерации (судя по данным Роскомстата) следует подвергнуть приблизительно 73 310 556 человек[2]. Даже если проводить

● ***Рисунок 1.*** Блок-схема PRISMA для исследований, включенных в обзор

● ***Figure 1.*** PRISMA block diagram for the studies included in the review




осмотры кожи с интервалом в 5 лет (а для некоторых пациентов в группах риска этого явно недостаточно), то ежегодно осматривать потребуется 14 662 111 человек. При затратах на один осмотр в 10 мин (с учетом осмотра и заполнения документации) ежегодно потребуется потратить на осмотры 2 443 685 ч, что при 8-часовом рабочем дне эквивалентно работе 1240 врачей-дерматологов, обученных ранней диагностике меланомы кожи, что составляет приблизительно 10% от всех врачей-дерматовенерологов в стране[3]. Более того, такие массовые осмотры, безусловно, приведут к росту «необоснованных» удалений новообразований кожи, которые никогда при жизни пациента не нанесли бы ему никакого вреда.

Количество удаляемых новообразований, необходимое для обнаружения одной меланомы (т.н. number need to excise – NNE), которое косвенно можно рассматривать как маркер эффективности скрининга меланомы, определяется многими факторами, в том числе опытом клиницистов и особенностью клинической картины. Показатель NNE для выявления одной меланомы кожи варьирует в широком диапазоне: для врачей общей практики в неспециализированных учреждениях он составляет от 20 до 40, для врачей общей практики в специализированных клиниках, занимающихся опухолями кожи, – 19–28, а для врачей-дерматологов специализированных учреждений – менее 4 [11, 12]. Таким образом, для предотвращения необоснованных биопсий и в конечном итоге снижения затрат на гипердиагностику необходима раз-

[2] Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2019 г. Федеральная служба государственной статистики; 2019. Режим доступа: https://gks.ru/bgd/regl/b19_111/IssWWW.exe/Stg/1.1.1.xlsx.

[3] Федеральное статистическое наблюдение. Численность врачей по отдельным специальностям. Режим доступа: https://www.gks.ru/bgd/regl/b13_36/IssWWW.exe/Stg/04-27.doc.

***Таблица 1.*** Чувствительность и специфичность неинвазивных методов в диагностике меланомы кожи в научных исследованиях
***Table 1.*** Sensitivity and specificity of non-invasive methods in the diagnosis of skin melanoma in scientific research

| Публикации | Подход | Дизайн исследования | Количество новообразований | Количество меланом | Чувствительность | Специфичность |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ ВНУТРИКОЖНЫЙ АНАЛИЗ** | | | | | | |
| Moncrieff et al. [13] | SIAscope | Исследование одномоментного дизайна | 348 | 52 | 82,7 | 80,1 |
| Tomatis et al. [14] | SIAscope with neural network | Исследование одномоментного дизайна | 1391 | 184 | 80 | 76 |
| Govindan et al. [15] | SIAscope | Исследование одномоментного дизайна | 886 | 54 (меланома)<br>27 (БКРК)<br>2 (ПКРК) | 94,4 | 64 |
| Haniffa et al. [16] | Дерматоскопия vs SIAscope | Исследование одномоментного дизайна | 881 | 31 | 94 дерматоскопия<br>87 дерматоскопия и SIAscope | 91 дерматоскопия<br>91 дерматоскопия и SIAscope |
| Carrara et al. [17] | SIAscope vs осмотр | Исследование одномоментного дизайна | 1966 | 287 | 88 | 80 |
| Glud et al. [18] | Дерматоскопия vs SIAscope | Рандомизированное клиническое исследование | 83 | 12 | 92 дерматоскопия<br>100 SIAscope | 81 дерматоскопия<br>59 SIAscope |
| Emery et al. [19] | SIAscope | Рандомизированное клиническое исследование | 1211 | 15 | 50 (Европейская когорта)<br>44 (Австралийская когорта) | 84 (Европейская когорта)<br>95 (Австралийская когорта) |
| Walter et al. [20] | MoleMate | Рандомизированное клиническое исследование | 1297 | 18 | 50 | 80–90 |
| **АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ МУЛЬТИСПЕКТРАЛЬНЫЙ ЦИФРОВОЙ АНАЛИЗ** | | | | | | |
| Elbaum et al. [21] | MelaFind | Рандомизированное клиническое исследование | 246 | 63 | 100 (линейный классификатор<br>95 (нелинейный классификатор) | 85 (линейный классификатор)<br>68 (нелинейный классификатор) |
| Friedman et al. [22] | MelaFind vs дерматоскопии | Исследование одномоментного дизайна | 99 | 49 | 71 дерматоскопия<br>98 MelaFind | 49 дерматоскопия<br>44 MelaFind |
| Monheit et al., 2011 [23] | MelaFind | Рандомизированное клиническое исследование | 1632 | 127 | 98 | 11 |
| Rigel et al. [24] | MelaFind vs осмотр | Исследование одномоментного дизайна | 24 | 5 | 69 осмотр<br>94 осмотр и MelaFind | 54 осмотр<br>40 осмотр и MelaFind |
| Wells et al. [25] | MelaFind vs осмотр с дерматоскопией | Исследование одномоментного дизайна | 1632 | 23 | 80 осмотр<br>96 MelaFind | 43 осмотр<br>8 MelaFind |
| Hauschild et al. [26] | MelaFind vs осмотр | Рандомизированное клиническое исследование | 130 | 65 | 96 MelaFind<br>70 осмотр<br>78 осмотр и MelaFind | 9 MelaFind<br>56 осмотр<br>46 осмотр и MelaFind |
| **РАМАНОВСКАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ** | | | | | | |
| Lui et al. [27] | Verisante AuraTM | Исследование одномоментного дизайна | 518 | 44 (меланома)<br>109 (БКРК)<br>16 (ПКРК) | 95–99 | 15–54 |
| **ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ** | | | | | | |
| Ferrante di Ruffano et al. [28] | OKT vs HD-OKT | Кохрановский обзор | 133 (мелано-цитарные)<br><br>396 (немелано-цитарные) | 36 (меланома)<br><br>237 (БКРК) | 89 OKT<br>74 HD-OKT<br><br>80 осмотр<br>86 осмотр и дерматоскопия<br>95 OKT | 61 OKT<br>92 HD-OKT<br><br>37 осмотр<br>55 осмотр и дерматоскопия<br>77 OKT |

***Таблица 1.*** (продолжение)
***Table 1.*** (continuation)

| Публикации | Подход | Дизайн исследования | Количество новообразований | Количество меланом | Чувствительность | Специфичность |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gambichler et al., 2015 [29] | HD-OKT | Исследование одномоментного дизайна | 93 | 27 | 74,1 | 92,4 |
| **КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ МИКРОСКОПИЯ** | | | | | | |
| Pellacani et al. [30] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 102 | 37 (меланома)<br>49 (невус)<br>16 (невус Шпитц/Рида) | 97,3 | 82,6 |
| Gerger et al. [31] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 117 | 27 | 88,1–98,1 | 97,6–98,9 |
| Langley et al. [32] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 125 | 37 (меланома)<br>88 (невус) | 97,3 | 83 |
| Pellacani et al. [33] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 351 | 136 (меланома)<br>215 (невус) | 77,9–89,7 | 69,7–52,1 |
| Gerger et al. [34] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 70 | 50 (меланома)<br>20 (невус) | 97,5 | 99 |
| Guitera et al. [35] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 326 | 123 (меланома)<br>203 (невус) | 91 | 68 |
| Segura et al. [36] | КЛМ отражательная | Исследование одномоментного дизайна | 154 | 100 (меланоцитарные)<br>54 (немеланоцитарные) | 86,1–100 | 57,1–95,3 |
| Guitera et al. [37] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 284 | 81 (меланома)<br>203 (невус) | 93 | 82 |
| Curchin et al. [38] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 50 | 13 (меланома)<br>29 (невус) | 92,3 | 75 |
| Guitera et al. [39] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 710 | 216 (меланома)<br>266 (невусы)<br>119 (БКРК)<br>67 (пигметные пятна на лице)<br>42 (другие) | 87,6 | 70,8 |
| Longo et al. [40] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 140 | 23 (меланома)<br>9 (метастаз меланомы)<br>28 (БКРК)<br>6 (ПКРК)<br>32 (невус)<br>14 (СК)<br>17 (дерматофиброма)<br>5 (сосудистое новообразование)<br>6 (другое) | 96,5 | 94,1 |
| Stevenson et al. [41] | КЛМ | Метаанализ | 909 | – | 93 | 76 |
| Cinotti et al. [42] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 47 | 5 (меланома)<br>9 (невус)<br>14 (БКРК)<br>3 (ПКРК) | 100 | 69,2 |
| Alarcon et al. [43] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 264 | 92 (меланома)<br>172 (невус) | 97,8 | 92,8 |

***Таблица 1.*** (продолжение)
***Table 1.*** (continuation)

| Публикации | Подход | Дизайн исследования | Количество новообразований | Количество меланом | Чувствительность | Специфичность |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ferrari et al. [44] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 322 | 70 (меланома)<br>252 (невус) | 96 | 70 |
| Lovatto et al. [45] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 64 | 13 (меланома)<br>51 (невус) | 100 | 69 |
| Farnetani et al. [46] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 100 | 20 (меланома)<br>55 (невус)<br>15 (БКРК)<br>7 (актиническое лентиго)<br>3 (актинический кератоз) | 88,9 | 79,3 |
| Song et al. [47] | КЛМ отражательная vs MelaFind | Исследование одномоментного дизайна | 55 | 4 (MIS)<br>23 (диспластический невус)<br>26 (доброкачественный невус)<br>1 (СК)<br>1 (актиническое лентиго) | 85,7 КЛМ<br>71,4 MelaFind | 66,7 КЛМ<br>25,0 MelaFind |
| Witkowski et al. [48] | КЛМ | Исследование одномоментного дизайна | 260 | 12 (меланома)<br>114 (БКРК)<br>13 (ПКРК)<br>1 (другое) | 85,1 | 93,8 |
| Dinnes et al. [49] | КЛМ vs дерматоскопия | Кохрановский обзор | 2629 | 550 | 90% (фиксированная чувствительность) | Для подозрительных новообразований:<br>КЛМ 82<br>Дерматоскопия 42<br>Для сомнительных новообразований:<br>КЛМ 86<br>Дерматоскопия 49 |
| Pezzini et al. [50] | КЛМ отражательная<br><br>КЛМ отражательная vs дерматоскопия | Метаанализ | 7352<br><br>936 | Меланоцитарные и немеланоцитарные | 92 (68-100) КМС<br><br>96 КМС<br>90 дерматоскопия | 70 (31-100) КМС<br><br>56 КМС<br>38 дерматоскопия |
| **МУЛЬТИФОТОННАЯ ТОМОГРАФИЯ** | | | | | | |
| Seidenari et al. [51] | МФТ vs дерматоскопия | Исследование одномоментного дизайна | 131 | 25 (меланома)<br>50 (невусы)<br>50 (БКРК) | 100 МФТ<br>100 МФТ и дерматоскопия | 98 МФТ<br>82 МФТ и дерматоскопия |
| Dimitrow et al. [52] | МФТ | Исследование одномоментного дизайна | 83 | 26 (меланома) | 95 (71–95) | 97 (69–97) |
| **СТУПЕНЧАТАЯ ДВУХФОТОННАЯ ЛАЗЕРНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ** | | | | | | |
| Leupold et al. [53] | Ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия | Исследование одномоментного дизайна | 167 | – | 93,5 | 80,0 |
| **ВЫСОКОЧАСТОТНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ** | | | | | | |
| Harald et al. [54] | УЗИ 20 МГц | Исследование одномоментного дизайна | 69 | 25 (меланома)<br>29 (БКРК)<br>15 (невусы) | 100 (меланома vs БКРК)<br>100 (меланома vs невус) | 79 (меланома vs БКРК)<br>30 (меланома vs невус) |

***Таблица 1.*** (окончание)
***Table 1.*** (end)

| Публикации | Подход | Дизайн исследования | Количество новообразований | Количество меланом | Чувствительность | Специфичность |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Bessoud et al. [55] | УЗИ и допплер | Исследование одномоментного дизайна | 130 | 70 | УЗИ<br>100 (меланома и невусы vs другие НК)<br>100 (меланома vs немеланоцитарные НК)<br>Допплер<br>100 (меланома vs другие НК) | УЗИ<br>100 (меланома и невусы vs другие НК)<br>32 (меланома vs немеланоцитарные НК)<br>Допплер<br>34 (меланома vs другие НК) |
| Rallan et al. [56] | УЗИ | Исследование одномоментного дизайна | 87 | 25 (меланома)<br>24 (СК)<br>38 (невус) | 100 (меланома vs СК)<br>100 (меланома vs невус) | 79 (меланома vs СК)<br>55 (меланома vs невус) |
| Dinnes et al. [57] | УЗИ | Кохрановский обзор | 1125 | 242 | 83–100 | 33–93 |
| **ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ** | | | | | | |
| Har-Shai et al. [58] | TransScan vs осмотр | Исследование одномоментного дизайна | 449 | 69 | 91 TransScan<br>81 осмотр<br>98 осмотр и TransScan | 64 TransScan<br>84 осмотр<br>55 осмотр и TransScan |
| Aberg et al. [59] | SciBase II | Исследование одномоментного дизайна | 611 | 16 (меланома)<br>84 (НМРК) | 100 (меланома vs невус)<br>100 (невус vs НМРК) | 75 (меланома vs невус)<br>87 (невус vs НМРК) |
| Aberg et al. [60] | SciBase II (микроинвазивный зубчатый электрод) | Исследование одномоментного дизайна | 112 | 13 | 92 | 80 |
| Aberg et al. [61] | SciBase II (микроинвазивный зубчатый электрод и автоматический алгоритм) | Исследование одномоментного дизайна | 210 | 62 | 95 | 49 |
| Mohr et al. [62] | SciBase III (два диагностических алгоритма) | Исследование одномоментного дизайна | 751 | – | 1 алгоритм:<br>98 (меланома)<br>100 (НМРК)<br>84 (диспластический невус, high grade)<br>2 алгоритм:<br>99 (меланома)<br>98 (НМРК)<br>94 (диспластический невус, high grade) | 1 алгоритм: 24<br><br><br><br><br>2 алгоритм: 25 |
| Malvehy et al. [63] | Nevisense vs дерматоскопия | Рандомизированное клиническое исследование | 1946 | 112 (MIS)<br>153 (инвазивная меланома со средней толщиной по Breslow 0,57 мм)<br>48 (БКРК)<br>7 (ПКРК) | Nevisense:<br>97 (меланома)<br>100 (НМРК)<br><br><br>49 осмотр<br>61 осмотр и Nevisense | Nevisense<br>34<br><br><br>89 осмотр<br>94 осмотр и Nevisense |

БКРК – базальноклеточный рак кожи; vs, versus – против; НК – новообразования кожи; ПКРК – плоскоклеточный рак кожи; НМРК – немеланомный рак кожи; MIS – меланома in situ; СК – себорейная кератома; КЛМ – конфокальная лазерная микроскопия; ОКТ – оптическая когерентная томография; HD-OKT (high definition) – оптическая когерентная томография с высоким разрешением; МФТ – мультифотонная томография

работка инновационной, объективной и точной диагностики с использованием вспомогательных инструментов для скрининга меланомы кожи.

Для скрининговых осмотров пациентов или повседневной клинической практики требуются устройства, позволяющие обследовать большинство новообразований за приемлемое время. Тем не менее, судя по имеющимся данным, только единичные методики, которые не зависят от опыта врача-дерматовенеролога, могут работать с приемлемой чувствительностью и специфичностью на первом этапе скрининга: цифровое фотографирование всех кожных покровов и, возможно, молекулярно-генетическое тестирование цитологических отпечатков с новообразования.

**Цифровое фотографирование всех кожных покровов** сегодня в основном используется для мониторинга пациентов с многочисленными меланоцитарными новообразованиями с целью выявления изменений новообразований или появления новых [64–68]. В настоящее время существуют системы как для 2D-, так и для 3D-съемки. Системы 3D-съемки позволяют проводить фотографирование всех кожных покровов с вращением на 360° [69, 70].

***Таблица 2.*** Неинвазивные методы диагностики меланомы кожи и их отдельные характеристики

***Table 2.*** Non-invasive diagnostic methods of skin melanoma and their individual characteristics

| Метод исследования | Производитель | РУ на территории РФ* | Клиническое применение | Формат результата | Продолжительность исследования | Пространственное разрешение |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Методы, основанные на изучении изображений, полученных в видимом свете** | | | | | |
| Дерматоскопическое исследование | Разные | + | Доброкачественные и злокачественные меланоцитарные и немеланоцитарные новообразования, дерматозы, ногтевые пластинки, волосы | Изображение | Секунды | 10–16-кратное увеличение |
| Цифровая дерматоскопия | Разные | + | Атипичные меланоцитарные новообразования | Изображение | Секунды | 10–16-кратное увеличение |
| Система автоматического картирования новообразований | Bodystudio ATBM (FotoFinder GmbH) Vectra 3D (Canfield) | + | Пациенты с множественными невусами | Изображение | Секунды | 10–16-кратное увеличение |
| Спектрофотометрический внутрикожный анализ | SiaScope V, MedX Electronics | + | Атипичные меланоцитарные новообразования | Изображение | Секунды | 10–16-кратное увеличение |
| | **Методы, основанные на анализе изображений, полученных при прохождении лазерного пучка различных свойств** | | | | | |
| Автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ | MelaFind (MelaSciences, Inc.) | - | Атипичные меланоцитарные новообразования | Шкала | Секунды | – |
| Рамановская спектроскопия | Verisante Aura (Verisante Technology Inc.) | - | Атипичное меланоцитарное новообразование, НМРК | Шкала | Секунды | – |
| Оптическая когерентная томография | Разные | + | Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК, воспалительные дерматозы | Изображение | До 1 мин | Латеральное разрешение – 25 мкм<br>Вертикальное разрешение – 15 мкм<br>Глубина проникновения 1 мм |
| Конфокальная лазерная микроскопия | VivaScope (MAVIG GmbH) | + | Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК, воспалительные дерматозы | Изображение | 10–15 мин | Латеральное разрешение 0,5–1 мкм<br>Вертикальное разрешение 3–5 мкм<br>Глубина проникновения 250 мкм |
| Мультифотонная томография | Jenlab GmbH | - | Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК | Изображение | Несколько минут | Латеральное разрешение 0,5 мкм<br>Вертикальное разрешение 1–2 мкм<br>Глубина проникновения 150 мкм |
| Ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия | Magnosco GmbH | - | | Шкала | 10–15 мин | - |
| | **Методы, основанные на изучении механических свойств ткани** | | | | | |
| Высокочастотное ультразвуковое исследование | Разные | + | Определение толщины меланомы (более 1 мм), визуализация спутниковых, транзиторных и регионарных метастазов) | Изображение | Секунды | 20–25 MHz – 50–200 мкм, глубина проникновение 6–7 мм<br>25–50 MHz – разрешение 39–120 мкм, глубина проникновения 4 мм |
| | **Методы, основанные на изучении электрических свойств ткани** | | | | | |
| Электроимпедансная спектроскопия | Nevisense (SciBase AB) | - | Атипичные меланоцитарные новообразования | Шкала | Секунды | – |
| | **Методы, основанные на электромагнитном изучении, испускаемым кожей** | | | | | |
| Количественная динамическая инфракрасная визуализация | DERMOLOCKIN GmbH | - | Атипичные меланоцитарные новообразования, НМРК | Изображение | Несколько минут | – |

* Данные предоставлены на 16.05.2020. НМРК – немеланомный рак кожи; РУ – регистрационное удостоверение.

Высокая скорость фотографирования позволяет избежать артефактов движения [69]. Фотографирование всех кожных покровов может увеличивать чувствительность диагностики меланомы при дополнительном использовании цифровой дерматоскопии [65, 67]. Тем не менее уменьшение количества необоснованных биопсий, то есть повышение специфичности, не было продемонстрировано [64]. При этом оборудование для таких съемок все еще весьма дорого, следствием чего становится и высокая стоимость одной процедуры [65].

С учетом роста заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи направлениями развития является обеспечение доступности для пациентов проведения фотографирования всех кожных покровов для мониторинга невусов [71]. Использование приложений мобильных устройств с доступом к цифровым архивам поможет пациентами в проведении самообследования, учитывая, что значительную часть опухолей пациент обнаруживает самостоятельно [72].

В подобных целях чаще используются методы, основанные на оценке изображений, полученных в видимом свете. Одним из таких методов является **дерматоскопия**. В 1987 г. H. Pehamberger et al. впервые предложили паттерн-анализ дермоскопической картины пигментных новообразований кожи [73]. Этот алгоритм считается описательным и надежным методом в дермоскопической интерпретации специалистами [74].

В последующие десятилетия был разработан ряд диагностических алгоритмов на основе цвета, структур и сосудистого рисунка (например, дерматоскопическое правило ABCD, ABCDE, алгоритм Argenziano из 7 пунктов и др.) [75–94], однако при сравнении точности интерпретации дерматоскопических изображений с использованием отдельных алгоритмов или без их использования не выявлено статистической значимости как для очного, так и для дистанционного осмотра (p = 0,17 и p = 0,22 соответственно) [95].

Метод дерматоскопии значительно увеличивает диагностическую точность злокачественных новообразований кожи по сравнению с клиническим осмотром, что было окончательно показано в двух независимых метаанализах [95, 96]. Дерматоскопическое исследование повышает чувствительность клинической диагностики меланомы от 60 до 90% (*табл. 1, 3*) [9, 97].

Несмотря на высокие показатели чувствительности (до 90%), дерматоскопическое исследование характеризуется низкими показателями специфичности (59%), а его результаты могут варьировать в зависимости от опыта врача [95]. Было доказано, что проведение дермоскопического исследования специалистом уменьшает количество необоснованных биопсий и способствует выявлению ранних форм меланомы [12, 78, 98]. Диагностические ошибки часто происходят при дифференциальной диагностике невуса Шпитц/Рида с атипичными шпитцоидными новообразованиями и шпитцоидной меланомой, что связано со смешением не только дерматоскопических, но и их патоморфологических признаков [99–101].

Последние достижения в области компьютерной обработки изображений способствовали быстрой интеграции устройств цифровой дерматоскопии в клиническую практику (*табл. 2*). Электронное хранилище цифровых дерматоскопических фотографий позволяет проводить их сравнение при каждом последующем осмотре пациента [102]. Было выявлено, что в результате дерматоскопического наблюдения невусы остаются стабильными, в то время как меланомы имеют тенденцию меняться со временем [65]. Многочисленные исследования показали, что цифровая дерматоскопия эффективна в диагностике ранней меланомы, особенно у пациентов с высоким риском, имеющих большое количество атипичных невусов [65, 103, 104].

● ***Таблица 3.*** Чувствительность и специфичность дерматоскопии на основании кохрановского обзора «Дерматоскопия, с и без визуального осмотра, в диагностике меланомы у взрослых» [95]

● ***Table 3.*** Sensitivity and specificity of dermatoscopy based on the Cochrane review "Dermatoscopy, with and without visual inspection, in diagnosis of melanoma in adults" [95]

| | ОЧНЫЙ ОСМОТР | | ДИСТАНЦИОННЫЙ ОСМОТР | |
|---|---|---|---|---|
| | 104 исследования, 42 788 новообразований кожи, 5700 выявленных меланом | | | |
| | клиническая картина | с дерматоскопическим исследованием | клиническая картина | с дерматоскопическим исследованием |
| | 13 исследований, 6740 новообразований | 26 исследований, 23 169 новообразований | 11 исследований, 1740 новообразований | 60 исследований, 13 475 новообразований |
| RDOR | 4,7<br>ДИ 95% 3,0–4,7<br>p < 0,001 | | 5,6<br>ДИ 95% 3,7–8,5<br>p < 0,001 | |
| Прогнозируемая чувствительность при фиксированной специфичности 80% | 76% | 92% | 47% | 81% |
| | ДИ 95% 66–85% | ДИ 95% 87–95% | ДИ 95% 34–59% | ДИ 95% 76–86% |
| Прогнозируемая специфичность при фиксированной чувствительности 80% | 75% | 95% | 42% | 82% |
| | ДИ 95% 57–87% | ДИ 95% 90–98% | ДИ 95% 28–58% | ДИ 95% 76–86% |

В метаанализе G. Salerni et al. показали результаты использования цифровой дерматоскопии в наблюдении за более чем 52 000 меланоцитарных новообразований и подтвердили эффективность этой методики [105]. Среди всех обнаруженных меланом (n = 383) была высокая частота меланомы in situ (54,6%), и ни одна из инвазивных меланом не имела толщину по Бреслоу более 1 мм, при этом показатель отношения количества иссекаемых доброкачественных новообразований на одну идентифицируемую меланому составил 1:15.

Для преодоления субъективности дерматоскопии, определяемой опытом исследователя, и увеличения точности диагностики был разработан **спектрофотометрический внутрикожный анализ, или СИАскопия** (SIAscopy, Spectrophotometric intracutaneous analysis), – технология неинвазивной мультиспектральной визуализации, предназначенная для оценки пигментации новообразования кожи и выявления меланомы. Некоторые устройства комбинируются с дерматоскопическим исследованием (*табл. 1*). Было проведено несколько исследований по изучению чувствительности и специфичности СИАскопии в идентификации меланомы (*табл. 1*) [13, 14, 17, 19]. Необходимо отметить, что при относительно высоких показателях чувствительности – до 94% – была продемонстрирована меньшая специфичность для врачей общего профиля в отличие от дерматологов, которые используют дерматоскопическое исследование [15, 18]. При этом установлено, что только мультиспектральная визуализация уступает комбинации с дерматоскопическим исследованием в диагностике новообразований кожи [16, 18]. Несколько исследований демонстрируют ложноотрицательные показатели СИАскопии в отношении меланоакантом [15, 16, 106]. Алгоритм анализа СИАскопических данных **MoleMate** и его расширенная версия (SYMSIS, MedX Health Corporation (Mississauga, Ontario, Canada)), одобренные FDA в 2011 г. (*табл. 1*) [19, 71], в контролируемом рандомизированном исследовании не выявили диагностической эффективности при использовании врачами общей практики [20].

Следующая категория устройств включает в себя методы, основанные на анализе изображений, полученных при прохождении через исследуемый объект лазерного пучка различных свойств.

К полностью автоматическим устройствам из этой категории относится **автоматизированный мультиспектральный цифровой анализ** (**MelaFind®**, MelaSciences, Inc., Irvington New York) – устройство, предназначенное для исследования меланоцитарных новообразований с одним клиническим или анамнестическим признаком меланомы. Система визуализации воздействует на поверхность кожи 10 спектральными длинами волн от синего (430 нм) до ближнего инфракрасного диапазона (950 нм), проникая на глубину до 2,5 мм и создавая 10 фотографий новообразования [107]. Собственный компьютерный алгоритм MelaFind рассчитывает трехмерную морфологическую дезорганизацию (например, асимметрию, изменение цвета, изменения текстуры) и генерирует диагностическую оценку вероятности меланомы по балльной шкале (*табл. 2*) [107].

В одном из исследований 253 новообразований кожи не было выявлено соответствия баллов по шкале MelaFind и степени морфологической атипии в ряду «доброкачественный невус – атипичный невус – меланома in situ – инвазивная меланома» [108]. Таким образом, важно применять MelaFind только при подозрении на меланому для получения дополнительных диагностических критериев. Опубликованные данные свидетельствуют о низкой специфичности MelaFind, говорят о высоком риске пропустить меланому без предварительного осмотра дерматолога с использованием дерматоскопии [22, 24–26, 109, 110]. С другой стороны, проведенные биопсии, индуцированные исследованием MelaFind, позволяли обнаружить дополнительное количество тонких меланом, которые не были замечены дерматологами [26]. Также MelaFind не позволяет дифференцировать меланому и немеланомный рак кожи. Таким образом, MelaFind рекомендуется использовать дерматологом, прошедшим обучение, при исследовании только атипичных новообразований кожи, результаты которого могут учитываться как дополнительный критерий в принятии решения о проведении биопсии.

В 1928 г. C.V. Raman была впервые описана **спектроскопия комбинационного рассеяния,** или **рамановская спектроскопия**, которая только недавно была рассмотрена для использования в медицинских целях [111]. Спектрометр выполняет анализ менее чем за 1 с, а построение графика перехода позволяет получить «молекулярный отпечаток», который может быть использован для идентификации опухолевой ткани [27]. В клиническом исследовании, проведенном в 2011 г., рамановская спектроскопия продемонстрировала способность дифференцировать злокачественные и доброкачественные новообразования кожи. Результаты, опубликованные в 2012 г., показали чувствительность от 95 до 99% и специфичность от 15 до 54% [27, 112]. Рамановская спектроскопия обладает рядом потенциальных преимуществ: это неинвазивная легко воспроизводимая методика, не требует специальной подготовки. Тем не менее клинические исследования с портативными приборами и участием реальных пациентов весьма малочисленны [113].

Безопасным, быстрым, неинвазивным методом визуализации, который впервые был применен в диагностике новообразований кожи в 1997 г., является **оптическая когерентная томография** [114]. В основе ОКТ лежит суперлюминисцентный диод, являющийся источником зондирующего излучения низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона, не повреждающего ткани [115, 116]. ОКТ проводит сканирование в режиме реального времени с быстрым получением изображения – в течение менее 1 мин [72, 117, 118]. ОКТ не может быть использована для визуализации отдельных клеток и, таким образом, имеет более низкое разрешение, чем стандартное гистологическое исследование [118]. Однако недавно была разработана ОКТ, обладающая клеточным разрешением [119]. V. de Giorgi et al. прове-

ли дерматоскопические, томографические и гистологические сопоставления у 10 пациентов и пришли к выводу, что дифференциальная диагностика между меланомой и доброкачественным невусом с использованием ОКТ невозможна [120]. Некоторые ученые объясняют трудность интерпретации изображений наличием пигмента меланина, который может изменять закономерности рассеяния, а также субъективизмом описательной интерпретации изображений [29, 116]. Недавно проведенный метаанализ демонстрирует приемлемые показатели чувствительности и специфичности ОКТ (*табл. 4*) [28], но все же ввиду того, что точность обнаружения меланомы ниже ожидаемой, будущим перспективным направлением развития является интеграция ОКТ с другими методами, например конфокальной микроскопией или мультифотонной томографией [121].

**Таблица 4.** Чувствительность и специфичность оптической когерентной томографии на основании кохрановского обзора «Оптическая когерентная томография в диагностике опухолей кожи у взрослых» [28]

**Table 4.** Sensitivity and specificity of optical coherence tomography based on the Cochrane review "Optical coherence tomography in diagnostics of skin tumors in adults" [28]

| | ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ | |
|---|---|---|
| | 2 исследования, 133 новообразования кожи, 32 выявленных инвазивных меланомы, 4 меланомы in situ | |
| | ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ | СПЕЦИФИЧНОСТЬ |
| ОКТ | 89% ДИ 95% (52–100) | 61% ДИ 95% (42–78) |
| ОКТ с высоким разрешением | 74% ДИ 95% (54–89) | 92% ДИ 95% (83–97) |

Так, E. Jalilian et al. предложили подход к визуализации опухолей с использованием агрегации малых наночастиц (SMall nanoparticle Aggregation-enhanced Radiomics of Tumor, или (SMART-OCT)) [122]. Для этого они использовали контрастное вещество, состоящее из ультрамалых наночастиц, конъюгированных с «биомаркером» меланомы, которые для повышения точности ОКТ позволят дифференцировать клетки меланомы от немеланомных клеток in vitro.

Другой технологией для неинвазивной визуализации кожи, обладающей клеточным разрешением, приближающимся к патоморфологической, является **конфокальная лазерная микроскопия**. Исследование может осуществляться в режиме реального времени (отражательная конфокальная микроскопия) и ex vivo (флуоресцентная конфокальная микроскопия). В основе метода лежит диодный лазер ближнего инфракрасного диапазона малой мощности. Исследование не сопровождается субъективными ощущениями для пациента и является безопасным [123]. Конфокальная микроскопия имеет латеральное разрешение 1 мкм, что эквивалентно 30-кратному увеличению объектива микроскопа [123, 124]. Возможность визуализировать клеточные структуры объясняет преимущество конфокальной микроскопии над другими неинвазивными методами исследования [125–127]. Однако дифференциальная диагностика между злокачественными новообразованиями из кератиноцитов, в ряду «актинический кератоз – плоскоклеточный рак in situ – инвазивные формы плоскоклеточного рака», затруднена [128].

Были опубликованы результаты широкого применения конфокальной микроскопии в клинических условиях и достигнут консенсус по единой терминологии [129]. Для меланомы, как и для немеланомного рака кожи, описаны признаки, включающие в себя архитектурную дезорганизацию, нарушение дермо-эпидермального соединения, яркие круглые или дендритные клетки [123, 130]. Конфокальная микроскопия, в отличие от дерматоскопии, обладает более высокими показателями чувствительности (84 и 39% соответственно) при in vivo исследовании гипопигментированной или беспигментной меланомы [33, 34, 123, 131, 132]. C. Pezzini et al. в метаанализе описали высокую диагностическую эффективность конфокальной микроскопии в диагностике меланомы [50]. В кохрановском обзоре J. Dinnes продемонстрировал, что конфокальная микроскопия может быть более чувствительным и специфичным методом по сравнению с дерматоскопией в диагностике меланомы у взрослых (*табл. 5*) [49].

Учитывая недостаток данных, неоднородность существующих исследований и наличие систематических ошибок, представленные результаты требуют дальнейшего подтверждения в проспективных исследованиях в репрезентативной популяции [41, 49, 50]. Независимо от дизайна исследования, использование конфокальной лазерной микроскопии вместе с дерматоскопическим исследованием сокращает количество необоснованных

**Таблица 5.** Чувствительность и специфичность конфокальной микроскопии на основании кохрановского обзора «Отражательная конфокальная микроскопия в диагностике меланомы кожи у взрослых» [49]

**Table 5.** Sensitivity and specificity of confocal microscopy based on the Cochrane review "Reflective confocal microscopy in the diagnosis of skin melanoma in adults" [49]

| | КОНФОКАЛЬНАЯ МИКРОСКОПИЯ | ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ |
|---|---|---|
| | 9 исследований, 1452 новообразований кожи, 370 выявленных меланом | |
| Прогнозируемая специфичность, при фиксированной чувствительности 90% | 82% | 42% |
| | 7 исследований, 1177 новообразований кожи, 180 выявленных меланом | |
| Прогнозируемая специфичность, при фиксированной чувствительности 90% | 86% | 49% |

биопсий с 14,6 до 6,8 с минимальным риском пропуска меланомы [43, 49, 133]. Таким образом, клинический, дерматоскопический и конфокально-микроскопический анализы должны быть интегрированы в процесс принятия диагностических решений [50]. Следует отметить, что интерпретация изображений, получаемых с помощью конфокальной лазерной микроскопии, требует подготовки специалиста, а результаты могут варьировать в зависимости от опыта исследователя.

Неинвазивной методикой, предназначенной для оценки клеточных и внеклеточных структур со сверхвысокой субклеточной разрешающей способностью, является **мультифотонная флюоресцентная томография** [134–137]. В системе используется фемтосекундный лазер с двумя или более длинноволновыми, низкоэнергетическими фотонами, предназначенными для возбуждения эндогенных флуоресцентных молекул, таких как NAD(P)H, флавинов, порфиринов и меланина [138]. Мультифотонная томография часто сочетается с оптической когерентной томографией (*табл. 2*) [139, 140].

В исследовании S. Seidenari показатели чувствительности и специфичности многофотонной лазерной томографии в сочетании с флуоресцентной визуализацией в диагностике меланомы составили 100 и 98% соответственно [51]. Исследование включало обучающую и тестовую фазы, в которых демонстрировались ex vivo образцы: 31 образец – меланома со средней толщиной опухоли по Бреслоу 0,77 мм, 50 – сомнительные невусы, 50 – базальноклеточный рак, подтвержденные морфологически.

С использованием МФТ описаны дифференциально-диагностические признаки, отличающие базальноклеточный и плоскоклеточный рак и предраковые состояния, включающие в себя архитектурный беспорядок, высокую плотность кератиноцитов, а также наличие плеоморфных или дендритных клеток [141–149].

Несмотря на преимущества этого метода, использование мультифотонной флюоресцентной томографии ограничено высокой стоимостью оборудования, необходимостью обучения специалиста, описательной интерпретацией полученных результатов, что, в свою очередь, определяется долей субъективизма исследователя. Помимо этого, недостатками метода являются длительная продолжительность исследования одного новообразования (до 30 мин), невозможность проведения в труднодоступных локализациях и появление артефактов движения, особенно на участках кожи в проекции повышенной экскурсии легких. Важными направлениями в будущем с учетом недостаточного количества исследований являются дальнейшие проспективные исследования с высоким методологическим качеством, позволяющие определить диагностическую значимость метода мультифотонной флюоресцентной томографии в диагностике новообразований кожи, а также внедрение количественной оценки полученных результатов [150].

К методу, основанному на изучении механических свойств ткани, относится **высокочастотное ультразвуковое исследование** – это быстрая, легкодоступная неинвазивная методика, которая используется для диагностики, предоперационного планирования и мониторинга [151]. Получение изображений происходит за счет отражения ультразвуковых волн от структур с различными акустическими свойствами [152, 153].

При ультразвуковом исследовании частота обратна пропорциональна глубине проникновения и прямо пропорциональна разрешению изображения. Чем выше частота ультразвуковой волны, тем более короткую длину волны она имеет, тем меньше проникновение, но лучше разрешение:

- 7 MHz – кожа, придатки, подкожная клетчатка;
- > 15 MHz – дифференцировка слоев кожи;
- 20–25 MHz, разрешение достигает 50–200 мкм при глубине проникновения 6–7 мм;
- до 50 MHz, разрешение увеличивается до 39–120 мкм, но глубина проникновения составляет всего 4 мм.

Изучено применение высокочастотного ультразвукового исследования в определении границ и гистологического подтипа базальноклеточного рака, толщины меланомы и выявления ее метастазов в лимфатических узлах [152–156]. Описаны некоторые акустические признаки базальноклеточного и плоскоклеточного рака, болезни Боуэна и инвазивных форм опухоли, не позволяющие без дополнительного клинического и дерматоскопического исследования правильно их интерпретировать [152–154]. С учетом несоответствия ультразвуковых данных толщины и диаметра базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи патоморфологическим ($p < 0,001$) использование ультразвукового исследования в предоперационном определении границ опухоли не рекомендуется [156, 157]. Необходимо отметить, что и применение в дифференциальной диагностике доброкачественных невусов и меланомы ограничено возможностями метода. Невус и меланома имеют идентичное акустическое изображение в виде ограниченных гомогенных гипоэхогенных областей [55, 152]. C. Harland et al. не выявили ультразвуковых дифференциально-диагностических признаков, специфичных для невусов и меланомы, с использованием устройства 20 МГц [54]. С этой целью была разработана методика использования сфокусированного ультразвука на фиксированной глубине, позволяющая оценить числовые параметры ультразвуковых изображений кожи, которые количественно определяют акустические различия между невусами и меланомой [158]. Описанная методика называется высокоразрешающей ретрофлексной трансмиссионной ультразвуковой визуализацией. Результаты исследования демонстрируют показатели специфичности методики на 20% выше, чем при обычном высокочастотном ультразвуковом исследовании в дифференциальной диагностике меланомы и невусов [56].

Несмотря на улучшение диагностических показателей отдельных методик, недостаточность данных, низкое методологическое качество исследований, отсутствие правильной оценки диагностической точности объясняют необходимость продолжения исследований и поиска новых подходов в ультразвуковой визуализации ново-

образований кожи [57]. До настоящего времени ультразвуковое исследование в основном используется для определения толщины меланомы (больше или меньше 1 мм) и визуализации сателлитных, транзитных или регионарных метастазов [152, 154].

К методу, основанному на изучении электрических свойств ткани, относится **электроимпедансная спектроскопия**, которая способна идентифицировать изменения в размере клеток кожи, их форме, ориентации, компактности и структуре клеточных мембран путем применения переменного электрического тока различных частот (1 кГц – 2,5 МГц). Диагностический метод определяет электрические различия между нормальными и опухолевыми тканями [159, 160]. Сканирование соседней нормальной ткани позволяет определять базовый электрический импеданс кожи, с которым впоследствии сравнивается электрический импеданс новообразования. Электрод способен измерять поверхность площадью 5×5 мм. Собственный системный алгоритм устройства классифицирует исследуемое новообразование по сравнению с окружающей неизмененной кожей и рассчитывает балл от 0 до 10, что служит оценкой вероятности меланомы. Одно полное измерение составляет менее 10 с.

Шведская компания-производитель SciBase AB создала ряд приборов для электроимпедансной спектроскопии (TransScan, SciBase II, SciBase III и Nevisense, SciBase AB; Stockholm, Sweden) [58, 59, 62, 161]. Устройства оснащены автоматическим диагностическим алгоритмом, однако обученным только на 285 новообразованиях, из которых 135 меланом [61]. J. Malvehy et al. в 2012 г. в многоцентровом проспективном исследовании продемонстрировали высокие показатели чувствительности – 96,6%, но при низких показателях специфичности – 34,4% – для данного метода [63].

К последней категории относятся устройства, основанные на электромагнитном излучении, испускаемом кожей. Представителем этой группы является **количественная динамическая инфракрасная визуализация** – это технология, основанная на обнаружении электромагнитного излучения, испускаемого кожей в инфракрасном диапазоне [136, 162, 163]. Злокачественные новообразования кожи и особенно меланома отличаются от здоровой ткани с точки зрения генерации тепла и кровоснабжения за счет увеличения скорости метаболизма, неоангиогенеза и воспаления [164]. C. Herman et al. разработали высокочувствительную систему термографического изображения, которая позволяет проводить точные измерения распределения температуры поверхности кожи [165]. Необходимым предварительным условием этой технологии является стандартизированное охлаждение кожи. Экспериментальные данные подтвердили, что более толстые меланомы характеризуются более выраженной температурой по сравнению со здоровой тканью [166]. Из-за быстрого развития современных менее затратных технологий тепловидение кажется многообещающим методом [165].

Количественная динамическая инфракрасная визуализация, как и ступенчатая двухфотонная лазерная спектроскопия, – это методы, которые находятся еще на стадии экспериментальной разработки или на стадии выхода на клиническую арену.

Другими методами неинвазивной и малоинвазивной диагностики становятся методы, основанные на совсем иных принципах – принципах обнаружения определенных маркерных биологических субстанций (чаще всего специфических ДНК и РНК) в кератиноцитах кожи, расположенных над подозрительным пигментным новообразованием [167, 168].

Было показано, что метод, основанный на выявлении экспрессии LINC00518 и PRAME, обладает чувствительностью 91% и специфичностью 69% для выявления новообразований кожи, клинически подозрительных в отношении меланомы [169]. Недавно проведенное исследование показало, что такой способ диагностики может изменять поведение врача в «реальной клинической практике». В ходе наблюдательного когортного анализа с участием 381 пациента использовали диагностический пластырь и определяли экспрессию LINC00518 и PRAME. Далее каждое 51 «позитивное» по данным генетического теста новообразование было подвергнуто биопсии. Девятнадцать из них (37%) оказались меланомами in situ или меланомой стадией pT1, что соответствует показателю NNE 2,7. Это соответствует почти 10-кратному сокращению потребности в проведении хирургической биопсии. Из 330 новообразований с негативным результатом генетического аппликационного теста 99% были оставлены под наблюдением. Ни в одном из трех случаев биопсии, выполненной в последующие три месяца, не была диагностирована меланома. В этом исследовании чувствительность генетического аппликационного теста составила 95%, а специфичность – 91% [170].

В другой публикации, в которой оценивается потенциальное применение генетического аппликационного теста, отмечается, что визуальный осмотр в комбинации с морфологическим исследованием имеет относительно низкое отрицательное прогностическое значение (83% для меланомы, что означает, что 17% меланом интерпретируются как доброкачественные новообразования). Напротив, генетический аппликационный тест имеет очень высокое отрицательное прогностическое значение, которое превышает 99%. Авторы делают вывод, что благодаря внедрению этого метода в рутинную практику число эксцизионных биопсий, необходимых для выявления меланомы, заметно сокращается с 20–25 для дерматологов и 39 для ассистентов врачей в среднем до 2,7 на одну меланому.

Тем не менее данный метод все еще изучен только в комбинации с осмотром опытным дерматологом и после отбора подозрительных новообразований, в связи с чем даже его внедрение хотя и позволит снизить количество необоснованных биопсий и риск «пропуска» ранней меланомы, но не решает проблему осмотра дерматологом большого количества потенциально здоровых людей [171].

● ***Рисунок 2.*** Движение пациентов в возможной модели скрининга меланомы кожи для дальнейшего изучения в клинических исследованиях
● ***Figure 2.*** Movement of patients in a possible skin melanoma screening model for further study in clinical trials




Смогут ли генетические аппликационные тесты вытеснить сложную и дорогостоящую инструментальную диагностику, требующую, как правило, сложного обучения для интерпретации полученных результатов, или станут лишь дополнением к ней, в настоящее время неясно, тем не менее эти перспективные неинвазивные способы диагностики, безусловно, должны иметь место при планировании скрининговых программ опухолей кожи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективные методы и технологии раннего выявления меланомы становятся более доступными и полезными. Однако одной из ключевых проблем является интеграция этих методов в клиническую практику для их рационального использования по отношению к пациенту. Требуется прагматичный подход к усилению сильных сторон и сведению к минимуму недостатков различных технологий и методов. С одной стороны, высокая диагностическая точность метода, простота его использования, количественная интерпретации результатов и бинарность ответов диагностической системы, экономическая доступность относятся к требованиям, предъявляемым к диагностическим методам. С другой стороны, учитываются необходимость обучения специалиста, минимальные временные затраты для пациента и клинициста, а также удобство для пациента. К сожалению, неинвазивного диагностического оборудования, которое бы удовлетворяло всем этим требованиям, на сегодняшний день не существует. Мы предлагаем возможную модель скрининга меланомы кожи для дальнейшего ее изучения в клинических исследованиях (*рис. 2*). С продолжающимся технологическим прогрессом развитие технологий вспомогательной визуализации в диагностике меланомы кожи должно идти по пути эффективной, экономически выгодной, простой диагностики.

Поступила / Received 10.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2020
Принята в печать / Accepted 04.06.2020

**Список литературы / References**

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality).* Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf.
2. 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. Режим доступа: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *State of oncological care for the population of Russia in 2018.* Moscow: P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. (In Russ.) Available at: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
3. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472–492. doi: 10.3322/caac.21409.
4. Breitbart E.W., Waldmann A., Nolte S., Capellaro M., Greinert R., Volkmer B. et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(2):201–211. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.016.
5. Katalinic A., Eisemann N., Waldmann A. Skin Cancer Screening in Germany. Documenting Melanoma Incidence and Mortality From 2008 to 2013. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(38):629–634. doi: 10.3238/arztebl.2015.0629.
6. Katalinic A., Waldmann A., Weinstock M.A., Geller A.C., Eisemann N., Greinert R. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening. *Cancer.* 2012;118(21):5395–5402. doi: 10.1002/cncr.27566.
7. Weyers W. Screening for malignant melanoma-a critical assessment in historical perspective. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(2):89–103. doi: 10.5826/dpc.0802a06.
8. Johansson M., Brodersen J., Gotzsche P.C., Jorgensen K.J. Screening for reducing morbidity and mortality in malignant melanoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(6):CD012352. doi: 10.1002/14651858.CD012352.pub2.
9. Bono A., Tolomio E., Trincone S., Bartoli C., Tomatis S., Carbone A. et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter < or = 3 mm. *Br J Dermatol.* 2006;155(3):570–573. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07396.x.
10. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews.* 2015;4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
11. Okhovat J.P., Beaulieu D., Tsao H., Halpern A.C., Michaud D.S., Shaykevich S. et al. The first 30 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening program: 1985–2014. *JAAD.* 2018;79(5):884–891.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1242.
12. Tromme I., Sacre L., Hammouch F., Legrand C., Marot L., Vereecken P. et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. *Br J Dermatol.* 2012;167(4):778–786. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11042.x.
13. Moncrieff M., Cotton S., Claridge E., Hall P. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions. *Br J Dermatol.* 2002;146(3):448–457. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04569.x.
14. Tomatis S., Carrara M., Bono A., Bartoli C., Lualdi M., Tragni G. et al. Automated melanoma detection with a novel multispectral imaging system: results of a prospective study. *Physics in medicine and biology.* 2005;50(8):1675–1687. doi: 10.1088/0031-9155/50/8/004.
15. Govindan K., Smith J., Knowles L., Harvey A., Townsend P., Kenealy J. Assessment of nurse-led screening of pigmented lesions using SIAscope. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery.* 2007;60(6):639–645. doi: 10.1016/j.bjps.2006.10.003.
16. Haniffa M.A., Lloyd J.J., Lawrence C.M. The use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma in the setting of a melanoma screening clinic. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1350–1352. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07932.x.

17. Carrara M., Bono A., Bartoli C., Colombo A., Lualdi M., Moglia D. et al. Multispectral imaging and artificial neural network: mimicking the management decision of the clinician facing pigmented skin lesions. *Physics in Medicine and Biology*. 2007;52(9):2599–2613. doi: 10.1088/0031-9155/52/9/018.
18. Glud M., Gniadecki R., Drzewiecki K.T. Spectrophotometric intracutaneous analysis versus dermoscopy for the diagnosis of pigmented skin lesions: prospective, double-blind study in a secondary reference centre. *Melanoma Research*. 2009;19(3):176–179. doi: 10.1097/CMR.0b013e328322fe5f.
19. Emery J.D., Hunter J., Hall P.N., Watson A.J., Moncrieff M., Walter F.M. Accuracy of SIAscopy for pigmented skin lesions encountered in primary care: development and validation of a new diagnostic algorithm. *BMC dermatology*. 2010;10:9. doi: 10.1186/1471-5945-10-9.
20. Walter F.M., Morris H.C., Humphrys E., Hall P.N., Prevost A.T., Burrows N. et al. Effect of adding a diagnostic aid to best practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;345:e4110. doi: 10.1136/bmj.e4110.
21. Elbaum M., Kopf A.W., Rabinovitz H.S., Langley R.G., Kamino H., Mihm M.C. Jr. et al. Automatic differentiation of melanoma from melanocytic nevi with multispectral digital dermoscopy: a feasibility study. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(2):207–218. doi: 10.1067/mjd.2001.110395.
22. Friedman R.J., Gutkowicz-Krusin D., Farber M.J., Warycha M., Schneider-Kels L., Papastathis N. et al. The diagnostic performance of expert dermoscopists vs a computer-vision system on small-diameter melanomas. *Arch Dermatol*. 2008;144(4):476–482. doi: 10.1001/archderm.144.4.476.
23. Monheit G., Cognetta A.B., Ferris L., Rabinovitz H., Gross K., Martini M. et al. The performance of MelaFind: a prospective multicenter study. *Arch Dermatol*. 2011;147(2):188–194. doi: 10.1001/archdermatol.2010.302.
24. Rigel D.S., Roy M., Yoo J., Cockerell C.J., Robinson J.K., White R. Impact of guidance from a computer-aided multispectral digital skin lesion analysis device on decision to biopsy lesions clinically suggestive of melanoma. *Arch Dermatology*. 2012;148(4):541–543. doi: 10.1001/archdermatol.2011.3388.
25. Wells R., Gutkowicz-Krusin D., Veledar E., Toledano A., Chen S.C. Comparison of diagnostic and management sensitivity to melanoma between dermatologists and MelaFind: a pilot study. *Arch Dermatol*. 2012;148(9):1083–1084. doi: 10.1001/archdermatol.2012.946.
26. Hauschild A., Chen S.C., Weichenthal M., Blum A., King H.C., Goldsmith J. et al. To excise or not: impact of MelaFind on German dermatologists' decisions to biopsy atypical lesions. *JDDG*. 2014;12(7):606–614. doi: 10.1111/ddg.12362.
27. Lui H., Zhao J., McLean D., Zeng H. Real-time Raman spectroscopy for in vivo skin cancer diagnosis. *Cancer Res*. 2012;72(10):2491–2500. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-4061.
28. Ferrante di Ruffano L., Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N., Bayliss S.E., Davenport C. et al. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD013189. doi: 10.1002/14651858.CD013189.
29. Gambichler T., Plura I., Schmid-Wendtner M., Valavanis K., Kulichova D., Stucker M. et al. High-definition optical coherence tomography of melanocytic skin lesions. *J Biophotonics*. 2015;8(8):681–686. doi: 10.1002/jbio.201400085.
30. Pellacani G., Cesinaro A.M., Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions – improvement in melanoma diagnostic specificity. *JAAD*. 2005;53(6):979–985. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.022.
31. Gerger A., Koller S., Weger W., Richtig E., Kerl H., Samonigg H. et al. Sensitivity and specificity of confocal laser-scanning microscopy for in vivo diagnosis of malignant skin tumors. *Cancer*. 2006;107(1):193–200. doi: 10.1002/cncr.21910.
32. Langley R.G., Walsh N., Sutherland A.E., Propperova I., Delaney L., Morris S.F., Gallant C. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study. *Dermatolog*. 2007;215(4):365–372. doi: 10.1159/000109087.
33. Pellacani G., Guitera P., Longo C., Avramidis M., Seidenari S., Menzies S. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. *J Invest Dermatol*. 2007;127(12):2759–2765. doi: 10.1038/sj.jid.5700993.
34. Gerger A., Hofmann-Wellenhof R., Langsenlehner U., Richtig E., Koller S., Weger W. et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of melanocytic skin tumours: diagnostic applicability using unselected tumour images. *Br J Dermatol*. 2008;158(2):329–333. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08389.x.
35. Guitera P., Pellacani G., Longo C., Seidenari S., Avramidis M., Menzies S.W. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. *J Invest Dermatol*. 2009;129(1):131–138. doi: 10.1038/jid.2008.193.
36. Segura S., Puig S., Carrera C., Palou J., Malvehy J. Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *JAAD*. 2009;61(2):216–229. doi: 10.1016/j.jaad.2009.02.014.
37. Guitera P., Pellacani G., Crotty K.A., Scolyer R.A., Li L.X., Bassoli S. et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2080–2091. doi: 10.1038/jid.2010.84.
38. Curchin C.E., Wurm E.M., Lambie D., Longo C., Pellacani G., Soyer H.P. First experiences using reflectance confocal microscopy on equivocal skin lesions in Queensland. *Australas J Dermatol*. 2011;52(2):89–97. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00756.x.
39. Guitera P., Menzies S.W., Longo C., Cesinaro A.M., Scolyer R.A., Pellacani G. In vivo confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. *J Invest Dermatol*. 2012;132(10):2386–2394. doi: 10.1038/jid.2012.172.
40. Longo C., Farnetani F., Ciardo S., Cesinaro A.M., Moscarella E., Ponti G. et al. Is confocal microscopy a valuable tool in diagnosing nodular lesions? A study of 140 cases. *Br J Dermat*. 2013;169(1):58–67. doi: 10.1111/bjd.12259.
41. Stevenson A.D., Mickan S., Mallett S., Ayya M. Systematic review of diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy for melanoma diagnosis in patients with clinically equivocal skin lesions. *Dermatol Pract Concept*. 2013;3(4):19–27. doi: 10.5826/dpc.0304a05.
42. Cinotti E., Perrot J.L., Campolmi N., Labielle B., Espinasse M., Grivet D. et al. The role of in vivo confocal microscopy in the diagnosis of eyelid margin tumors: 47 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):912–918e2. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.060.
43. Alarcon I., Carrera C., Palou J., Alos L., Malvehy J., Puig S. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):802–808. doi: 10.1111/bjd.12678.
44. Ferrari B., Pupelli G., Farnetani F., De Carvalho N.T., Longo C., Reggiani C. et al. Dermoscopic difficult lesions: an objective evaluation of reflectance confocal microscopy impact for accurate diagnosis. *JEADV*. 2015;29(6):1135–1140. doi: 10.1111/jdv.12769.
45. Lovatto L., Carrera C., Salerni G., Alos L., Malvehy J., Puig S. In vivo reflectance confocal microscopy of equivocal melanocytic lesions detected by digital dermoscopy follow-up. *JEADV*. 2015;29(10):1918–1925. doi: 10.1111/jdv.13067.
46. Farnetani F., Scope A., Braun R.P., Gonzalez S., Guitera P., Malvehy J. et al. Skin Cancer Diagnosis With Reflectance Confocal Microscopy: Reproducibility of Feature Recognition and Accuracy of Diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1075–1080. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0810.
47. Song E., Grant-Kels J.M., Swede H., D'Antonio J.L., Lachance A., Dadras S.S. et al. Paired comparison of the sensitivity and specificity of multispectral digital skin lesion analysis and reflectance confocal microscopy in the detection of melanoma in vivo: A cross-sectional study. *JAAD*. 2016;75(6):1187–1192.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.022.
48. Witkowski A.M., Łudzik J., DeCarvalho N., Ciardo S., Longo C., DiNardo A. et al. Non-invasive diagnosis of pink basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy and reflectance confocal microscopy? *Skin Res Technol*. 2016;22(2):230–237. doi: 10.1111/srt.12254.
49. Dinnes J., Deeks J.J., Saleh D., Chuchu N., Bayliss S.E., Patel L. et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing cutaneous melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(12):Cd013190. doi: 10.1002/14651858.CD013190.
50. Pezzini C., Kaleci S., Chesterc J., Farnetani F., Longo C., Pellacani G. Reflectance confocal microscopy diagnostic accuracy for malignant melanoma in different clinical settings: systematic review and meta-analysis. *JEADV*. 2020. doi: 10.1111/jdv.16248.
51. Seidenari S., Arginelli F., Dunsby C., French P.M., Konig K., Magnoni C. et al. Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of melanoma: morphologic features and quantitative data for sensitive and specific non-invasive diagnostics. *PloS One*. 2013;8(7):e70682. doi: 10.1371/journal.pone.0070682.
52. Dimitrow E., Ziemer M., Koehler M.J., Norgauer J., Konig K., Elsner P., Kaarz M. Sensitivity and specificity of multiphoton laser tomography for in vivo and ex vivo diagnosis of malignant melanoma. *J Invest Dermatol*. 2009;129(7):1752–1758. doi: 10.1038/jid.2008.439.
53. Leupold D., Scholz M., Stankovic G., Reda J., Buder S., Eichhorn R. et al. The stepwise two-photon excited melanin fluorescence is a unique diagnostic tool for the detection of malignant transformation in melanocytes. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(3):438–445. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00853.x.
54. Harland C.C., Kale S.G., Jackson P., Mortimer P.S., Bamber J.C. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *BJD*. 2000;143(2):281–289. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03652.x.
55. Bessoud B., Lassau N., Koscielny S., Longvert C., Avril M.F., Duvillard P. et al. High-frequency sonography and color Doppler in the management of pigmented skin lesions. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003;29(6):875–879. doi: 10.1016/S0301-5629(03)00035-8.
56. Rallan D., Bush N.L., Bamber J.C., Harland C.C. Quantitative discrimination of pigmented lesions using three-dimensional high-resolution ultrasound reflex transmission imaging. *J Invest Dermatol*. 2007;127(1):189–195. doi: 10.1038/sj.jid.5700554.
57. Dinnes J., Bamber J., Chuchu N., Bayliss S.E., Takwoingi Y., Davenport C. et al. High-frequency ultrasound for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(12):Cd013188. doi: 10.1002/14651858.CD013188.
58. Har-Shai Y., Glickman Y.A., Siller G., McLeod R., Topaz M., Howe C. et al. Electrical impedance scanning for melanoma diagnosis: a validation study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005;116(3):782–790. doi: 10.1097/01.prs.0000176258.52201.22.
59. Aberg P., Nicander I., Hansson J., Geladi P., Holmgren U., Ollmar S. Skin cancer identification using multifrequency electrical impedance – a potential screening tool. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2004;51(12):2097–2102. doi: 10.1109/TBME.2004.836523.
60. Aberg P., Geladi P., Nicander I., Hansson J., Holmgren U., Ollmar S. Non-invasive and microinvasive electrical impedance spectra of skin cancer –

a comparison between two techniques. *Skin Res Technol*. 2005;11(4):281–286. doi: 10.1111/j.0909-725X.2005.00125.x.
61. Aberg P., Birgersson U., Elsner P., Mohr P., Ollmar S. Electrical impedance spectroscopy and the diagnostic accuracy for malignant melanoma. *Exp Dermatol*. 2011;20(8):648–652. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01285.x.
62. Mohr P., Birgersson U., Berking C., Henderson C., Trefzer U., Kemeny L. et al. Electrical impedance spectroscopy as a potential adjunct diagnostic tool for cutaneous melanoma. *Skin Res Technol*. 2013;19(2):75–83. doi: 10.1111/srt.12008.
63. Malvehy J., Curiel-Lewandrowski C., Mohr P., Hofmann-Wellenhof R., Motley R., Berking C. et al. Clinical performance of the Nevisense system in cutaneous melanoma detection: an international, multi-centre, prospective and blinded clinical trial on efficacy and safety. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1099–1107. doi: 10.1111/bjd.13121.
64. Rosenberg A., Meyerle J.H. Total-body photography in skin cancer screening: the clinical utility of standardized imaging. *Cutis*. 2017;99(5):312–316. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632800/
65. Berk-Krauss J., Polsky D., Stein J.A. Mole Mapping for Management of Pigmented Skin Lesions. *Dermatol Clin*. 2017;35(4):439–445. doi: 10.1016/j.det.2017.06.004.
66. Mikailov A., Blechman A. Gigapixel photography for skin cancer surveillance: a novel alternative to total-body photography. *Cutis*. 2013;92(5):241–213.
67. Salerni G., Carrera C., Lovatto L., Puig-Butille J.A., Badenas C., Plana E. et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *JAAD*. 2012;67(1):e17–27. doi: 10.1016/j.jaad.2011.04.008.
68. Dengel L.T., Petroni G.R., Judge J., Chen D., Acton S.T., Schroen A.T. et al. Total body photography for skin cancer screening. *Int Dermatol*. 2015;54(11):1250–124. doi: 10.1111/ijd.12593.
69. de Menezes M., Rosati R., Ferrario V.F., Sforza C. Accuracy and reproducibility of a 3-dimensional stereophotogrammetric imaging system. *J Oral Maxillofac Surgery*. 2010;68(9):2129–2135. doi: 10.1016/j.joms.2009.09.036.
70. Heike C.L., Upson K., Stuhaug E., Weinberg S.M. 3D digital stereophotogrammetry: a practical guide to facial image acquisition. *Head Face Med*. 2010;6:18. doi: 10.1186/1746-160X-6-18.
71. March J., Hand M., Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *JAAD*. 2015;72(6):929–941;quiz 41-2. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138.
72. Hibler B.P., Qi Q., Rossi A.M. Current state of imaging in dermatology. *Sem Cutan Med Sur*. 2016;35(1):2–8. doi: 10.12788/j.sder.2016.00 1.
73. Pehamberger H., Steiner A., Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *JAAD*. 1987;17(4):571–583. doi: 10.1016/S0190-9622(87)70239-4.
74. Maley A., Rhodes A.R. Cutaneous melanoma: preoperative tumor diameter in a general dermatology outpatient setting. *Dermatologic Surgery*. 2014;40(4):446–454. doi: 10.1111/dsu.12454.
75. Blum A., Kreusch J., Stolz W., Haenssle H., Braun R., Hofmann-Wellenhof R. et al. Dermoscopy for malignant and benign skin tumors: Indication and standardized terminology. *Der Hautarzt*. 2017;68(8):653–673. (In German) doi: 10.1007/s00105-017-4013-5.
76. Stolz W., Cognetta A.B., Pillet L., Abmayer W., Holzel D. et al. ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol*. 1994;4(7):521–527.
77. Blum A., Rassner G., Garbe C. Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *JAAD*. 2003;48(5):672–678. doi: 10.1067/mjd.2003.282.
78. Argenziano G., Cerroni L., Zalaudek I., Staibano S., Hofmann-Wellenhof R., Arpaia N. et al. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. *JAAD*. 2012;67(1):54–59. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.019.
79. Kittler H., Seltenheim M., Dawid M., Pehamberger H., Wolff K., Binder M. Morphologic changes of pigmented skin lesions: a useful extension of the ABCD rule for dermatoscopy. *JAAD*. 1999;40(4):558–562. doi: 10.1016/S0190-9622(99)70437-8.
80. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P., De Giorgi V., Sammarco E., Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol*. 1998;134(12):1563–1570. doi: 10.1001/archderm.134.12.1563.
81. Argenziano G., Catricala C., Ardigo M., Buccini P., De Simone P., Eibenschutz L. et al. Seven-point checklist of dermoscopy revisited. *Br J Dermatol*. 2011;164(4):785–790. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10194.x.
82. Stanganelli I., Longo C., Mazzoni L., Magi S., Medri M., Lanzanova G. et al. Integration of reflectance confocal microscopy in sequential dermoscopy follow-up improves melanoma detection accuracy. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):365–371. doi: 10.1111/bjd.13373.
83. Soyer H.P., Argenziano G., Zalaudek I., Corona R., Sera F., Talamini R. et al. Three-point checklist of dermoscopy. A new screening method for early detection of melanoma. *Dermatology*. 2004;208(1):27–31. doi: 10.1159/000075042.
84. di Meo N., Stinco G., Bonin S., Gatti A., Trevisini S., Damiani G. et al. CASH algorithm versus 3-point checklist and its modified version in evaluation of melanocytic pigmented skin lesions: The 4-point checklist. *J Dermatol*. 2016;43(6):682–685. doi: 10.1111/1346-8138.13201.
85. Kenet R.O., Fitzpatrick T.B. Reducing mortality and morbidity of cutaneous melanoma: a six year plan. B). Identifying high and low risk pigmented lesions using epiluminescence microscopy. *J Dermatol*. 1994;21(11):881–884. doi: 10.1111/j.1346-8138.1994.tb03306.x.
86. Ascierto P.A., Satriano R.A., Palmieri G., Parasole R., Bosco L., Castello G. Epiluminescence microscopy as a useful approach in the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Melanoma Res*. 1998;8(6):529–537. doi: 10.1097/00008390-199812000-00008.
87. Ascierto P.A., Palmieri G., Botti G., Satriano R.A., Stanganelli I., Bono R. et al. Early diagnosis of malignant melanoma: Proposal of a working formulation for the management of cutaneous pigmented lesions from the Melanoma Cooperative Group. *Int J Oncol*. 2003;22(6):1209–1215. Available at: https://www.researchgate.net/publication/10767067_Early_diagnosis_of_malignant_melanoma_Proposal_of_a_working_formulation_for_the_management_of_cutaneous_pigmented_lesions_from_the_Melanoma_Cooperative_Group.
88. Ascierto P.A., Palla M., Ayala F., De Michele I., Caraco C., Daponte A. et al. The role of spectrophotometry in the diagnosis of melanoma. *BMC Dermatology*. 2010;10:5. doi: 10.1186/1471-5945-10-5.
89. Menzies S.W., Ingvar C., Crotty K.A., McCarthy W.H. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol*. 1996;132(10):1178–1182.
90. Dal Pozzo V., Benelli C., Roscetti E. The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma. *Eur J Dermatol*. 1999;9(4):303–308. Avaialable at: https://www.jle.com/en/revues/ejd/e-docs/the_seven_features_for_melanoma_a_new_dermoscopic_algorithm_for_the_diagnosis_of_malignant_melanma_100088/article.phtml.
91. Rosendahl C., Tschandl P., Cameron A., Kittler H. Diagnostic accuracy of dermatoscopy for melanocytic and nonmelanocytic pigmented lesions. *JAAD*. 2011;64(6):1068–1073. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.039.
92. Dolianitis C., Kelly J., Wolfe R., Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2005;141(8):1008–1014. doi: 10.1001/archderm.141.8.1008.
93. Henning J.S., Dusza S.W., Wang S.Q., Marghoob A.A., Rabinovitz H.S., Polsky D. et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *JAAD*. 2007;56(1):45–52. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.003.
94. Henning J.S., Stein J.A., Yeung J., Dusza S.W., Marghoob A.A., Rabinovitz H.S. et al. CASH algorithm for dermoscopy revisited. *Arch Dermatol*. 2008;144(4):554–555. doi: 10.1001/archderm.144.4.554.
95. Dinnes J., Chuchu N., Ferrante di Ruffano L., Matin R.N., Thomson D.R., Wong K.Y. et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD011902. doi: 10.1002/14651858.CD011902.pub2.
96. Yelamos O., Braun R.P., Liopyris K., Wolner Z.J., Kerl K., Gerami P. Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers. *JAAD*. 2019;80(2):365–377. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.072.
97. Stanganelli I., Serafini M., Bucch L. A cancer-registry-assisted evaluation of the accuracy of digital epiluminescence microscopy associated with clinical examination of pigmented skin lesions. *Dermatology*. 2000;200(1):11–16. doi: 10.1159/000018308.
98. Lallas A., Longo C., Manfredini M., Benati E., Babino G., Chinazzo C. et al. Accuracy of Dermoscopic Criteria for the Diagnosis of Melanoma In Situ. *JAMA Dermatol*. 2018;154(4):414–419. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.6447.
99. Papageorgiou V., Apalla Z., Sotiriou E., Papageorgiou C., Lazaridou E., Vakirlis S. et al. The limitations of dermoscopy: false-positive and false-negative tumours. *JEADV*. 2018;32(6):879–888. doi: 10.1111/jdv.14782.
100. Guida S., Pellacani G., Cesinaro A.M., Moscarella E., Argenziano G., Farnetani F. Spitz naevi and melanomas with similar dermoscopic patterns: can confocal microscopy differentiate? *Br J Dermatol*. 2016;174(3):610–616. doi: 10.1111/bjd.14286.
101. Miteva M., Lazova R. Spitz nevus and atypical spitzoid neoplasm. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2010;29(3):165–173. doi: 10.1016/j.sder.2010.06.003.
102. Weber P., Tschandl P., Sinz C., Kittler H. Dermatoscopy of Neoplastic Skin Lesions: Recent Advances, Updates, and Revisions. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(11):56. doi: 10.1007/s11864-018-0573-6.
103. Hosking A.M., Coakley B.J., Chang D., Talebi-Liasi F., Lish S., Lee S.W. et al. Hyperspectral imaging in automated digital dermoscopy screening for melanoma. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2019;51(3):214–222. doi: 10.1002/lsm.23055.
104. Dellatorre G., Gadens G.A. Wide area digital dermoscopy. *JAAD*. 2019;80(6):e153. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.019.
105. Salerni G., Teran T., Puig S., Malvehy J., Zalaudek I., Argenziano G., Kittler H. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(7):805–814. doi: 10.1111/jdv.12032.
106. Hall P.N., Hunter J.E., Walter F.M., Norris P. Use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma. *Br J Dermatol*. 2008;158(2):420–421; author reply 3-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08324.x.

107. Winkelmann R.R., Yoo J., Tucker N., White R., Rigel D.S. Assessment of a Diagnostic Predictive Probability Model Provided by a Multispectral Digital Skin Lesion Analysis Device for Melanoma and Other High-risk Pigmented Lesions and its Impact on Biopsy Decisions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(12):16–18. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285445/
108. Shrivastava V., Bailin P., Elliott J., Bacnik E., Gastman B., Bergfeld W. et al. Histopathologic correlation of high-risk MelaFind(TM) lesions: a 3-year experience from a high-risk pigmented lesion clinic. *Int J Dermatol*. 2019;58(5):569–576. doi: 10.1111/ijd.14336.
109. Fink C., Jaeger C., Jaeger K., Haenssle H.A. Diagnoseleistung Des MelaFind-Geräts Im Klinischen Alltag. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(4):414–420. doi: 10.1111/ddg.13220_g.
110. Cukras A.R. On the comparison of diagnosis and management of melanoma between dermatologists and MelaFind. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):622–623. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.3405.
111. Wang W., Zhao J., Short M., Zeng H. Real-time in vivo cancer diagnosis using Raman spectroscopy. *Journal of Biophotonics*. 2014;8(7):527–545. doi: 10.1002/jbio.201400026.
112. Zhao J., Lui H., Kalia S., Zeng H. Real-time Raman spectroscopy for automatic in vivo skin cancer detection: an independent validation. *Anal Bioanal Chem*. 2015;407(27):8373–8379. doi: 10.1007/s00216-015-8914-9.
113. Kourkoumelis N., Balatsoukas I., Moulia V., Elka A., Gaitanis G., Bassukas I.D. Advances in the in Vivo Raman Spectroscopy of Malignant Skin Tumors Using Portable Instrumentation. *Int J Mol Sci*. 2015;16(7):14554–14570. doi: 10.3390/ijms160714554.
114. Welzel J., Lankenau E., Birngruber R., Engelhardt R. Optical coherence tomography of the human skin. *JAAD*. 1997;37(6):958–963. doi: 10.1016/S0190-9622(97)70072-0.
115. Hussain A.A., Themstrup L., Jemec G.B. Optical coherence tomography in the diagnosis of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(1):1–10. doi: 10.1007/s00403-014-1498-y.
116. Olsen J., Themstrup L., Jemec G.B. Optical coherence tomography in dermatology. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: Organo Ufficiale. Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. 2015;150(5):603–615.
117. Que S.K.T. Research Techniques Made Simple: Noninvasive Imaging Technologies for the Delineation of Basal Cell Carcinomas. *J Invest Dermatol*. 2016;136(4):e33–e38. doi: 10.1016/j.jid.2016.02.012.
118. Alawi S.A., Kuck M., Wahrlich C., Batz S., McKenzie G., Fluhr J.W. et al. Optical coherence tomography for presurgical margin assessment of nonmelanoma skin cancer – a practical approach. *Exp Dermatol*. 2013;22(8):547–551. doi: 10.1111/exd.12196.
119. Boone M., Jemec G.B., Del Marmol V. High-definition optical coherence tomography enables visualization of individual cells in healthy skin: comparison to reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol*. 2012;21(10):740–744. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01569.x.
120. de Giorgi V., Stante M., Massi D., Mavilia L., Cappugi P., Carli P. Possible histopathologic correlates of dermoscopic features in pigmented melanocytic lesions identified by means of optical coherence tomography. *Exp Dermatol*. 2005;14(1):56–59. doi: 10.1111/j.0906-6705.2005.00229.x.
121. Alex A., Weingast J., Weinigel M., Kellner-Hofer M., Nemecek R., Binder M. et al. Three-dimensional multiphoton/optical coherence tomography for diagnostic applications in dermatology. *J Biophotonics*. 2013;6(4):352–362. doi: 10.1002/jbio.201200085.
122. Jalilian E., Xu Q., Horton L., Fotouhi A., Reddy S., Manwar R. et al. Contrast-enhanced optical coherence tomography for melanoma detection: An in vitro study. *J Biophotonics*. 2020;13(5):e201960097. doi: 10.1002/jbio.201960097.
123. Que S.K., Fraga-Braghiroli N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy. *JAAD*. 2015;73(2):276–284. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.047.
124. Hibler B.P., Yelamos O., Cordova M., Sierra H., Rajadhyaksha M., Nehal K.S., Rossi A.M. Handheld reflectance confocal microscopy to aid in the management of complex facial lentigo maligna. *Cutis*. 2017;99(5):346–352. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5569302/
125. Kumagai K., Koike H., Nagaoka R., Sakai S., Kobayashi K., Saijo Y. High-resolution ultrasound imaging of human skin in vivo by using three-dimensional ultrasound microscopy. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2012;38(10):1833–1838. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.05.012.
126. Dalimier E., Salomon D. Full-field optical coherence tomography: a new technology for 3D high-resolution skin imaging. *Dermatology*. 2012;224(1):84–92. doi: 10.1159/000337423.
127. Stefanowska J., Zakowiecki D., Cal K. Magnetic resonance imaging of the skin. *JJEADV*. 2010;24(8):875–880. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03588.x.
128. Dinnes J., Deeks J.J., Chuchu N., Saleh D., Bayliss S.E., Takwoingi Y. et al. Reflectance confocal microscopy for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):Cd013191. doi: 10.1002/14651858.CD013191.
129. Agozzino M., Ferrari A., Cota C., Franceschini C., Buccini P., Eibenshutz L., Ardigo M. Reflectance confocal microscopy analysis of equivocal melanocytic lesions with severe regression. *Skin Res Technol*. 2018;24(1):9–15. doi: 10.1111/srt.12382.
130. Scope A., Benvenuto-Andrade C., Agero A.L., Malvehy J., Puig S., Rajadhyaksha M. et al. In vivo reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. *JAAD*. 2007;57(4):644–658. doi: 10.1016/j.jaad.2007.05.044.
131. Gadjiko M., Rossi A.M. Ex vivo confocal microscopy: a diagnostic tool for skin malignancies. *Cutis*. 2017;100(2):81–83. Available at: https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/Document/August-2017/CT100002081.PDF.
132. Chi C.C. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy for early diagnosis of amelanotic/hypomelanotic melanoma: still a long way to go? *Br J Dermatol*. 2020. doi: 10.1111/bjd.18893.
133. Pellacani G., Pepe P., Casari A., Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):1044–1051. doi: 10.1111/bjd.13148.
134. Konig K. Clinical multiphoton tomography. *J Biophotonics*. 2008;1(1):13–23. doi: 10.1002/jbio.200710022.
135. Fink C., Haenssle H.A. Strategies for the noninvasive diagnosis of melanoma. *Hautarzt*. 2016;67(7):519–528. (In German) doi: 10.1007/s00105-016-3796-0.
136. Fink C., Haenssle H.A. Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol*. 2016;23(3):261–271. doi: 10.1111/srt.12350.
137. Konig K. Review: Clinical in vivo multiphoton FLIM tomography. *Methods and Applications in Fluorescence*. 2020;8(3):034002. doi: 10.1088/2050-6120/ab8808.
138. Dimitrow E., Riemann I., Ehlers A., Koehler M.J., Norgauer J., Elsner P. et al. Spectral fluorescence lifetime detection and selective melanin imaging by multiphoton laser tomography for melanoma diagnosis. *Exp Dermatol*. 2009;18(6):509–515. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00815.x.
139. Konig K., Speicher M., Buckle R., Reckfort J., McKenzie G., Welzel J. et al. Clinical optical coherence tomography combined with multiphoton tomography of patients with skin diseases. *J Biophotonics*. 2009;2(6-7):389–397. doi: 10.1002/jbio.200910013.
140. Graf B.W., Boppart S.A. Multimodal In Vivo Skin Imaging with Integrated Optical Coherence and Multiphoton Microscopy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2012;18(4):1280–1286. doi: 10.1109/JSTQE.2011.2166377.
141. Klemp M., Meinke M.C., Weinigel M., Rowert-Huber H.J., Konig K., Ulrich M. et al. Comparison of morphologic criteria for actinic keratosis and squamous cell carcinoma using in vivo multiphoton tomography. *Exp Dermatol*. 2016;25(3):218–222. doi: 10.1111/exd.12912.
142. Cameron M.C., Lee E., Hibler B.P., Giordano C.N., Barker C.A., Mori S. et al. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *JAAD*. 2019;80(2):321–339. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.083.
143. Ulrich M., Klemp M., Darvin M.E., Konig K., Lademann J., Meinke M.C. In vivo detection of basal cell carcinoma: comparison of a reflectance confocal microscope and a multiphoton tomograph. *J Biomed Optics*. 2013;18(6):61229. doi: 10.1117/1.JBO.18.6.061229.
144. Patalay R., Talbot C., Alexandrov Y., Lenz M.O., Kumar S., Warren S. et al. Multiphoton multispectral fluorescence lifetime tomography for the evaluation of basal cell carcinomas. *PloS One*. 2012;7(9):e43460. doi: 10.1371/journal.pone.0043460.
145. Manfredini M., Arginelli F., Dunsby C., French P., Talbot C., Konig K. et al. High-resolution imaging of basal cell carcinoma: a comparison between multiphoton microscopy with fluorescence lifetime imaging and reflectance confocal microscopy. *Skin Res Technol*. 2013;19(1):e433–443. doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00661.x.
146. Seidenari S., Arginelli F., Dunsby C., French P., Konig K., Magnoni C. et al. Multiphoton laser tomography and fluorescence lifetime imaging of basal cell carcinoma: morphologic features for non-invasive diagnostics. *Exp Dermatol*. 2012;21(11):831–836. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01554.x.
147. Seidenari S., Arginelli F., Bassoli S., Cautela J., Cesinaro A.M., Guanti M. et al. Diagnosis of BCC by multiphoton laser tomography. *Skin Res Technol*. 2013;19(1):e297–304. doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00643.x.
148. Balu M., Zachary C.B., Harris R.M., Krasieva T.B., König K., Tromberg B.J., Kelly K.M. In Vivo Multiphoton Microscopy of Basal Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1068–1074. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0453.
149. Koehler M.J., Preller A., Elsner P., König K., Hipler U.C., Kaatz M. Non-invasive evaluation of dermal elastosis by in vivo multiphoton tomography with autofluorescence lifetime measurements. *Exp Dermatol*. 2012;21(1):48–51. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01405.x.
150. Schneider S.L., Kohli I., Hamzavi I.H., Council M.L., Rossi A.M., Ozog D.M. Emerging imaging technologies in dermatology: Part II: Applications and limitations. *JAAD*. 2019;80(4):1121–1131. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.043.
151. Sciolla B., Cowell L., Dambry T., Guibert B., Delachartre P. Segmentation of Skin Tumors in High-Frequency 3-D Ultrasound Images. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2017;43(1):227–238. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.08.029.
152. Barcaui Ede O., Carvalho A.C., Lopes F.P., Pineiro-Maceira J., Barcaui C.B. High frequency ultrasound with color Doppler in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2016;91(3):262–273. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164446.
153. Bhatt K.D., Tambe S.A., Jerajani H.R., Dhurat R.S. Utility of high-frequency ultrasonography in the diagnosis of benign and malignant skin tumors. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(2):162–182. doi: 10.4103/0378-6323.191136.

154. Wortsman X. Ultrasound in dermatology: why, how, and when? *Semin Ultrasound CT MR*. 2013;34(3):177–195. doi: 10.1053/j.sult.2012.10.001.
155. Hernandez-Ibanez C., Blazquez-Sanchez N., Aguilar-Bernier M., Funez-Liebana R., Rivas-Ruiz F., de Troya-Martin M. Usefulness of High-Frequency Ultrasound in the Classification of Histologic Subtypes of Primary Basal Cell Carcinoma. *Actas Dermo-sifiliogr*. 2017;108(1):42–51. doi: 10.1016/j.ad.2016.08.002.
156. Nassiri-Kashani M., Sadr B., Fanian F., Kamyab K., Noormohammadpour P., Shahshahani M.M. et al. Pre-operative assessment of basal cell carcinoma dimensions using high frequency ultrasonography and its correlation with histopathology. *Skin Res Technol*. 2013;19(1):e132–138. doi: 10.1111/j.1600-0846.2012.00619.x.
157. Marmur E.S., Berkowitz E.Z., Fuchs B.S., Singer G.K., Yoo J.Y. Use of high-frequency, high-resolution ultrasound before Mohs surgery. *Dermatol Surg*. 2010;36(6):841–847. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01558.x.
158. Green P.S., Arditi M. Ultrasonic reflex transmission imaging. *Ultrasonic Imaging*. 1985;7(3):201–214. doi: 10.1177/016173468500700301.
159. Morimoto T., Kimura S., Konishi Y., Komaki K., Uyama T., Monden Y. et al. A study of the electrical bio-impedance of tumors. *Journal of Investigative Surgery*. 1993;6(1):25–32. doi: 10.3109/08941939309141189.
160. Piperno G., Frei E.H., Moshitzky M. Breast cancer screening by impedance measurements. *Front Med Biol Eng*. 1990;2(2):111–117.
161. Glickman Y.A., Filo O., David M., Yayon A., Topaz M., Zamir B. et al. Electrical impedance scanning: a new approach to skin cancer diagnosis. *Skin Research and Technology*. 2003;9(3):262–268. doi: 10.1034/j.1600-0846.2003.00022.x.
162. Han F., Shi G., Liang C., Wang L., Li K. A simple and efficient method for breast cancer diagnosis based on infrared thermal imaging. *Cell Biochem Biophys*. 2015;71(1):491–498. doi: 10.1007/s12013-014-0229-5.
163. John H.E., Niumsawatt V., Rozen W.M., Whitaker I.S. Clinical applications of dynamic infrared thermography in plastic surgery: a systematic review. *Gland Surg*. 2016;5(2):122–132. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.11.07.
164. Godoy S.E., Hayat M.M., Ramirez D.A., Myers S.A., Padilla R.S., Krishna S. Detection theory for accurate and non-invasive skin cancer diagnosis using dynamic thermal imaging. *Biomedical Optics Express*. 2017;8(4):2301–2323. doi: 10.1364/BOE.8.002301.
165. Herman C. The role of dynamic infrared imaging in melanoma diagnosis. *Expert Review of Dermatology*. 2013;8(2):177–184. doi: 10.1586/edm.13.15.
166. Magalhaes C., Vardasca R., Mendes J. Recent use of medical infrared thermography in skin neoplasms. *Skin Research and Technology*. 2018;24(4):587–591. doi: 10.1111/srt.12469.
167. Wachsman W., Morhenn V., Palmer T., Walls L., Hata T., Zalla J. et al. Noninvasive genomic detection of melanoma. *Br J Dermatol*. 2011;164(4):797–806. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10239.x.
168. Ferris L.K., Rigel D.S., Siegel D.M., Skelsey M.K., Peck G.L., Hren C. et al. Impact on clinical practice of a non-invasive gene expression melanoma rule-out test: 12-month follow-up of negative test results and utility data from a large US registry study. *Dermatol Online J*. 2019;25(5). Available at: https://dermtech.com/wp-content/uploads/DOJ201912moFerris.pdf.
169. Yao Z., Allen T., Oakley M., Samons C., Garrison D., Jansen B. Analytical Characteristics of a Noninvasive Gene Expression Assay for Pigmented Skin Lesions. *Assay Drug Dev Technol*. 2016;14(6):355–363. doi: 10.1089/adt.2016.724.
170. Ferris L.K., Gerami P., Skelsey M.K., Peck G., Hren C., Gorman C. et al. Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions. *Melanoma Res*. 2018;28(5):478–482. doi: 10.1097/CMR.0000000000000478.
171. Rivers J.K., Copley M.R., Svoboda R., Rigel D.S. Non-Invasive Gene Expression Testing to Rule Out Melanoma. *Skin Therapy Lett*. 2018;23(5):1–4.

***Информация об авторах:***

**Гаранина Оксана Евгеньевна,** к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; научный сотрудник, врач-онколог отделения реконструктивной и пластической хирургии Университетской клиники; ORCID: 0000-0002-7326-7553; Researcher ID: P-8082-2017; РИНЦ: SPIN: 6758-5913, Author ID: 595215; e-mail: oksanachekalkina@yandex.ru

**Самойленко Игорь Вячеславович,** к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии, 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: 0000-0001-7150-5071; Researcher ID: AAQ-2321-2020; РИНЦ: SPIN: 3691-8923, Author ID: 520864; e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

**Шливко Ирена Леонидовна,** д.м.н., заведующая кафедрой кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0001-7253-7091; Researcher ID: P-8690-2017; РИНЦ: SPIN: 8301-4815, Author ID: 595212; e-mail: irshlivko@gmail.com

**Клеменова Ирина Александровна,** д.м.н., профессор, первый проректор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID: 0000-0003-1042-8425; Researcher ID: R-7945-2017; РИНЦ: SPIN: 8119-2480, Author ID: 343557; e-mail: iklemenova@mail.ru

**Незнахина Мария Сергеевна,** к.м.н., ассистент кафедры кожных и венерических болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0002-9034-5437; e-mail: fm557@yandex.ru

**Демидов Лев Вадимович,** д.м.н., профессор, заведующий отделением онкодерматологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0002-8562-6082; РИНЦ: SPIN: 5362-6386, Author ID: 173317; e-mail: demdiov.lev@gmail.com

***Information about the authors:***

**Oxana E. Garanina,** Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, Researcher, Oncologist of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery of the University Hospital; Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0002-7326-7553; Researcher ID: P-8082-2017; e-mail: oksanachekalkina@yandex.ru

**Igor V. Samoylenko,** Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncodermatology Department, 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; ORCID: 0000-0001-7150-5071; Researcher ID: AAQ-2321-2020; e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

**Irena L. Shlivko,** Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Skin and Venereal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0001-7253-7091; Researcher ID: P-8690-2017; e-mail: irshlivko@gmail.com

**Irina A. Klemenova,** Dr. of Sci. (Med), Professor, first vice-rector, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0003-1042-8425; Researcher ID: R-7945-2017; e-mail: iklemenova@mail.ru

**Maria S. Neznakhina,** Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Skin and Venereal Disease, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia; ORCID: 0000-0002-9034-5437; e-mail: fm557@yandex.ru

**Lev V. Demidov,** Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Oncodermatology, 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; ORCID: 0000-0002-8562-6082; e-mail: demdiov.lev@gmail.com

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-121-126

Обзорная статья / Review article

# Молекулярно-направленная терапия диссеминированного рака шейки матки: настоящее и будущее

**А.А. Румянцев,** ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

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

**Резюме**

Рак шейки матки (РШМ) – один из лидеров по смертности от онкогинекологических заболеваний. Заболеваемость и смертность от него в последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне. В течение длительного времени единственным вариантом лечения распространенного и/или рецидивирующего РШМ была цитотоксическая химиотерапия, но ее результаты оставались крайне неудовлетворительными, а показатель 5-летней общей выживаемости больных составлял около 12%. Данная статья посвящена обзору современных возможностей таргетной и иммунотерапии метастатического и/или рецидивирующего РШМ. С учетом исторической ретроспективы рассмотрены данные последних исследований эффективности применения антиангиогенной терапии: проведен подробный анализ результатов исследования III фазы GOG-240, рассмотрены ключевые эффекты использования бевацизумаба в качестве первоначальной опции терапии РШМ. Изучены данные современной литературы в области иммунотерапии с использованием ингибиторов сигнального пути PD-1/PD-L1 при метастатическом РШМ. Установлено, что у значительного количества пациенток (34–95%) наблюдается повышенная экспрессия PD-L1 в опухолевой ткани, а у 3–6% больных выявляется высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI) в опухоли, что открывает возможности для проведения иммунотерапии при данном заболевании. Проведен обзор проводимых в настоящее время клинических исследований, посвященных применению таргетной и иммунотерапии диссеминированного РШМ, оценены перспективы изменения «ландшафта» лечения этого заболевания. Приведен клинический случай и на его примере рассмотрены возможности современной таргетной и иммунотерапии метастатического РШМ, которые позволили обеспечить длительную выживаемость больной с исходно неблагоприятным прогнозом.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, бевацизумаб, антиангиогенная терапия, таргетная терапия, критерии Moore, иммунотерапия, MSI, PD-L1, пролголимаб, пембролизумаб

**Для цитирования:** Румянцев А.А. Молекулярно-направленная терапия диссеминированного рака шейки матки: настоящее и будущее. *Медицинский совет*. 2020;(9):121–126. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-121-126.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Molecular-guided therapy for disseminated cervical cancer: present and future

**Alexey A. Rumyantsev,** ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

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

**Abstract**

Cervical cancer is recognized as one of the leaders in mortality from gynecological oncological diseases. The incidence and mortality from cervical cancer over the past 10 years remained at a consistently high level. For a long time, the only treatment option for metastatic and/or recurrent cervical cancer was cytotoxic chemotherapy, but its results remained extremely unsatisfactory: the 5-year overall survival rate was about 12%. This article is devoted to a review of the current possibilities of targeted and immunotherapy of metastatic and/or recurrent cervical cancer. We reviewed the most recent studies in the field of the effectiveness of antiangiogenic therapy including a critical and detailed analysis of the results of the GOG-240 phase III study. The data of modern literature in the field of immunotherapy using PD-1 / PD-L1 signaling pathway inhibitors in metastatic cervical cancer has been studied. It was found that a significant number of patients (34-95%) showed increased expression of PD-L1 in the tumor tissue, and 3-6% of patients showed a high level of microsatellite instability (MSI) in the tumor, which reveals the possibility of immunotherapy for this disease. We also conducted a review of ongoing clinical studies on the use of targeted and immunotherapy of advanced cervical cancer and the prospects for changing the "landscape" of treatment for this disease were assessed. On the example of a clinical case of treatment of a real patient, the possibilities of modern targeted and immunotherapy of metastatic cancer of the cervix uteri were analyzed, which gave a possibility to ensure long-term survival for the patient with an initially poor prognosis.

**Keywords:** cervical cancer, bevacizumab, antiangiogenic therapy, targeted therapy, Moore criteria, immunotherapy, MSI, PD-L1, prolgolimab, pembrolizumab

**For citation:** Rumyantsev A.A. Molecular-guided therapy for disseminated cervical cancer: present and future. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):121–126. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-121-126.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.



© Румянцев А.А., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

По данным статистики, в России в 2018 г. рак шейки матки (РШМ) был диагностирован у 17 766 пациенток, данное злокачественное новообразование занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в России. В том же году 6392 женщины умерли от РШМ. Заболеваемость и смертность в последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне (+2,84%) [1]. Несмотря на то, что РШМ относится к опухолям, для которых разработаны высокоэффективные программы ранней диагностики (скрининга) и профилактики, более чем у 30% пациенток данное заболевание диагностируется на III–IV стадии [2].

В течение долгого времени единственной доступной опцией для лечения диссеминированного РШМ была цитотоксическая химиотерапия, однако результаты ее применения у этой категории пациенток оставались крайне неудовлетворительными: анализ базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) показал, что в 2010–2015 гг. показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) при IV стадии РШМ составлял всего 12% [3]. Все это указывает на критическую необходимость разработки новых – более эффективных и доступных – методов лечения пациенток с распространенным РШМ. Только в 2014 г. в лечении данного злокачественного новообразования стали происходить позитивные изменения: одобрение FDA (Food and Drug Administration) получил бевацизумаб, который стал первым таргетным препаратом, продемонстрировавшим эффективность в лечении РШМ [4].

Данная статья посвящена обзору современных возможностей терапии диссеминированного РШМ и оценке их вклада в увеличение продолжительности жизни пациенток. На примере клинического случая показано успешное последовательное применение комбинированного лечения и таргетной терапии у пациентки с диссеминированным плоскоклеточным РШМ.

## СТАНДАРТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Наиболее эффективным препаратом и основой лечения метастатического РШМ считается цисплатин [5]. В 2004 г. были опубликованы результаты исследования III фазы (n = 280), посвященного изучению эффективности добавления паклитаксела к цисплатину при метастатическом плоскоклеточном РШМ. Пациентки рандомизировались в группы монотерапии цисплатином 50 мг/м$^2$ и цисплатином 50 мг/м$^2$ в сочетании с паклитакселом 135 мг/м$^2$, все препараты вводились в первый день цикла, интервалы между курсами составляли 21 день, всего проводилось до 6 курсов лечения. По результатам исследования показатель ЧОО составил 19% в группе цисплатина по сравнению с 36% в группе паклитаксела/цисплатина (p = 0,002), медиана ВБП составила 2,4 и 4,8 мес. (p < 0,001), а медиана ОВ – 8,8 и 9,7 мес. соответственно [6].

В другом исследовании III фазы, GOG-179 (n = 293), сравнивалась эффективность комбинации топотекана с цисплатином и монотерапии цисплатином в лечении метастатического РШМ. Включались больные с различными гистотипами опухоли. Пациентки рандомизировались в группу топотекана 0,75 мг/м$^2$, день 1–3 + цисплатин 50 мг/м$^2$, день 1 – курсы каждые 21 день или в группу цисплатина 50 мг/м$^2$, день 1 – каждые 21 день. Первоначальный дизайн исследования предполагал наличие группы химиотерапии по схеме MVAC, однако эта группа была закрыта после включения 63 пациенток и не включена в анализ. По результатам исследования в группах топотекана/цисплатина и топотекана показатель ЧОО составил 27% и 13% (p = 0,004), медиана ВБП – 4,6 и 2,9 мес. (p = 0,014), а медиана ОВ – 9,4 мес. и 6,5 мес. (p = 0,017) соответственно [7].

В 2009 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы, посвященного сравнению эффективности применения четырех различных комбинаций на основе цисплатина в лечении диссеминированного РШМ:

- паклитаксел 135 мг/м$^2$, день 1 + цисплатин 50 мг/м$^2$, день 1 – курсы каждые 21 день;
- винорелбин 30 мг/м$^2$, день 1, 8 + цисплатин 50 мг/м$^2$, день 1 – курсы каждые 21 день;
- гемцитабин 1000 мг/м$^2$, день 1, 8 + цисплатин 50 мг/м$^2$, день 1 – курсы каждые 21 день;
- топотекан 0,75 мг/м$^2$, день 1–3 + цисплатин 50 мг/м$^2$, день 1 – курсы каждые 21 день.

Всего в исследование было включено 513 пациенток, сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам исследования не было отмечено достоверных различий с точки зрения ОВ пациенток: в группе паклитаксела, винорелбина, гемцитабина и топотекана медиана ОВ составила 12,9 мес., 10,0 мес., 12,3 мес. и 10,3 мес. соответственно (p > 0,05 для всех сравнений). Показатель ЧОО составил 29,1, 25,9, 22,3 и 23,4% соответственно (p > 0,05 для всех сравнений). В то же время была отмечена тенденция к увеличению ВБП на фоне применения паклитаксела/цисплатина, медиана ВБП составила 5,8, 4,0, 4,7 и 4,6 мес. соответственно. Подтвержденная высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности паклитаксела в сочетании с цисплатином закрепили данный режим в качестве стандарта первой линии терапии РШМ [8]. Несколько позднее была продемонстрирована возможность замены цисплатина на карбоплатин, в первую очередь у пациенток, ранее получавших цисплатин на фоне проведенной химиолучевой терапии [9]. После этого в течение более чем 10 лет комбинация паклитаксела и цисплатина оставалась стандартом первой линии терапии метастатического РШМ – до начала изучения возможностей антиангиогенной терапии при данном заболевании[1].

## АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РШМ

Одной из особенностей РШМ является активное развитие сосудистой сети в опухоли. Помимо типичного механизма неоангиогенеза, характерного для всех опухолей с

[1] NCCN Clinical Practice Guidelines. Cervical Cancer. Version 1.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

формированием патологической сосудистой сети, у больных РШМ запускается каскад реакций, вызванный вирусом папилломы человека (ВПЧ) [10]. Доказано, что белки Е6 и Е7, продуцируемые опухолевыми клетками в связи с встраиванием ДНК вируса, запускают сложный каскадный процесс, приводящий к гиперэкспрессии эндотелиально-сосудистого фактора роста (VEGF), который является основным индуктором неоангиогенеза [11, 12]. Выраженность процессов неоангиогенеза имеет отрицательное прогностическое значение [13, 14]. Таким образом, изучение препаратов с блокадой факторов неоангиогенеза представлялось крайне перспективным направлением. Наиболее изученным антиангиогенным агентом, применяемым при лечении РШМ, является бевацизумаб – рекомбинантное гуманизированное антитело к VEGF-A.

В 2009 г. в Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты исследования II фазы, посвященного изучению эффективности монотерапии бевацизумабом в дозе 15 мг/кг у пациенток с рецидивирующим РШМ. Включались пациентки с плоскоклеточным гистологическим подтипом заболевания, общим статусом по шкале EOCG ⩽2 баллов. Участие пациенток с аденокарциномой шейки матки и другими гистотипами заболевания не допускалось. Терапия бевацизумабом проводилась до прогрессирования заболевания или выявления непереносимой токсичности. Всего в исследование было включено 46 пациенток. Показатель ЧОО составил 10,9%, показатель 6-месячной ВБП – 23,9%. Результаты этой работы послужили дальнейшему изучению возможностей применения бевацизумаба для лечения РШМ [15].

В 2013 г. были впервые представлены результаты рандомизированного открытого исследования III фазы GOG-240, посвященного изучению эффективности добавления бевацизумаба к стандартной химиотерапии в первой линии лечения диссеминированного/рецидивирующего РШМ. Включались пациентки с различными гистологическими подтипами заболевания. Рандомизация осуществлялась в равном соотношении в следующие группы:

- паклитаксел 135–175 мг/м$^2$, день 1 + цисплатин 50 мг/м$^2$, день 1 + бевацизумаб 15 мг/кг, день 1 – курсы каждые 21 день;
- паклитаксел 135–175 мг/м$^2$, день 1 + цисплатин 50 мг/м$^2$, день 1 – курсы каждые 21 день;
- паклитаксел 175 мг/м$^2$, день 1 + топотекан 0,75 мг/м$^2$, день 1–3 + бевацизумаб 15 мг/кг, день 1 – курсы каждые 21 день;
- паклитаксел 175 мг/м$^2$, день 1 + топотекан 0,75 мг/м$^2$, день 1–3 – курсы каждые 21 день.

Во всех группах исследования терапия продолжалась до достижения полного эффекта, выявления прогрессирования заболевания или возникновения непереносимой токсичности. Всего в исследование было включено 452 пациентки. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам исследования было установлено, что добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения пациенток. Медиана ВБП составила 8,2 мес. в группе исследуемого препарата по сравнению с 6,0 мес. в группе только химиотерапии (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84; p = 0,0002). Медиана ОВ пациенток составила 16,8 мес. и 13,3 мес. соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,62–0,95; p = 0,007), что подчеркивает важность применения препарата в составе первоначальной терапии РШМ [16, 17].

Бевацизумаб продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности при лечении пациенток с диссеминированным РШМ. Было отмечено повышение риска развития артериальной гипертензии ⩾2 степени (25% в группе бевацизумаба по сравнению с 2% в группе только химиотерапии; p = 0,001), тромбоэмболических осложнений (8% и 1%; p = 0,001). Применение бевацизумаба сопровождалось повышением риска возникновения нейтропении 4-й степени (35% по сравнению с 26%; p = 0,04), однако это не оказало влияния на частоту развития фебрильной нейтропении (p = 1,00). Кроме того, на фоне применения бевацизумаба было отмечено достоверное повышение риска формирования фистул (6% и 1%; p = 0,002), но, как отмечают авторы исследования, последнее не приводило к необходимости экстренных хирургических вмешательств, развитию сепсиса или смерти. Все пациентки, у которых было отмечено формирование свищей, ранее получали лучевую терапию по поводу РШМ [16, 17].

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Несколько исследований было посвящено изучению частоты экспрессии PD-L1 при РШМ (*табл. 1*). Их результаты показали, что экспрессия PD-L1 отмечается у 34,4–95% пациенток с плоскоклеточным РШМ; разброс оценок, вероятно, обусловлен различными методиками тестирования и пороговыми уровнями для определения позитивности экспрессии указанного биомаркера. Тем не менее эти данные указывают на то, что экспрессия PD-L1 обнаруживается у значительного количества пациенток с РШМ, что позволяет широко использовать данный биомаркер для индивидуализации лекарственной терапии у данной категории больных.

Изучение роли антагонистов сигнального пути PD-1/PD-L1 при РШМ представляется особенно актуальным в

***Таблица 1.*** Частота встречаемости позитивной экспрессии PD-L1 при раке шейки матки
***Table 1.*** The occurrence frequency of positive expression of PD-L1 in cervical cancer

| Автор | N | Гистологический тип | PD-L1+* |
|---|---|---|---|
| Enwere et al., 2017 [18] | 120 | Плоскоклеточный, аденокарцинома | 87,9% |
| Mezache et al., 2015 [19] | 70 | Плоскоклеточный рак | 80% |
| Howitt et al., 2016 [20] | 24 | Плоскоклеточный рак | 95% |
| Reddy et al., 2016 [21] | 93 | Плоскоклеточный, аденокарцинома | 34,4% |
| Feng et al., 2018 [22] | 66 | Плоскоклеточный рак | 60,6% |
| Chung et al., 2019 [23] | 98 | Плоскоклеточный, аденокарцинома | 83,7% |

*Положительным считался уровень экспрессии PD-L1 ⩾ 1%.

связи с тем, что активация этого пути имеет большое прогностическое значение. В 2019 г. X. Gu et al. опубликовали результаты метаанализа (n = 783), который был посвящен изучению прогностической роли экспрессии PD-L1 в опухоли у пациенток с РШМ. Авторами было выявлено, что наличие этого биомаркера коррелирует с неблагоприятным прогнозом и ассоциировано с ухудшением ОВ пациенток (ОР 2,51; 95% ДИ 1,09–5,83; p = 0,031) [24]. В контексте имеющихся данных об эффективности антагонистов сигнального пути PD-1/PD-L1 можно ожидать, что их внедрение в клиническую практику позволит переломить данную неблагоприятную тенденцию.

Другим перспективным предиктивным биомаркером, определяющим эффективность назначения иммунотерапии, является микросателлитная нестабильность (microsatellity instability, MSI). В основе возникновения MSI лежат нарушения в процессах репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair system – MMR), которая отвечает за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, возникающих вследствие ошибок в процессе репликации ДНК. В работе системы репарации неспаренных оснований ДНК участвует ряд генов, 4 из которых (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2) критически важны для функционирования системы. Наличие дефицита в системе MMR (dMMR) или MSI приводит к появлению большого числа генетических альтераций и повышению мутационной нагрузки опухоли [25]. У достаточно большого количества пациенток с РШМ отмечается наличие dMMR/MSI в опухоли. Так Feng et al. сообщили об обнаружении MSI у 4 (6,1%) из 66 пациенток с плоскоклеточным РШМ [23]. Анализ данных TCGA (The Cancer Genome Atlas) показал наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности у 8 (2,6%) из 305 пациенток с аденокарциномой или плоскоклеточным РШМ [26].

Пациентки с высоким уровнем микросателлитной нестабильности или наличием экспрессии PD-L1 могут быть кандидатами для назначения иммунотерапии. В 2018 г. в Journal of Clinical Oncology были опубликованы результаты исследования KEYNOTE-158, посвященного изучению эффективности использования пембролизумаба, моноклонального антитела к PD-1, в лечении больных метастатическим РШМ. Было включено 89 пациенток; 77% пациенток ранее получили ≥1 линии системной терапии по поводу метастатического опухолевого процесса. Среди PD-L1+ пациенток (n = 82) показатель частоты объективного ответа составил 14,6% (95% ДИ 7,8–24,2%), при этом медиана длительности ответа достигнута не была, а у 79,5% пациенток ожидаемая продолжительность ответа на терапию составила ≥12 мес. [23].

Роль ингибиторов PD-1 при MSI+ опухолях была изучена в исследовании II фазы KEYNOTE-158 (n = 233), в него включались пациенты с различными солидными опухолями, у которых был выявлен высокий уровень микросателлитной нестабильности, в т. ч. в исследование было включено 6 (2,6%) пациенток с метастатическим РШМ. По результатам исследования показатель ЧОО составил 34,3%, а медиана ОВ пациенток – 23,5 мес. [27]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод о том, что всем пациенткам с метастатическим РШМ следует определять экспрессию PD-L1 и наличие MSI для выработки оптимальной тактики лечения.

## ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РШМ

Пациентка П., 1975 г. р. В июне 2013 г. выявлена аденокарцинома шейки матки. 23 июля 2013 г. выполнена расширенная экстирпация матки с транспозицией яичников. Гистологически – аденокарцинома умеренной степени злокачественности (grade 2) с муцинозной дифференцировкой. Установлена стадия pT1b1N0M0 (IB1), прорастание до средней трети эндоцервикса, отсутствие лимфоваскулярной инвазии. Дальнейшая адъювантная терапия не проводилась. Хирургическое лечение осложнилось развитием двухсторонних стриктур мочеточников, что потребовало выполнения их стентирования, которое было выполнено 10 октября 2013 г. В связи с рецидивирующими явлениями гидронефроза 13 апреля 2015 г. выполнено формирование уретероцистоанастомоза слева по поводу стриктуры левого мочеточника.

В июне 2017 г. выявлено прогрессирование заболевания, рецидив в культе влагалища. На мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о выполнении хирургического лечения. 25 июля 2017 г. выполнена лапаротомия, удаление рецидивной опухоли, резекция мочевого пузыря, реимплантация правого мочеточника. Оперативное вмешательство радикальное, без остаточной опухоли. Гистологически – муцинозная аденокарцинома эндоцервикального типа умеренной степени дифференцировки (grade 2). Пациентке было рекомендовано проведение 6 курсов химиотерапии 1-й линии по схеме паклитаксел 175 мг/м$^2$, день 1 + карбоплатин AUC6, день 1 – курсы каждые 21 день, химиотерапия проведена в период с 12 августа 2017 г. по 6 декабря 2017 г., переносимость – без особенностей, явлений дозолимитирующей токсичности не отмечено.

10 августа 2018 г. выявлено прогрессирование заболевания – метастатическое поражение бронхопульмональных лимфатических узлов, продолженный опухолевый рост в малом тазу. Общее состояние пациентки соответствовало ECOG 1. Рекомендовано проведение 2-й линии химиотерапии по схеме гемцитабин 1000 мг/м$^2$, день 1, 8 + цисплатин 75 мг/м$^2$, день 1 + бевацизумаб 15 мг/кг – курсы каждые 21 день. С 23 августа 2018 г. по 2 января 2019 г. проведено 6 курсов химиотерапии по указанной схеме, достигнута частичная регрессия опухолевого процесса. Со 2-го курса доза гемцитабина редуцирована до 800 мг/м$^2$, день 1, 8, в связи с явлениями нейтропении 3-й степени. С января по 3 июля 2019 г. пациентка получала поддерживающую терапию препаратом бевацизумаб в режиме 15 мг/кг в/в капельно каждые 21 день. На фоне проводимой поддерживающей терапии сохранялся достигнутый эффект лечения. Явлений дозолимитирующей токсичности зарегистрировано не было, отмечалась артериальная гипертензия 2-й степени, успешно купированная после назначения гипотензивной терапии.

10 июля 2019 г. при проведении очередного контрольного обследования выявлено прогрессирование заболевания, множественные метастазы в легких, продолженный опухолевый рост в малом тазу. Общее состояние пациентки соответствовало ECOG 1. Рекомендовано выполнение

молекулярно-генетического тестирования с целью определения наличия микросателлитной нестабильности и уровня экспрессии PD-L1. Обнаружены нормальные уровни экспрессии белков репарации ДНК (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), что с большой долей вероятности исключает наличие микросателлитной нестабильности. При этом выявлен высокий уровень экспрессии PD-L1, CPS (combined positive score) = 40, при пороговом уровне позитивности CPS > 1. Тактика лечения пациентки была обсуждена на консилиуме, с учетом выраженной экспрессии PD-L1 рекомендовано проведение иммунотерапии.

С 6 августа 2019 г. начата 3-я линия терапии пембролизумабом 200 мг 1 раз в 21 день. По 26 мая 2020 г. проведено 15 курсов терапии указанным препаратом. По данным ПЭТ-КТ от 21.04.2020, частичная регрессия опухолевого процесса в виде разрешения лимфаденопатии средостения, уменьшение размеров рецидивной опухоли в малом тазу до 10 мм со снижением уровня SUV до 3,73, метастатические очаги в легких в настоящее время размером до 4 мм. Таким образом, показатель ОВ пациентки с момента прогрессирования опухолевого процесса составляет 37 мес. Планируется продолжение терапии пембролизумабом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток с метастатическим/рецидивирующим РШМ прогноз, как правило, неблагоприятный. В соответствии с данными проведенных проспективных исследований на фоне стандартной химиотерапии медиана ОВ этой категории пациенток составляет 9,4–13,3 мес., что является крайне неудовлетворительным результатом – около половины пациенток погибает в течение первого года с момента выявления распространенного опухолевого процесса.

Тем не менее уже сегодня мы становимся свидетелями существенных позитивных изменений в лечении данного заболевания. Своевременное применение комбинированного лечения, внедрение современных препаратов для таргетной терапии позволяют значительно улучшить прогноз для многих пациенток, столкнувшихся с этим заболеванием. Описанный клинический случай показывает, что, несмотря на прогрессирующее течение РШМ, удалось достичь длительной выживаемости пациентки с сохранением высокого качества жизни – женщина работоспособна и практически не испытывает симптомов болезни на фоне лечения.

Внедрение антиангиогенной терапии в лечение диссеминированного РШМ можно расценивать как прорыв в лечении данного заболевания. Клиническую значимость увеличения ОВ, отмеченного у этой категории больных, трудно переоценить. Кроме того, результаты проведенного позднее подгруппового анализа и валидации критериев Moore показали, что добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии позволяет улучшить ОВ даже у пациенток промежуточного и высокого риска (*табл. 2*) [28]. Напомним, критерии Moore подразумевают стратификацию пациенток на различные прогностические группы в зависимости от наличия следующих факторов риска [29]:

- раса (негроидная vs остальные расы);
- общий статус по шкале GOG (1–2 vs 0);
- локализация рецидивной опухоли / метастазов (таз vs остальные зоны);
- ранее проведенная радиомодифицирующая терапия (да vs нет);
- прогрессирование в течение 1 года с момента постановки диагноза (да vs нет).

При наличии 0–1 фактора риска пациентка относится к группе низкого риска, 2–3 факторов – промежуточного риска, при 4–5 факторах – к группе высокого риска.

Клинические исследования, которые проходят в настоящее время, посвящены изучению возможности раннего назначения иммунотерапии, антиангиогенной терапии и химиотерапии при метастатическом РШМ. Ожидаются результаты исследования II фазы CAESURA (NCT03912402), в рамках которого сравнивалась эффективность применения моноклонального антитела к PD-1 пролголимаба (BCD-100), бевацизумаба и стандартной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином/цисплатином в 1-й линии терапии метастатического РШМ. Результаты этого исследования легли в основу дизайна рандомизированного исследования III фазы FERMATA (NCT03912415), которое проходит в настоящее время. В исследование запланировано включить 316 пациенток, рандомизация осуществляется в соотношении 1 : 1 в группу химиотерапии паклитакселом/карбоплатином ± бевацизумаб в сочетании с пролголимабом 3 мг/кг или соответствующим ему плацебо. Первичная конечная точка исследования – ОВ пациенток. В настоящее время также проходит ряд других крупных исследований III фазы, посвященных изучению новых режимов лечения метастатического РШМ:

GOG3030 – рандомизированное исследование III фазы, посвященное изучению эффективности добавления атезолизумаба к стандартной терапии паклитакселом, цисплатином и бевацизумабом. Планируется включение 404 пациенток (NCT03556839);

KEYNOTE-826 – рандомизированное исследование III фазы, посвященное изучению эффективности добавления пембролизумаба или плацебо к стандартной терапии паклитакселом, цисплатином/карбоплатином ± бевацизумаб. Планируется включение 600 пациенток (NCT03635567).

***Таблица 2.*** Валидация критериев Moore в исследовании GOG-240
***Table 2.*** Validation of Moore criteria in GOG-240 study

| | | Бевацизумаб + ХТ | Только ХТ | p |
|---|---|---|---|---|
| Низкий риск (n = 84) | Медиана ОВ | 22,9 мес. | 21,8 мес. | 0,75 |
| | Медиана ВБП | 10,9 мес. | 9,0 мес. | 0,29 |
| | ЧОО | 62,5% | 52,0% | 0,34 |
| Умеренный риск (n = 303) | Медиана ОВ | 17,9 мес. | 12,1 мес. | 0,02 |
| | Медиана ВБП | 7,9 мес. | 5,8 мес. | <0,001 |
| | ЧОО | 50,7% | 36,0% | <0,001 |
| Высокий риск (n = 65) | Медиана ОВ | 12,1 мес. | 6,3 мес. | 0,002 |
| | Медиана ВБП | 6,0 мес. | 3,0 мес. | 0,02 |
| | ЧОО | 22,9% | 13,0% | 0,31 |

ХТ – химиотерапия, ОВ – общая выживаемость, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ЧОО – частота объективного ответа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможности современной таргетной терапии при метастатическом РШМ позволяют существенно улучшить результаты лечения и обеспечить длительную выживаемость для части пациенток с этим диагнозом. Необходимо дальнейшее изучение оптимальной последовательности применения молекулярно-направленной терапии и внедрение ее достижений в повседневную клиническую практику.

Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020
Принята в печать / Accepted 10.06.2020

**Список литературы / References**


1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf.
   Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *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: https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2018.pdf.
   Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *State of cancer care for the population of Russia in 2018*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: https://oncology-association.ru/files/medstat/sostoyanie_2018.pdf.
3. Gardner A.B., Charo L.M., Mann A.K., Kapp D.S., Eskander R.N., Chan J.K. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(1):107–113. doi: 10.1007/s10585-019-10007-0.
4. Eskander R.N., Tewari K.S. Development of bevacizumab in advanced cervical cancer: pharmacodynamic modeling, survival impact and toxicology. *Future Oncol*. 2015;11(6):909–922. doi: 10.2217/fon.14.276.
5. Thigpen T., Shingleton H., Homesley H., Lagasse L., Blessing J. Cis-platinum in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: A phase ii study of the gynecologic oncology group. *Cancer*. 1981;48(4):899–903. doi: 10.1002/1097-0142(19810815)48:4<899::AID-CNCR2820480406>3.0.CO;2-6.
6. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P., Thaler H.T., Cella D., Benda J. et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113–3119. doi: 10.1200/JCO.2004.04.170.
7. Long H.J., Bundy B.N., Grendys E.C., Benda J.A., McMeekin D.S., Sorosky J. et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4626–4633. doi: 10.1200/JCO.2005.10.021.
8. Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S., Cohn D.E., Ramondetta L.M., Boardman C.H. et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4649–4655. doi: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
9. Lorusso D., Petrelli F., Coinu A., Raspagliesi F., Barni S. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;133(1):117–123. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.042.
10. Eskander R.N., Tewari K.S. Targeting angiogenesis in advanced cervical cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(6):280–292. doi: 10.1177/1758834014543794.
11. López-Ocejo O., Viloria-Petit A., Bequet-Romero M., Mukhopadhyay D., Rak J., Kerbel R.S. Oncogenes and tumor angiogenesis: the HPV-16 E6 oncoprotein activates the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene promoter in a p53 independent manner. *Oncogene*. 2000;19(40):4611–4620. doi: 10.1038/sj.onc.1203817.
12. Toussaint-Smith E., Donner D.B., Roman A. Expression of human papillomavirus type 16 E6 and E7 oncoproteins in primary foreskin keratinocytes is sufficient to alter the expression of angiogenic factors. *Oncogene*. 2004;23(17):2988–2995. doi: 10.1038/sj.onc.1207442.
13. Cooper R., Wilks D., Logue J., Davidson S., Hunter R., Roberts S. et al. High Tumor Agniogenesis Is Associated with Poorer Survival in Carcinoma of the Cervix Treated with Radiotherapy. *Clin Cancer Res*. 1998;4:2795–2800.
14. Gasinska A., Urbanski K., Adamczyk A., Pudelek J., Lind B.K., Brahme A. Prognostic Significance of Intratumour Microvessel Density and Haemoglobin Level in Carcinoma of the Uterine Cervix. *Acta Oncol*. 2002;41(5):437–443. doi: 10.1080/028418602320405023.
15. Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D. Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1069–1074. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9043.
16. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Walker J.L. et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):779–791. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6.
17. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M. et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743. doi: 10.1056/NEJMoa1309748.
18. Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Koulis T.A., Phan T., Kalantarian M. et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol*. 2017;30(4):577–586. doi: 10.1038/modpathol.2016.221.
19. Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol*. 2015;28(12):1594–1602. doi: 10.1038/modpathol.2015.108.
20. Howitt B.E., Sun H.H., Roemer M.G.M., Kelley A., Chapuy B., Aviki E. et al. Genetic Basis for PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):518–522. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6326.
21. Reddy O.L., Shintaku P.I., Moatamed N.A. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. *Diagn Pathol*. 2017;12(1). doi: 10.1186/s13000-017-0631-6.
22. Feng Y., Ji W., Yue N., Huang Y., Ma X. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res*. 2018;10:105–113. doi: 10.2147/CMAR.S152232.
23. Chung H.C., Ros W., Delord J.-P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470–1478. doi: 10.1200/JCO.18.01265.
24. Gu X., Dong M., Liu Z., Mi Y., Yang J., Zhang Z. et al. Elevated PD-L1 expression predicts poor survival outcomes in patients with cervical cancer. *Cancer Cell Int*. 2019;19(1). 10.1186/s12935-019-0861-7.
25. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–1243. doi: 10.1093/annonc/mdz116.
26. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., Miya J., Wing M.R., Chen H.-Z. et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;(1):1–15. doi: 10.1200/PO.17.00073.
27. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.-P. et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1–10. doi: 10.1200/JCO.19.02105.
28. Tewari K.S., Sill M.W., Monk B.J., Penson R.T., Long H.J., Poveda A. et al. Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. *Clin Cancer Res*. 2015;21(24):5480–5487. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1346.
29. Moore D.H., Tian C., Monk B.J., Long H.J., Omura G.A., Bloss J.D. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):44–49. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.09.006.


***Информация об авторе:***

**Румянцев Алексей Александрович,** врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: alexeymma@gmail.com

***Information about the author:***

**Alexey A. Rumyantsev,** Oncologist, Oncological Department of Medication-assisted treatment Methods (Chemotherapeutic No. 2) of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, 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: alexeymma@gmail.com

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-128-135

Клинический случай / Clinical case



# Возможно ли улучшение первичного лечения распространенного рака яичников

**С.В. Хохлова,** ORCID: 0000-0002-4121-7228, e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

**Резюме**

В 2011 г. стандартный подход к лечению первичного рака яичников (РЯ) включал циторедуктивную операцию, которую можно было проводить после 2–3 курсов неоадъювантной химиотерапии, и химиотерапию, состоящую из препаратов платины и таксанов. Такой подход был предусмотрен для всех больных, вне зависимости от гистологического строения опухоли и каких-либо молекулярно-биологических и генетических факторов. Наиболее полное представление о тактике ведения и лечения больных можно составить на примере лечения конкретной пациентки. Пациентке, обратившейся по поводу РЯ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2011 г., было проведено стандартное первичное лечение и лечение последующих рецидивов заболевания, которое сопровождалось различного вида нежелательными явлениями, приводившими к плохому качеству жизни больной. Данные о том, что у части больных РЯ выявляется значимая для прогноза и лечения мутация BRCA1/2, появились позже и, к сожалению, знание о наличии у женщины значимой герминальной мутации BRCA1 уже не принесло пользы. Продолжительность жизни этой пациентки составила 47 мес., это средняя продолжительность жизни при РЯ IIIC стадии.

К настоящему времени произошли колоссальные изменения в первичном лечении РЯ. Если бы у данной пациентки диагноз низкодифференцированной аденокарциномы яичников IIIC стадии был установлен сегодня, конечно же, мутация BRCA1 была бы определена на этапе проведения химиотерапии 1-й линии, и в случае полного или частичного эффекта лечения мы назначили бы пациентке олапариб в поддерживающем режиме. Учитывая, что у больных в исследовании SOLO-1 на терапии олапарибом медиана выживаемости без прогрессирования еще не достигнута и только приближается к 54 мес., можно предположить, что у данной больной даже первый рецидив мог не развиться.

**Ключевые слова:** рак яичников, BRCA, олапариб, рецидив рака яичников, система репарации ДНК, поддерживающая терапия

**Для цитирования:** Хохлова С.В. Возможно ли улучшение первичного лечения распространенного рака яичников. *Медицинский совет*. 2020;(9):128–135. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-128-135.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Is it possible to improve primary therapy of advanced ovarian cancer?

**Svetlana V. Khokhlova,** ORCID: 0000-0002-4121-7228, e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia

**Abstract**

In 2011, a standard approach to the treatment of primary ovarian cancer (OC) included a cytoreductive surgery, which could be performed after 2–3 cycles of neoadjuvant chemotherapy, and chemotherapy consisting of platinum and taxanes. Such approach was provided for all patients, regardless of tumour histology and any molecular biological and genetic factors. The most complete picture of management and therapy of patients can be made using the treatment of a specific patient as an example. After application to the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in 2011, the patient with OC received standard primary therapy and subsequent treatment of the recurrent disease, which was accompanied by various types of adverse events resulting in the poor quality of life for the patient. The data that some patients with OC have a BRCA1/2 mutation that is significant for prognosis and treatment came to hand later and, unfortunately, the awareness of a significant germinal BRCA1 mutation was of no use to the woman any longer. The life expectancy of this patient was 47 months. This is the average life expectancy for patients with stage IIIC OC.

Major changes have been brought in the primary therapy of OC. If a diagnosis of low-grade IIIC ovarian adenocarcinoma was established in this patient today, needless to say that the BRCA1 mutation would be identified during the first-line chemotherapy, and in case of full or partial treatment effect, we would prescribe olaparib as maintenance therapy to the patient. Considering the fact that the median progression-free survival has not yet been achieved in the patients of SOLO-1 study, who received olaparib therapy, and is only approaching 54 months, it can be assumed that even the first relapse could not have developed in this patient.

**Keywords:** ovarian cancer, BRCA, olaparib, recurrence of ovarian cancer, DNA repair system, supportive care

**For citation:** Khokhlova S.V. Is it possible to improve primary therapy of advanced ovarian cancer? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):128–135. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-128-135.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.



© Хохлова С.В., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальный рак яичников (РЯ) является одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований у женщин. У 70–80% пациенток при первичном обращении диагностируется уже III–IV стадия заболевания [1, 2]. Первичное лечение включает в себя применение агрессивной циторедуктивной операции и системной первичной или неоадъювантной химиотерапии (ХТ). Даже несмотря на полную циторедукцию и полную ремиссию после ХТ, у большинства пациенток развивается рецидив заболевания. Поэтому изучение возможностей поддерживающей терапии, целью которой является увеличение интервала без прогрессирования и, как следствие, общей выживаемости (ОВ), является крайне актуальным. В настоящее время мы располагаем данными большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований, в которых изучались оптимальный режим 1-й линии ХТ, польза неоадъювантной ХТ, а также влияние поддерживающей терапии при первичном РЯ. Однако, несмотря на значительное увеличение времени до первого прогрессирования, ОВ остается низкой.

Сегодня мы должны переосмыслить «универсальный для всех» подход к первичному лечению РЯ с учетом новых данных о значительно большем проценте выявления BRCA-мутаций при РЯ и с появлением новой эффективной опции для лечения этой таргетной группы больных, у которых возможно существенно увеличить продолжительность жизни.

Как можно увеличить выживаемость и улучшить качество жизни пациенток в современных условиях, продемонстрируем на примере лечения конкретных больных.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н., 1968 г. р., обратилась в январе 2011 г. с жалобами на увеличение живота в объеме, болевой синдром внизу живота, слабость, одышку при физической нагрузке. При обследовании выявлен высокий уровень маркера СА-125 – до 2260 МЕ/мл и кистозно-солидно измененные яичники, которые были в едином конгломерате с маткой, определялись метастазы по брюшине, образуя сливную диссеминацию по брюшине малого таза, выявлен метастатически измененный большой сальник и выраженный асцит. С учетом всей клинической картины и данных цитологического исследования асцита (аденокарцинома) по классификации TNM и FIGO определена T3CNxM0, IIIC стадия заболевания.

В связи с распространенностью заболевания и средней тяжестью состояния больной было решено начать лечение с неоадъювантной химиотерапии (НАХТ). С 06.02.2011 по 21.03.2011 проведено 3 курса НАХТ по схеме: паклитаксел 175 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC 6, 1 раз в 3 нед., отмечалось уменьшение размеров метастазов по брюшине и снижение маркера до 120 МЕ/мл.

09.04.2011 проведена операция в объеме экстирпации матки с придатками, удаление большого сальника в неоптимальном объеме. Остаточная опухоль составила около 15 мм в виде участка опухолевой инфильтрации малого таза. При гистологическом исследовании послеоперационного материала была определена папиллярная серозная цистаденокарцинома яичников с метастазами в большом сальнике и по брюшине аналогичного строения. С 26.04.2011 по 04.07.2011 проведено еще 3 курса ХТ в прежнем режиме с полным клиническим эффектом по данным УЗИ и маркера (22 МЕ/мл). В результате проведенного лечения у пациентки появилось онемение кончиков пальцев рук и подошв стоп, что было расценено доктором как проявления полинейропатии 1-й ст. в результате токсичности ХТ. Затем пациентка находилась под динамическим наблюдением. Данное лечение было выбрано согласно рекомендациям NCCN, ESMO, RUSSCO 2011 г. (*табл. 1*).

***Таблица 1.*** Варианты первичного лечения рака яичников: рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO 2011 г. [3–15]
***Table 1.*** Treatment options in primary ovarian cancer: guidelines of NCCN, ESMO, RUSSCO 2011 [3–15]

| Режимы ХТ 1-й линии при III–IV ст. РЯ | Способ проведения ХТ |
|---|---|
| Паклитаксел 175 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC 5 или 6 | Каждые 3 нед. |
| Паклитаксел 80 мг/м$^2$ в еженедельном режиме + карбоплатин AUC 5/6 | Каждые 3 нед. |
| Пегилированный доксорубицин 30 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC 5 | Каждые 3 нед. |
| Паклитаксел 175 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC 5 или 6 + бевацизумаб 15 или 7,5 мг/кг | Каждые 3 нед., далее бевацизумаб в поддерживающем режиме 12 или 15 мес. |
| Паклитаксел 135 мг/м$^2$ в/в в 1-й день + цисплатин 100 мг/м$^2$ в/бр во 2-й день + паклитаксел 60 мг/м$^2$ в/бр в 8-й день | Каждые 3 нед. для оптимально оперированных больных |
| Доксорубицин 50 мг/м$^2$ + циклофосфамид 500 мг/м$^2$ + цисплатин 50 мг/м$^2$ | Каждые 3 нед. |
| Карбоплатин AUC 5–6 | Каждые 3 нед. |

В январе 2012 г. при очередном обследовании у пациентки отмечен рост маркера до 400 МЕ/мл без каких-либо жалоб. В марте 2012 г. (через 8 мес. после окончания 1-й линии ХТ) у больной появились жалобы на увеличение живота в объеме, при обследовании (УЗИ брюшной полости и малого таза) отмечено прогрессирование процесса (появились метастазы по брюшине, асцит и повышение СА-125 до 1125 МЕ/мл). Явления полинейропатии 1-й ст. у пациентки сохранялись. Пациентке было предложено лечение в соответствии со стандартом терапии платиночувствительного рецидива РЯ (платиночувствительный рецидив – это рецидив, возникающий более чем через 6 мес. после окончания ХТ 1-й линии) на 2012 г. (*табл. 2*).

С 25.03.2012 по 17.08.2012 пациентке проведено 6 курсов 2-й линии терапии по схеме: гемцитабин 1000 мг/м$^2$ в 1-й, 8-й день + цисплатин 75 мг/м$^2$, 1 раз в 3 нед., с полным эффектом по объективным методам обследования (исчезновение всех видимых метастазов)

и нормализацией маркера СА-125 до 30 МЕ/мл. Переносила ХТ пациентка с явлениями тромбоцитопении 2-й ст., анемии 2-й ст., что требовало отсрочки лечения и редукции доз обоих цитостатиков. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В феврале 2013 г. у пациентки вновь появились жалобы на увеличение живота в объеме, боли внизу живота и запоры. При обследовании (УЗИ брюшной полости и малого таза) выявлено прогрессирование процесса в виде появления метастазов по брюшине, выраженного асцита и увеличения маркера до СА-125 до 120 МЕ/мл (6 мес. после последнего курса ХТ). Больной предложено лечение согласно стандартам, рекомендованным основными онкологическими обществами для терапии платиночувствительных рецидивов РЯ (*табл. 2*).

С 24.02.2013 по 02.08.2013 пациентке проведено 8 курсов ХТ 3-й линии: паклитаксел 175 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC 5 каждые 3 нед., с частичным эффектом по данным УЗИ. Из нежелательных явлений (НЯ) отмечалась нейтропения 4-й ст., что потребовало применения ГКСФ и привело к редукции доз препаратов. На тот момент проводилась научная программа по тестированию пациентов на носительство мутаций BRCA1/2, и у больной была выявлена герминальная мутация BRCA1-*5382ins C*.

Далее пациентка наблюдалась врачом, а в октябре 2013 г. у нее вновь появились жалобы на одышку, увеличение живота в объеме, сильные боли в животе. При УЗИ было подтверждено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в забрюшинных лимфоузлах, по брюшине, выраженного асцита и плеврита справа (2 мес. без лечения). Бесплатиновый интервал 2 мес. — это платинорезистентный рецидив (возникающий ранее чем через 6 мес. после окончания предыдущей платиносодержащей ХТ).

**Таблица 2.** Варианты лечения платиночувствительного рецидива рака яичников: рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO 2012 г. [16–19]

***Table 2.*** Treatment Options in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: guidelines of NCCN, ESMO, RUSSCO 2012 [16–19]

| Режимы ХТ, применяемые при платиночувствительном рецидиве РЯ | Способ проведения ХТ |
|---|---|
| Паклитаксел 175 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC 5 или 6 | Каждые 3 нед. |
| Гемцитабин 1000 мг/м$^2$ в 1-й, 8-й день + карбоплатин AUC 4 | Каждые 3 нед. |
| Пегилированный доксорубицин 30 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC 5 | Каждые 3 нед. |
| Паклитаксел 175 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC 5 или 6 + бевацизумаб 15 мг/кг | Каждые 3 нед. |
| Пегилированный доксорубицин 30 мг/м$^2$ + трабектедин 1,1 мг/м$^2$ | Каждые 3 нед. |
| Пегилированный липосомальный доксорубицин 30 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC 5 + бевацизумаб 15 мг/кг | Каждые 3 нед. |
| Гемцитабин 1000 мг/м$^2$ в 1-й, 8-й день + карбоплатин AUC 4 + бевацизумаб 15 мг/кг | Каждые 3 нед. |

**Таблица 3.** Варианты лечения платинорезистентного рецидива рака яичников: рекомендации NCCN, ESMO, RUSSCO 2013 г. [20–23]

***Table 3.*** Treatment Options in recurrent platinum-resistant ovarian cancer: guidelines of NCCN, ESMO, RUSSCO 2013 [20–23]

| Режимы ХТ, применяемые при платинорезистентном рецидиве РЯ | Способ проведения ХТ |
|---|---|
| Гемцитабин 1000 мг/м$^2$ в 1, 8, 15-й день | Каждые 3 нед. |
| Гемцитабин1000 мг/м$^2$ в 1, 8, 15-й день + бевацизумаб 15 мг/кг | Каждые 3 нед. |
| Пегилированный доксорубицин 40 мг/м$^2$ | Каждые 3 нед. |
| Топотекан 1,5 мг/м$^2$ с 1-го по 5-й день | Каждые 3 нед. |
| Пегилированный доксорубицин 30 мг/м$^2$ + бевацизумаб 15 мг/кг | Каждые 3 нед. |
| Паклитаксел 80 мг/м$^2$ в еженедельном режиме + бевацизумаб 15 мг/кг | Каждые 3 нед. |
| Топотекан 1,5 мг/м$^2$ с 1-го по 5-й день + бевацизумаб 15 мг/кг | Каждые 3 нед. |
| Паклитаксел 80 мг/м$^2$ в еженедельном режиме | Каждые 3 нед. |

С 01.11.2013 по 05.07.2014 пациентка получила 10 курсов ХТ Келикс 40 мг/м$^2$ + бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед. с частичным эффектом (*табл. 3*).

Из НЯ отмечалось кровотечение из носа 1-й ст., повышение артериального давления до 150/100 мм рт. ст., которое корректировалось антигипертоническими препаратами, кожная токсичность 1-й ст.

В августе 2014 г. пациентка отметила появление головокружения, двоения в глазах, головных болей. При обследовании выявлены множественные метастазы в головной мозг. С сентября по октябрь 2014 г. была проведена лучевая терапия на головной мозг. Далее в связи с ухудшением состояния больной было проведено еще 2 линии ХТ без эффекта, в апреле 2015 г. пациентка умерла от прогрессирования заболевания. Продолжительность жизни пациентки с момента постановки диагноза РЯ до смерти составила 47 мес.

## ОБСУЖДЕНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ДАННОЙ ПАЦИЕНТКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Сегодня стандартная терапия для пациенток с первично установленным диагнозом РЯ остается прежней: это циторедуктивная операция и платиносодержащая ХТ с возможным добавлением бевацизумаба пациенткам с IIIC или IV стадиями заболевания в случае выполнения неоптимальной циторедуктивной операции [8, 11].

В настоящее время для выбора первичного лечения мы располагаем дополнительными сведениями о показателе мутации BRCA1/2 при РЯ и более подробным анализом эффективности бевацизумаба в зависимости от ряда факторов.

Учитывая более ранние данные исследований GOG-0218 и ICON-7, а также неоптимально проведенную операцию и наличие у пациентки IIIC стадии процесса, можно было бы рассмотреть добавление бевацизумаба

к стандартной ХТ 1-й линии карбоплатином и паклитакселом. В исследовании GOG-0218 продемонстрировано значительное преимущество по медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) — в 3,8 мес., отсутствие преимуществ по ОВ и достоверное преимущество по ОВ в 9,4 мес. у пациенток высокого риска (IV стадия, неоперабельные или неоптимально оперированные) в исследовании ICON-7 [8, 11]. Но ясность в вопрос о влиянии бевацизумаба на результаты лечения больных с наличием мутации BRCA1/2 внесена только опубликованным в 2019 г. подгрупповым анализом исследования GOG-0218 [24]. В данном исследовании из 1873 больных 1195 (63,8%) были проанализированы на наличие мутаций в системе гомологичной рекомбинации (HRR), у 148 (12,4%) пациенток выявлена мутация BRCA1, у 78 (6,5%) – мутация BRCA2, нарушения в системе HRR отмечены у 81 (6,8%) пациентки. У 324 больных с негативными герминальными мутациями были найдены соматические мутации в HRR (5,2% в гене BRCA1 и 2,5% — в BRCA2).

Патологические мутации в генах BRCA1, BRCA2 или других не-BRCA генах HRR были связаны с более длительной ВБП и ОВ относительно случаев без мутаций: при BRCA1-мутации ВБП составила 15,7 мес., при BRCA2-мутации – 21,6 мес., другие нарушения HRR – 16,0 мес., без каких-либо нарушений в системе репарации ДНК – 12,8 мес. Самая высокая ОВ была отмечена при наличии мутации BRCA2 – 75,2 мес., при BRCA1 – 55,3 мес., при других нарушениях в системе репарации ДНК – 56,0 мес. Медиана ОВ больных без мутации составила 42,1 мес. Таким образом, еще раз продемонстрирована лучшая выживаемость пациенток с нарушениями в системе гомологичной рекомбинации.

В группе с наличием мутаций 101 пациентка получала бевацизумаб, а 86 были пролечены без бевацизумаба. В этой группе больных добавление бевацизумаба существенно не увеличило ВБП (медиана ВБП с бевацизумабом составила 19,6 мес. против 15,4 мес. без бевацизумаба (HR 0,95, 95% ДИ 0,71–1,26, p = 0,10) (*рис. 1*).

А вот пациенткам без мутаций (n = 581) добавление бевацизумаба значительно увеличило ВБП (15,7 мес. против 10,6 мес., HR 0,71, 95% ДИ 0,60–0,85, p = 0,0001).

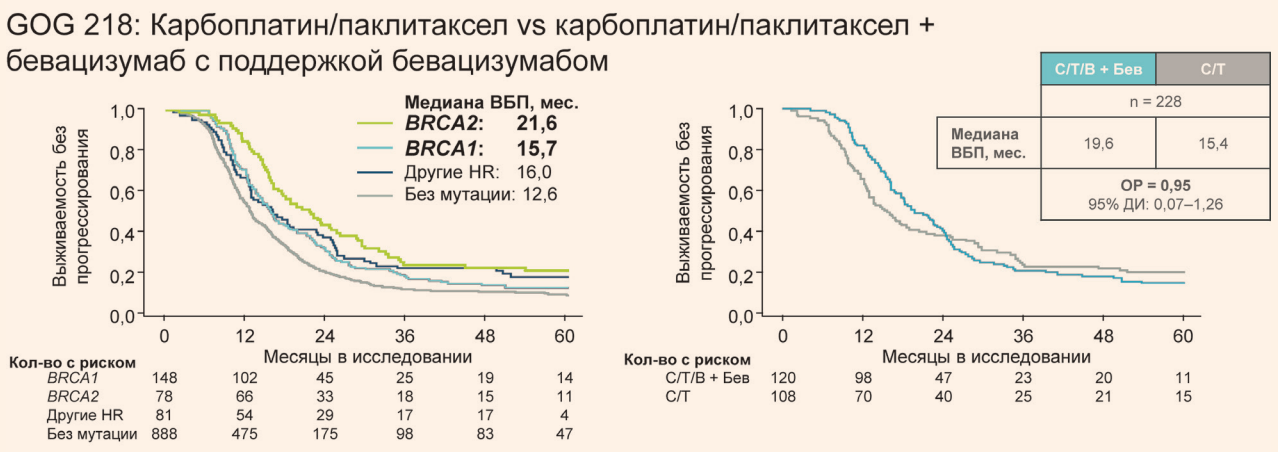
Таким образом, вероятно, бевацизумаб не увеличил бы отдаленные результаты первичного лечения нашей пациентки.

Гены BRCA1/2 участвуют в системе репарации ДНК, и мутации в этих генах выявляются у 1/3 женщин с РЯ. Данные виды опухолей отличаются лучшей 5-летней выживаемостью и чувствительностью к платиновой терапии. Сегодня уже известны препараты – ингибиторы PARP, которые блокируют восстановление ДНК в местах одноцепочечных разрывов, тем самым предотвращая восстановление однонитевых разрывов и генерируя двухцепочечные разрывы, которые не могут точно воспроизводиться при опухолях с дефектами в системе гомологичной рекомбинации (HRR), таких как опухоли с мутацией в BRCA1 или BRCA2 генах. Применение ингибиторов PARP приводит к накоплению повреждения ДНК и гибели опухолевых клеток [25–27].

Первый ингибитор PARP олапариб был одобрен в России в качестве поддерживающего лечения для женщин с чувствительным к производным платины рецидивом РЯ, у которых отмечен ответ на последний платиносодержащий режим. Сначала олапариб был одобрен только для больных с наличием мутации в генах BRCA, но получив позитивные результаты лечения олапарибом у пациенток без мутаций в данных генах, что, вероятно, связано с наличием у больных с платиночувствительным рецидивом других нарушений в системе HRR, с ноября 2019 г. его одобрили в России для лечения данного вида рецидива независимо от статуса BRCA[1] [28, 29].

[1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-005941 от 26.11.2019.

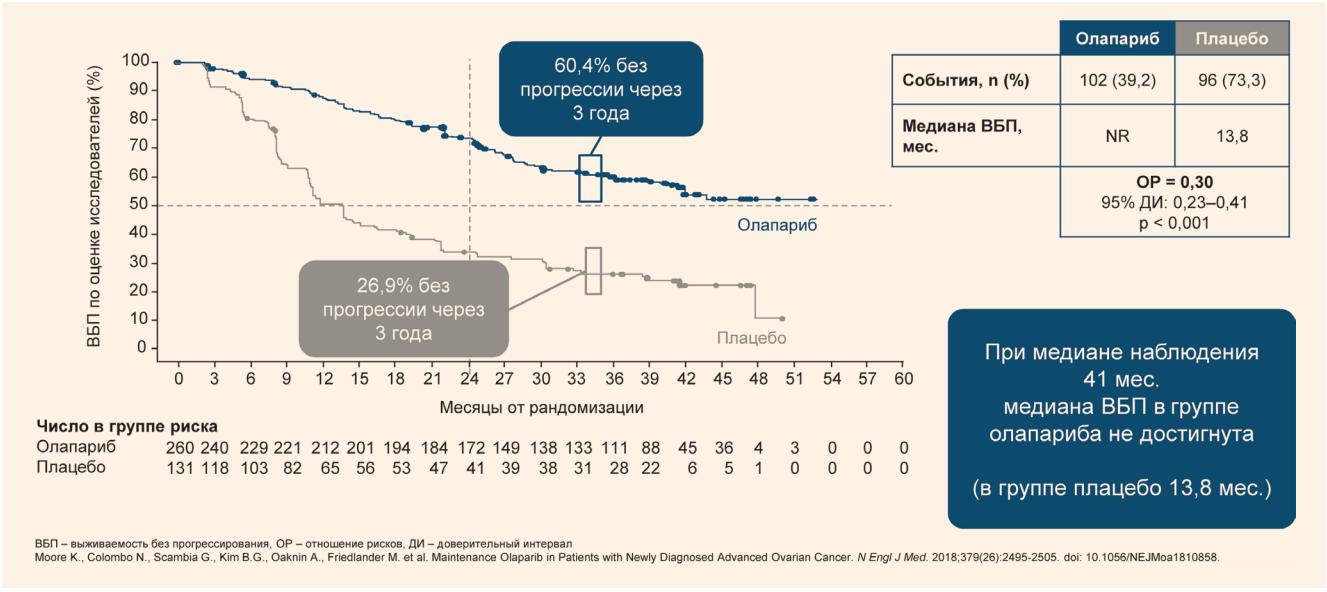
**Рисунок 1.** BRCAm при лечении стандартным режимом и бевацизумабом [24]
**Figure 1.** BRCAm standard regimen and bevacizumab therapy [24]




*1195/1873 (63%) пациентки, включенные в исследование, были протестированы на мутации в генах HRR или BRCA*

C/T/B=карбоплатин/паклитаксел; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал;
HRR=репарация путем гомологичной рекомбинации; ВБП – выживаемость без прогрессирования.
Adapted from: Norquist B.M., Brady M.F., Harrell M.I, Walsh T., Lee M.K., Gulsuner S. et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):777-783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327 [24].

● ***Рисунок 2.*** Исследование SOLO-1: олапариб снижает риск прогрессирования или смерти на 70% по сравнению с плацебо [30]
● ***Figure 2.*** SOLO-1 study: olaparib reduces the risk of progression or death by 70% compared with placebo [30]




ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал
Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.

Подтвердив достоверное преимущество олапариба в качестве поддерживающего лечения при рецидивах, продолжили его изучение в поддерживающем режиме после первичного лечения (фаза III SOLO1) у пациенток с BRCA1/2 герминальными или соматическими мутациями при полном или частичном эффекте после платиносодержащей ХТ. Поддерживающая терапия олапарибом предусматривалась в течение 2 лет.

С 2013 по 2015 г. в рандомизированное исследование была включена 391 пациентка, 260 пациенток получали олапариб и 130 – плацебо, 1 пациентка в группе плацебо отказалась от лечения. Характеристики пациенток были хорошо сбалансированы в обеих группах. У 82% пациенток в обеих группах был зафиксирован полный эффект, у 18% – частичный. В обеих группах у 95% пациенток показатели маркера CA-125 пришли в норму. Первичная циторедукция проведена 63% больных, 35% – интервальная. В основном рандомизация проводилась на основании определения статуса мутаций в генах BRCA1/2 местной лабораторией (210 пациенток), и у 181 больной мутационный статус был определен центральной лабораторией (Myriad или BGI). Далее проводилось подтверждение мутационного статуса центральной лабораторией. Центральное тестирование подтвердило наличие герминальной мутации в генах BRCA1/2 у 388 из 391 пациентки, 1 больная имела BRCA-вариант неопределенного значения, и у 2 выявлена соматическая BRCA-мутация.

Средняя продолжительность наблюдения составила 40,7 мес. (от 34,9 до 42,9 мес.) в группе олапариба и 41,2 мес. (от 32,2 до 41,6 мес.) в группе плацебо. Всего 123 пациентки (47%) в группе олапариба и 35 (27%) в группе плацебо завершили прием олапариба в 2 года в соответствии с протоколом, и 26 (10%) и 3 (2%), соответственно, продолжали прием плацебо в течение 2 лет. Из пациенток, которые получали плацебо 2 года, 13 после окончания протокола 17 мая 2018 г. начали получать олапариб.

Анализ первичной конечной точки был проведен после того, как у 198 из 391 пациентки было зафиксировано прогрессирование заболевания (зрелость данных 51%). В первичном анализе 3-годичной ВБП у 60% пациенток в группе олапариба не было зафиксировано прогрессирования заболевания, в группе плацебо – лишь у 27% (HR 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; p < 0,001) (*рис. 2*). Медиана ВБП с момента окончания курса ХТ в группе плацебо достигнута и составила 13,8 мес., в группе олапариба, разумеется, не достигнута.

В анализе ВБП, проведенном независимым центральным комитетом (зрелость данных 38%), в группе олапариба в течение 3 лет от окончания ХТ 69% пациенток не имели прогрессирования заболевания по сравнению с 35% в группе плацебо (HR для прогрессирования заболевания или смерти 0,28; 95% ДИ 0,20–0,39; p < 0,001).

Уже сейчас можно сказать, что медиана ВБП при использовании олапариба более чем на 36 мес. больше, чем при приеме плацебо.

При оценке 1-годичного интервала без прогрессирования 88% больных в группе олапариба не имели признаков прогрессирования процесса в сравнении с 51% в группе плацебо, и на период 4-летней оценки процесса 53% пациенток в группе олапариба не прогрессируют в сравнении с 11% в группе плацебо.

При анализе времени до второго прогрессирования (зрелость данных 31%), оцененного на 3 года, в группе олапариба 75% пациенток не имели признаков прогрессирования процесса по сравнению с 60% в группе плацебо (HR 0,50; 95% ДИ: 0,35–0,72; p < 0,001). Медиана времени до второго прогрессирования составила 41,9 мес. в группе плацебо и не достигнута в группе с олапарибом (*рис. 3 и 4*).

В промежуточном анализе ОВ (зрелость данных 21%) живы на момент 3-годичного среза данных 84%

больных в группе олапариба и 80% в группе плацебо (HR 0,95; 95% ДИ 0,60–1,53). Медиана времени до первой последующей терапии или смерти составила 51,8 мес. в группе олапариба и 15,1 мес. в группе плацебо (HR 0,30; 95% ДИ 0,22–0,40).

Средняя продолжительность приема олапариба составила 24,6 мес. (диапазон от 0,0 до 52,0), что соответствует 2-летнему запланированному периоду приема. Средняя продолжительность приема плацебо составила 13,9 мес. (от 0,2 до 45,6), что соответствовало медиане ВБП в этой группе.

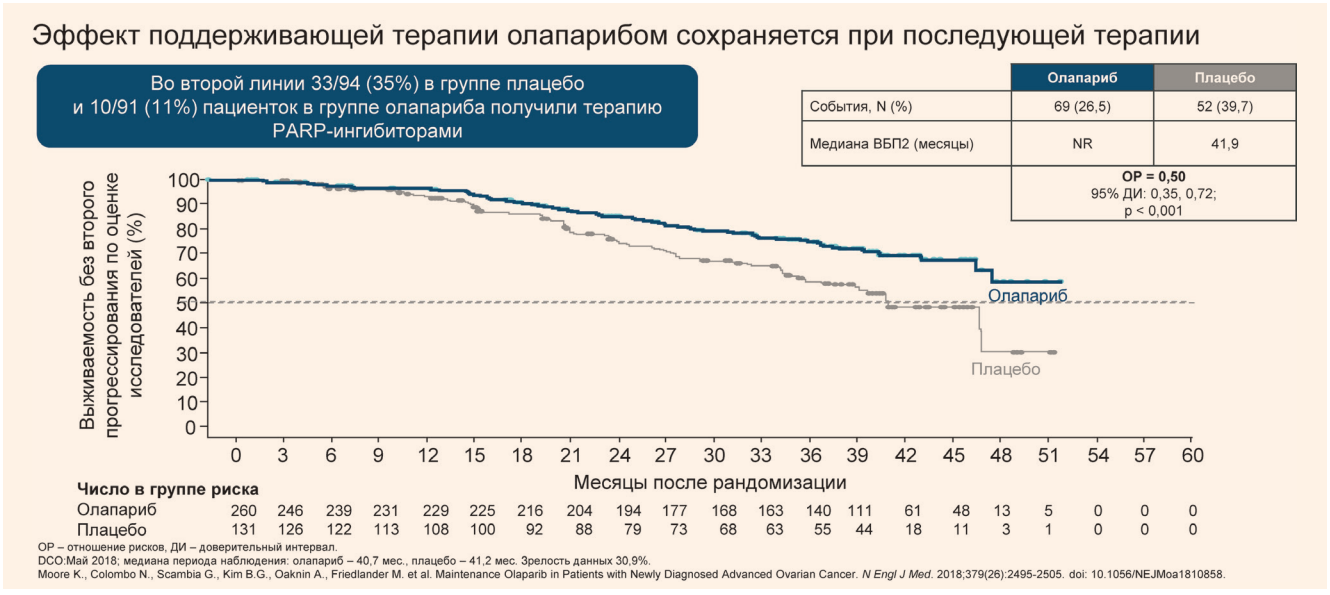
Наиболее распространенные НЯ, которые отмечались во время приема препарата и в течение 30 дней после его прекращения, представлены на *рисунке* 5.

Большинство случаев токсичности были 1-й или 2-й ст. Серьезные НЯ отмечены в 21% случаев в группе олапариба и в 12% случаев в группе плацебо. Самым частым тяжелым НЯ в группе олапариба была анемия с 22% случаев 3-й и 4-й ст. против 2% в группе плацебо.

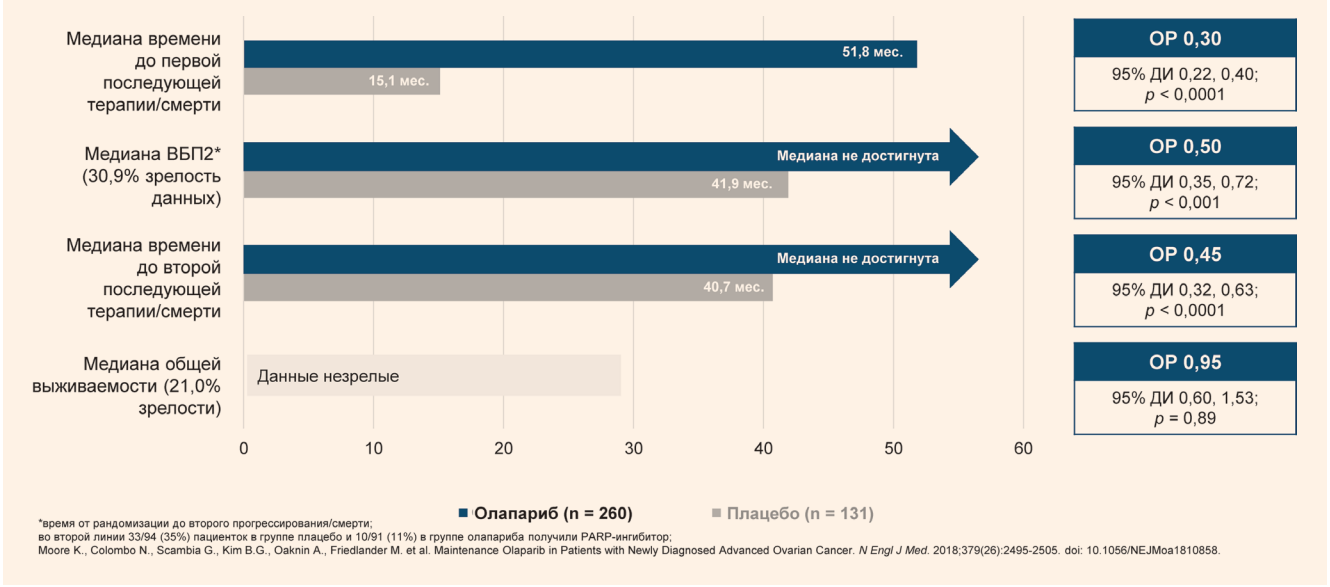
Ни в одной из групп не было ни одного НЯ, которое привело бы к смерти. Неблагоприятные события обычно регулировались прерыванием приема или редукцией дозы препарата. Наиболее распространенными НЯ, которые привели к прекращению лечения, были тошнота и анемия. Острый миелоидный лейкоз был отмечен у 3 из 260 пациенток (1%) в группе олапариба и ни у одной из 130 пациенток в группе плацебо. Развитие второго рака возникло у 5 (2%) и 3 (2%) соответственно, пневмонит или



● ***Рисунок 3.*** 50%-ное снижение риска второго прогрессирования или смерти наблюдалось в SOLO-1 [30]
● ***Figure 3.*** SOLO-1 study showed a 50% reduction in the risk of second progression or death [30]

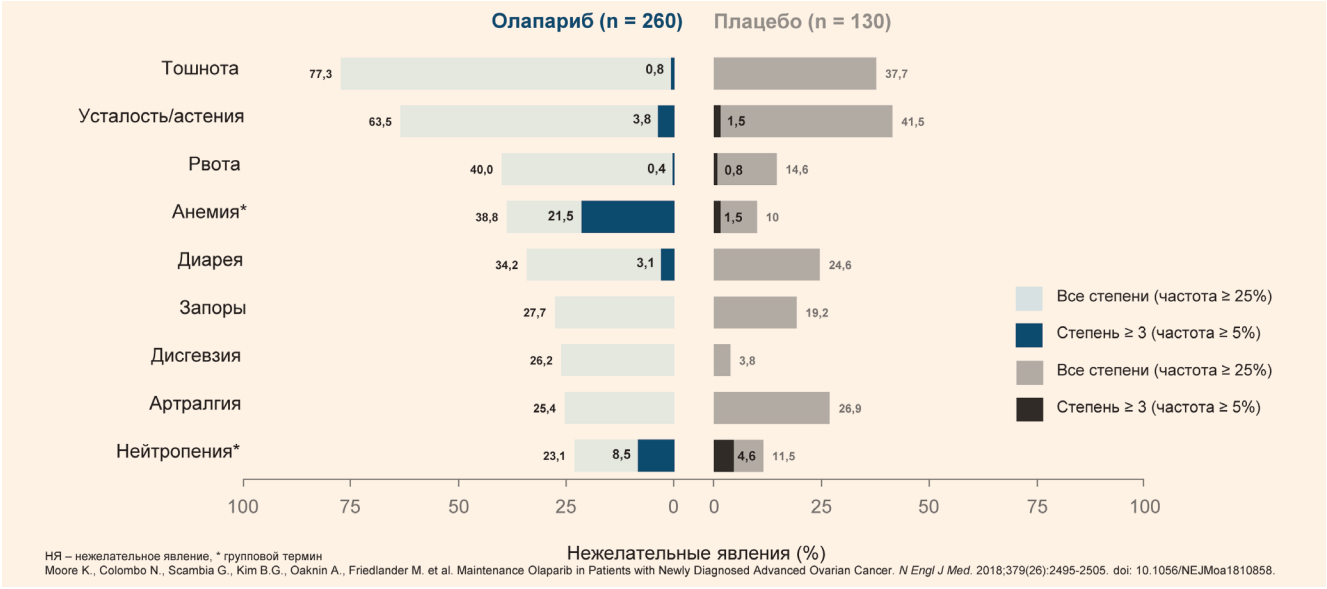



● ***Рисунок 4.*** Эффективность олапариба продемонстрирована по всем конечным точкам в сравнении с плацебо [30]
● ***Figure 4.*** The efficacy at all endpoints was demonstrated with olaparib vs placebo [30]



● ***Рисунок 5.*** Наиболее частыми НЯ у пациенток на олапарибе в SOLO-1 были желудочно-кишечные нарушения, усталость и анемия [30]

● ***Figure 5.*** Gastrointestinal disturbances, fatigue and anemia were the most common AEs in patients on olaparib in SOLO-1 study [30]




НЯ – нежелательное явление, * групповой термин

Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.

интерстициальное поражение легких развилось у 5 (2%) и ни у одной пациентки соответственно. Все 3 случая острого миелоидного лейкоза развились спустя 30 дней после окончания лечения олапарибом.

При оценке качества жизни различия между группами не имели клинически значимых различий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование SOLO-1 показало, что применение поддерживающей терапии олапарибом после платиновой ХТ демонстрирует существенное преимущество по сравнению с плацебо в ВБП у женщин с первичным РЯ и наличием мутации BRCA1/2.

Если бы диагноз у пациентки был установлен в настоящее время, то уже в ходе 1-й линии лечения была бы выявлена мутация BRCA и после ХТ мог быть назначен олапариб. Учитывая, что медиана ВБП в исследовании SOLO-1 не достигнута и даже не приближается к 54 мес., можно предположить, что пациентка без признаков прогрессирования болезни могла бы прожить более 54 мес., и это намного больше, чем прожила наша больная, периодически получавшая в предшествующие годы многочисленные линии ХТ с выраженной токсичностью.

Поступила / Received 04.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2020
Принята в печать / Accepted 22.06.2020

**Список литературы / References**


1. Bookman M.A., Okamoto A., Stuart G., Yanaihara N., Aoki D., Bacon M. et al. Harmonising clinical trials within the Gynecologic Cancer InterGroup: consensus and unmet needs from the Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_8):viii30-viii35. doi: 10.1093/annonc/mdx449.
2. Wilson M.K., Pujade-Lauraine E., Aoki D., Mirza M.R., Lorusso D., Oza A.M. et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017;28(4):727–732. doi: 10.1093/annonc/mdw663.
3. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34–43. doi: 0.1056/NEJMoa052985.
4. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P., Harper P.G., Alberts D.S., Friedlander M. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the gynecologic cancer intergroup. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1419–1425. doi: 10.1200/JCO.2008.19.1684.
5. Burger R.A., Enserro D., Tewari K.S., Brady M.F., Bookman M.A., Fleming G.F. et al. Final overall survival (OS) analysis of an international randomized trial evaluating bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced ovarian cancer: a NRG oncology/gynecologic oncology group (GOG 218) study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl.):5517–5517. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_SUPPL.5517.
6. Hoskins P., Vergote I., Cervantes A., Tu D., Stuart G., Zola P. et al. Advanced Ovarian Cancer: Phase III Randomized Study of Sequential Cisplatin-Topotecan and Carboplatin-Paclitaxel vs Carboplatin-Paclitaxel. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(20):1547–1556. doi: 10.1093/jnci/djq362.
7. Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T., Huang H., Birrer M.J., Walker J.L. 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.
8. Clamp A.R., James E.C., McNeish I.A., Dean A., Kim J.-W., O'Donnell D.M. et al. Weekly Dose-Dense Chemotherapy in First-Line Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Carcinoma Treatment (ICON8): Primary Progression Free Survival Analysis Results From a GCIG Phase 3 Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2019;394(10214):2084–2095. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32259-7.
9. Du Bois A., Herrstedt J., Hardy-Bessard A.C., Muller H.H., Harter P., Kristensen G. et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4162–4169. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4696.
10. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E., Kristensen G. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2484–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.
11. Du Bois A., Luck H.J., Meier W., Adams H.P., Mobus V., Costa S. et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(17):1320–1329. doi: 10.1093/jnci/djg036.
12. Fagotti A., Ferrandina G., Vizzielli G., Fanfani F., Gallotta V., Chiantera V. et al. Phase III Randomised Clinical Trial Comparing Primary Surgery Versus

Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Epithelial Ovarian Cancer With High Tumour Load (SCORPION Trial): Final Analysis of Peri-Operative Outcome. *Eur J Cancer*. 2016;59:22–33. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.017.
13. Harter P., Reuss A., Sehouli J., Chiva L., du Bois A. Brief report about the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a prospective randomized phase 3 study in recurrent ovarian cancer From spiliotis et al. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(2):246–247. doi: 10.1097/IGC.0000000000000864.
14. Katsumata N., Yasuda M., Isonishi S., Takahashi F., Michimae H., Kimura E. et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open label trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):1020–1026. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70363-2.
15. Kehoe S., Hook J., Nankivell M., Jayson G.C., Kitchener H., Lopes T. et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249–257. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6.
16. Pfisterer J., Plante M., Vergote I., du Bois A., Hirte H., Lacave A.J. et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4699–4707. doi: 10.1200/JCO.2006.06.0913.
17. Parmar M.K., Ledermann J.A., Colombo N., du Bois A., Delaloye J.F., Kristensen G.B. et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361(9375):2099–2106. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13718-x.
18. Wagner U., Marth C., Largillier R., Kaern J., Brown C., Heywood M. et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;107(4):588–591. doi: 10.1038/bjc.2012.307.
19. Pfisterer J., Shannon C.M., Baumann K., Rau J., Harter P., Joly F. et al. Bevacizumab and Platinum-Based Combinations for Recurrent Ovarian Cancer: A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):699–709. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30142-X.
20. Mutch D.G., Orlando M., Goss T., Teneriello M.G., Gordon A.N., McMeekin S.D. et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2811–2818. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6735.
21. Gynecologic Oncology Group, Markman M., Blessing J., Rubin S.C., Connor J., Hanjani P., Waggoner S. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m$^2$) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):436–440. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.10.036.
22. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D., Parkin D.E., Gore M.E., Lacave A.J. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3312–3322. doi: 10.1200/JCO.2001.19.14.3312.
23. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B., Reuss A., Poveda A., Kristensen G. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):1302–1308. doi: 10.1200/JCO.2013.51.4489.
24. Norquist B.M., Brady M.F., Harrell M.I., Walsh T., Lee M.K., Gulsuner S. et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clin Cancer Res*. 2018;24(4):777–783. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1327.
25. Konstantinopoulos P.A., Spentzos D., Karlan B.Y., Taniguchi T., Fountzilas E., Francoeur N. et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(22):3555–3561. doi: 10.1200/JCO.2009.27.5719.
26. Alsop K., Fereday S., Meldrum C., deFazio A., Emmanuel C., George J. 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. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654–2663. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
27. Xu K., Yang S., Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1):285–302. doi: 10.18632/oncotarget.12306.
28. Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G. 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. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70228-1.
29. Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., Gebski V., Penson R.T., Oza A.M. 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. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274–1284. doi. 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
30. Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858.

***Информация об авторе:***

**Хохлова Светлана Викторовна,** д.м.н., онколог-химиотерапевт, заведующая онкологическим 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), Cancer Chemotherapeutist, Head of Department of Cancer Drug Therapy, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: SVKhokhlova@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-136-145

Обзорная статья / Review article



# Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака

**И.Г. Русаков**[1], ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru
**А.А. Грицкевич**[2]✉, ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru
**Т.П. Байтман**[2], ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru
**А.Н. Шипилова**[2], ORCID: 0000-0003-2012-5938, e-mail: shipilova@ixv.ru
**С.В. Мишугин**[1], ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

[1] Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32
[2] Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

**Резюме**

Стандарты лечения метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) претерпели значительные изменения: от безуспешных попыток лучевой и цитостатической терапии до обнадеживающих результатов таргетной терапии и специфической иммунотерапии. Сунитиниб был в числе первых пероральных таргетных препаратов, одобренных для лечения ПКР. Он вошел в клиническую практику в 2006 г. и в настоящее время является одним из наиболее изученных и доказавших свою эффективность. Сунитиниб воздействует на рецепторы VEGFR, PDGFR, FGFR, c-KIT и RET, подавляя таким образом патологический ангиогенез, рост опухоли и метастазирование, а также стимулирует рост и развитие лимфатических сосудов.

Преимущество сунитиниба перед неспецифической иммунотерапией было доказано в исследованиях Motzer et al. В рандомизированных исследованиях COMPARZ, RECORD-3 и SWITCH подтверждено, что сунитиниб эффективнее ряда таргетных препаратов (пазопаниба, эверолимуса и сорафениба соответственно) в качестве первой линии терапии мПКР. Рандомизированное исследование III фазы CARMENA продемонстрировало значимость монотерапии сунитинибом для больных мПКР групп промежуточного и плохого прогноза. В целом за время применения сунитиниб хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата первой линии терапии мПКР, о чем свидетельствует опубликованный в 2019 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований и данных реальной клинической практики за 2006–2017 гг. И сейчас, несмотря на успехи иммунотерапевтического направления, терапия ингибиторами рецепторов тирозинкиназ, в том числе сунитинибом, по праву остается стандартом первой линии при благоприятном прогнозе, вариантом лечения при наличии противопоказаний к другим методам терапии и худшем прогнозе, применяется в последующих линиях терапии.

**Ключевые слова:** таргетная терапия, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы рецепторов тирозинкиназ, иммунотерапия, метастатический почечно-клеточный рак

**Для цитирования:** Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Мишугин С.В. Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака. *Медицинский совет*. 2020;(9):136–145. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-136-145.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The role of sunitinib in the therapy of metastatic renal cell carcinoma

**Igor G. Rusakov**[1], ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru
**Alexander A. Gritskevich**[2]✉, ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru
**Tatiana P. Baitman**[2], ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru
**Anna N. Shipilova**[2], ORCID: 0000-0003-2012-5938, e-mail: shipilova@ixv.ru
**Sergey V. Mishugin**[1], ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

[1] City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11 Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077
[2] A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

**Abstract**

The standards of treatment for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) have changed significantly from unsuccessful attempts of radiation and cytostatic therapy to the encouraging results of targeted therapy and specific immunotherapy. Sunitinib has got into the practice in 2006, and now it`s one of the most studied and approved. Sunitinib is one of the first oral targeted drugs for RCC. It affects such receptors as VEGFR1, 2, 3; PDGFR, FGFR, c-KIT, and RET, which take part in the pathologic angiogenesis, tumor growth, and metastasizing. Moreover, sunitinib stimulates the growth and development of lymphatic vessels, that deliver immunocytes to the tumor.

The advantage of sunitinib over non-specific immunotherapy has been proven by Motzer et al. The randomized trials COMPARZ, RECORD-3, and SWITCH have confirmed that sunitinib is more effective than several targeted drugs (pazopanib, everolimus, and sorafenib respectively) as the first line of treatment for mRCC. The randomized trial of the 3rd phase CARMENA has demonstrated the importance of sunitinib monotherapy for mRCC of intermediate and poor prognosis. In


© Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Мишугин С.В., 2020

general, sunitinib has been proven to be an effective first-line drug for mRCC, as it`s evidenced in the comprehensive meta-analysis of real-world data and randomized controlled trials published between 2000 and 2017. Nowadays, despite the success of the immunotherapeutic direction, tyrosine kinase inhibitors, and particularly sunitinib, rightfully remain the standard for mRCC of favourable prognosis, the treatment option for worse prognosis in case of contraindications for other methods of therapy, and it` s also used in subsequent therapy lines.

**Keywords:** targeted therapy, angiogenesis inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, metastatic renal cell carcinoma

**For citation:** Rusakov I.G., Gritskevich A.A., Baitman T.P., Shipilova A.N., Mishugin S.V. The role of sunitinib in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):136–145. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-136-145.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы злокачественных новообразований (ЗНО) почки – как в мире, так и в России – сложно переоценить: они входят в десятку наиболее распространенных ЗНО, и заболеваемость продолжает расти. Так, в 2018 г. в России ПКР занял 10-е место в структуре заболеваемости, составив 4% от всех ЗНО. Впервые было выявлено 624 709 случаев ЗНО почки, а стандартизированный показатель заболеваемости ПКР составил 10 на 100 000 населения. При этом наблюдается значительный рост заболеваемости: +26% за 10 лет [1].

ПКР не случайно называют инцидентальным, отсутствие выраженной симптоматики особенно характерно для этого новообразования, а потому в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно [2]. Вследствие длительного бессимптомного течения около 25–30% случаев впервые выявленного ПКР характеризуется отдаленным метастазированием, в двух третях случаев впервые выявленного мПКР имеет место множественное метастазирование. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов являются: легкие (у 45–60% пациентов), кости (30–40%), отдаленные лимфатические узлы (20–30%), печень (20–30%), надпочечники (8–10%), головной мозг (5–10%) [3]. На момент начала лечения у трети больных мПКР имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли, у 10–16% диагностируется опухолевый венозный тромбоз, у 29% – регионарные метастазы [4, 5].

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПКР

В настоящее время при локализованном ПКР предпочтение отдается хирургическим методам лечения. В случае распространенных форм заболевания используются методы таргетной терапии и иммунотерапии. Аблативные методики рассматриваются как альтернатива хирургическому лечению наряду с динамическим наблюдением у больных с высоким операционным риском, имеющих «малые» опухоли почки.

ЗНО почки не чувствительны к химио- и гормональной терапии в связи с наличием гена множественной лекарственной устойчивости MDR1, гиперэкспрессии фактора BCL-2 и глутатиона. Общий ответ на гормональную и химиотерапию не превышает 5% [6, 7]. ПКР относится к радиорезистентным заболеваниям. Лучевая терапия используется только в паллиативных целях. Она позволяет снизить болевой синдром и улучшить качество жизни больных с нерезектабельными метастазами в головной мозг или костными метастазами, не отвечающими на другие консервативные методы лечения [7, 8]. Стереотаксическая терапия при мПКР изучается и достаточно перспективна [9, 10].

Хирургическое лечение эффективно и предпочтительно при локализованном ПКР. В современной клинической практике выполняются нефрэктомии (НЭ) и органосберегающие операции – резекции почки (РП). Объем операции определяется рядом критериев: размерами и локализацией опухоли, возрастом и коморбидностью пациента. Органосберегающее лечение особенно важно для пациентов с единственной (единственной функционирующей) почкой – как способ предотвратить развитие ренопривного состояния [9].

Хирургический подход сохраняет свои позиции и в лечении пациентов с мПКР: НЭ может быть выполнена с целью уменьшения объема опухоли перед системной терапией (в таком случае речь идет о циторедуктивной НЭ (цНЭ)), паллиативная НЭ (пНЭ) проводится для контроля местных симптомов первичной опухоли, метастазэктомия допустима при единичных метастазах [9].

ПНЭ более 20 лет входила в «золотой стандарт» лечения мПКР, однако с развитием эффективной системной терапии вопрос о целесообразности НЭ приобретает все большую актуальность. В настоящее время более правильной будет замена термина «паллиативная» на «циторедуктивная» НЭ, поскольку таргетная терапия позволяет значимо повлиять на выживаемость больных распространенным ПКР. Несмотря на то, что спонтанный регресс метастатической болезни после удаления первичного очага описан, подобные случаи редки [11]. В эру системной неспецифической иммунотерапии интерферонами немедленная пНЭ имела преимущества, доказанные в рандомизированных контролируемых исследованиях Southwest Oncology Group (SWOG) и European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [12, 13]. Эффективность таргетной терапии, начало применения которой пришлось на середину 2000-х гг., заставила в ряде случаев усомниться в необходимости удаления первичной опухоли.

## ИСТОРИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПОЧКИ: НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Одним из первых «пересечение» онкологии и иммунологии обнаружил William Coley, в конце XIX в. показавший, что инъекция убитых бактерий в ткань остеосаркомы

может вызвать уменьшение размеров опухоли [14]. Первым этапом, «темной эпохой» в применении иммунотерапии, продлившейся с 1992 по 2005 г., была неспецифическая иммунотерапия препаратами интерферона альфа (ИФНα) и интерлейкинов (ИЛ) (преимущественно высокодозного ИЛ2). Эффективность такой терапии была невысока: суммарный ответ на неспецифическую иммунотерапию не превышал 20%, эффект лечения был нестойким, ремиссии непродолжительными, а частота побочных реакций оставалась высокой [6, 15].

Антиканцерогенные свойства ИФНα связаны со способностью стимулировать систему репарации ДНК, моделировать экспрессию генов, вовлеченных в процесс канцерогенеза, подавлять клеточную репликацию онковирусов, контролировать ангионеогенез, активировать эффекторные клетки (Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки), а также увеличивать клеточную адгезию, продукцию других цитокинов. Впервые ИФНα был описан в 1957 г. A. Isaacs и J. Lindenmann как фактор предположительно белковой природы, появление которого связали с противовирусной резистентностью клеток. Это явление ранее было описано как интерференция (взаимное подавление) вирусов, поэтому авторы назвали обнаруженный белковый фактор интерфероном. Антипролиферативный эффект был описан в 1962 г. K. Paucker, продемонстрировавшим временное снижение роста L-клеток при воздействии на них ИФНα. Что немаловажно, эффект наблюдался как на злокачественных, так и на доброкачественных клетках разных линий [16, 17].

Полипептидный фактор ИЛ2 является фактором роста Т-клеток, физиологическим митогеном для предшественников цитотоксических лимфоцитов. Он был идентифицирован как прототип представителя класса гормонов, влияющих на рост и функцию лимфоидных клеток. Кроме того, in vitro NK-клетки (натуральные киллеры) в среде с ИЛ2 созревают в ЛАК-клетки (лимфокин-активированные киллеры), активность которых на порядок выше. ИЛ2 является фактором роста В-лимфоцитов, стимулирует синтез антител, активирует систему комплемента. Его можно рассматривать как компонент «микроэндокринной системы». Адекватное функционирование этой системы обеспечивается повышением уровня ИЛ2 в ответ на агент и экспрессией нормального количества рецепторов к нему на клетках. Одним из первых исследователей противоопухолевого действия ИЛ2 был S. Rosenberg, доказавший возможность достижения объективно регистрируемого эффекта при метастазах ПКР и меланомы кожи [16, 18].

Воздействие цитокинов не специфично, что объясняет широкий спектр побочных эффектов и, зачастую, непредсказуемость действия.

В 1977 г. J.M. Bishop и H.E. Varmus показали, что опухолевая клетка не является для организма абсолютно чужеродной. Чтобы стать опухолевой, клетка должна получить на мембрану сигнал, который через ряд рецепторов и белков-переносчиков достигает клеточного ядра, начинается транскрипция, создание аминокислот, в результате чего в дальнейшем происходит деление этой клетки [8]. Вероятно, именно это открытие сделало возможным развитие специфической, таргетной терапии. Понимание молекулярного патогенеза ПКР позволило выявить определенные мишени для терапевтического воздействия. Введение в клиническую практику ингибиторов ангиогенеза произвело революцию в лечении мПКР.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА

В основе механизмов действия этой группы противоопухолевых препаратов лежит концепция «включения» ангиогенеза (angiogenic switch), впервые описанная J. Folkman в 1971 г.: для постоянного обеспечения быстро растущей опухолевой ткани кислородом и питательными веществами необходим более активный ангиогенез, подавление роста сосудов ведет к гибели опухолевых клеток [19, 20]. Гипоксия – один из основных факторов, стимулирующих ангиогенез и, соответственно, рост опухолевой ткани. Причиной активации ангиогенеза также может стать мутация опухоль-супрессорного гена Von Hippel-Lindau (VHL), имеющая место как в случаях спорадического светлоклеточного ПКР (сПКР) (по данным разных авторов, до 90%), так и при наследственной форме заболевания [21, 22]. В условиях нормоксии в неопухолевых тканях α-субъединица фактора, индуцированного гипоксией (HIF-α – HypoxiaInducible Factor-α), связывается с белком-продуктом гена VHL, который стимулирует разрушение HIF-α по протеосомному пути. При гипоксии, возникающей в опухолевой ткани вследствие активного роста, а также при инактивации гена VHL, HIF-α аккумулируется и активизирует транскрипцию ряда элементов. Это, в частности, приводит к гиперэкспрессии сосудисто-эндотелиального (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor), тромбоцитарного факторов роста (PDGF – Platelet Derived Growth Factor), трансформирующего фактора роста α и β (TGF-α и β – transforming growth factor), факторов роста фибробластов (FGF), ангиопоэтинов (Ang 1,2) и соответствующих рецепторов, что активирует расположенные вблизи опухолевой ткани клетки эндотелия для построения новой сосудистой сети. Рост сосудов способствует увеличению поступления в опухолевую ткань кислорода и питательных веществ, что позволяет опухоли продолжить дальнейшее развитие [20, 23, 24].

Ингибиторы ангиогенеза могут предотвращать его активацию или способствовать деструкции «незрелой» ткани сосудов, уже сформировавшейся в результате опухолевого ангиогенеза [25].

## СУНИТИНИБ: ИСТОРИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Сунитиниб – один из наиболее изученных, доказавших свою эффективность препаратов таргетной терапии. В 2003 г. была доказана эффективность липофильного белка SU11248 in vitro: он подавлял рост клеточных культур, воздействуя на VEGF, SCF (stem-cell factor) и PDGF, а также индуцировал апоптоз эндотелиоцитов пупочной вены человека [26]. In vivo SU11248 продемонстрировал время- и дозозависимую противоопухолевую активность в эксперименте на мышах, которым были имплантированы

ксенографты различных человеческих опухолей [26–31]. Исследования метаболизма показали, что SU11248 преобразовывался цитохромом CYP3A4 в фармакологически активный метаболит SU012662, воздействовавший на VEGFR, PDGFR и SCF. SU012662 был основным метаболитом, выявлявшимся в плазме экспериментальных мышей, крыс и обезьян. В плазме собак преобладал другой метаболит, SU012487, однако у людей его обнаруживали реже [32, 33].

Высокая васкуляризация и значительный уровень VEGF опухолевой ткани позволили предположить, что исследуемое вещество будет эффективно при ПКР [33]. В ходе клинических исследований Faivre et al. установили оптимальную дозировку (50 мг/сут перорально в течение 4 недель, с двухнедельным перерывом) и ряд нежелательных побочных эффектов (выраженная слабость, артериальная гипертензия, дерматит) [34]. Дальнейшие исследования доказали эффективность и безопасность монотерапии сунитинибом для пациентов с мПКР, устойчивым к цитокинам; выявили прочие нежелательные побочные эффекты (бессимптомное повышение уровня липазы, нейтропения, анемия, тромбоцитопения, диарея, рвота, стоматит); а также позволили сформулировать первые прогностические критерии [35–39].

После получения обнадеживающих данных было инициировано международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, сравнивавшее сунитиниб с ИФНα в качестве 1-й линии лечения у 750 больных мПКР. Пациентов разделили на группу получавших сунитиниб по 50 мг/сут в течение 4 недель с двухнедельным перерывом (n = 375) и группу, которой трижды в неделю выполняли инъекции 9 млн МЕ ИФН-α (n = 375). Чувствительность к сунитинибу была выше: уровень объективных ответов – 31% против 6% (p < 0,000001). Безрецидивная выживаемость (БРВ) также была значимо выше в группе сунитиниба: 11 против 5 мес. (p < 0,000001). Наиболее частыми осложнениями терапии были слабость (7 и 11% соответственно), диарея (5 и 0%), дерматит (5 и 0%). Наиболее частыми лабораторными отклонениями были бессимптомное повышение уровня липазы (4 и 2%), нейтропения (11 и 7%), тромбоцитопения (8 и 0%). 30 (8%) пациентов из группы сунитиниба и 49 (13%) из группы ИФНα выбыли из исследования из-за побочных эффектов. После этого исследования, доказавшего преимущество ингибитора ангиогенеза (больший терапевтический эффект при сопоставимой токсичности), сунитиниб вошел в стандарт первой линии лечения мПКР [40–42].

В 2006 г. сунитиниб был зарегистрирован FDA как препарат первой линии в лечении мПКР[1], в России это произошло в 2007 г. [24].

Сунитиниб входит в отдельную группу ингибиторов ангиогенеза – ингибиторы рецепторов тирозинкиназ. Активность этого препарата разнообразна: он обладает сродством к рецепторам VEGFR1, 2 и 3 (как известно, связывание VEGF-A с VEGFR-1 стимулирует миграцию клеток эндотелия, с VEGFR-2 – пролиферацию клеток эндотелия и его проницаемость, с VEGFR-3 опосредует лимфогенез), PDGFR (PDGF участвует в регуляции эндотелиально-перицитарного взаимодействия), рецепторам c-KIT (c-KIT влияет на пролиферацию и миграцию клеток), EGFR (EGF обладает ангио- и митогенной активностью), FGFR (FGF также обладает митогенной активностью), RET (RET – рецептор тирозинкиназы, участвует в клеточном росте) [43–46]. Кроме того, было показано, что сунитиниб стимулирует рост и развитие лимфатических сосудов, благодаря чему происходит «доставка» иммуноцитов к опухоли [47, 48].

Сунитиниб выпускается в трех дозировках — 50, 25 и 12,5 мг, что позволяет гибко регулировать его применение в зависимости от выраженности токсических проявлений. При необходимости дозировка сунитиниба может быть изменена с шагом 12,5 мг [24]. Более поздние исследования II фазы, в том числе одно рандомизированное исследование и ретроспективный анализ, показали, что применение сунитиниба ежедневно в дозе 50 мг/сут в течение двух недель с перерывом в одну неделю не менее эффективно и лучше переносится пациентами, чем терапия по стандартной схеме [49–53].

Сунитиниб эффективен вне зависимости от возраста пациента. В ретроспективном исследовании, включавшем более 1000 ранее не получавших лечения больных мПКР, не было разницы в БРВ (средний показатель 11 против 10 мес.) и ОВ (средний показатель, 26 против 24 мес.) пациентов < 70 и ≥ 70 лет соответственно. Те же данные получены для пациентов, резистентных к предшествующей терапии цитокинами. Как бы то ни было, у пациентов старше 70 лет чаще отмечали нежелательные побочные эффекты терапии сунитинибом [54].

Анализ нескольких исследований клинического применения препарата позволил выявить различия эффекта сунитиниба для представителей европейской и азиатской популяций [55–59]. В сравнении с европейцами азиаты показали схожие результаты по ОВ и БРВ при большей чувствительности к сунитинибу и большей частоте развития нежелательных побочных эффектов, что, вероятно, обусловлено особенностями абсорбции и метаболизма [55, 58, 60].

Неодинаково воздействие сунитиниба и на морфологически различные подтипы ПКР. Различные подтипы ПКР характеризуются уникальными генетическими поломками и паттернами экспрессии генов. Действие системной терапии различно. Около 80–90% ПКР составляет сПКР, следующими за ним по распространенности являются папиллярный (хромофильный) (10–15%), хромофобный (4–5%), рак собирательных канальцев (1–2%), медуллярная карцинома (1–2%), прочие варианты [61]. На данный момент наиболее изучен патогенез сПКР. Основой теории молекулярного патогенеза сПКР стали исследования болезни VHL. VHL характеризуется развитием гемангиобластом мозжечка и спинного мозга, ангиом сетчатки, феохромоцитом, кист и опухолей почек. сПКР развивается у 40–60% пациентов с VHL, такие опухоли характеризуются мультицентричностью и билате-

[1] Sutent (Sunitinib Malate) Capsules. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021938s000_021968s000_Stutent.cfm.

ральностью поражения, а также ранним началом заболевания. Генетический анализ случаев VHL-ассоциированного ПКР демонстрирует потерю гетерозиготности VHL-локуса хромосомы 3p25, та же особенность отмечена в 75–90% случаев спорадического сПКР. Это позволило предположить, что ген VHL участвует в патогенезе сПКР, что приводит к избыточному синтезу VEGF.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями сунитиниб следует применять в лечении пациентов с благоприятным прогнозом, страдающих светлоклеточным мПКР. Этот препарат также доказал свою эффективность в лечении папиллярного мПКР у пациентов благоприятного прогноза, а также равные и лучшие результаты в сравнении с эверолимусом в исследованиях ASPEN, ESPN, RECORD-3 [62–65]. В связи с ограниченностью выборки в настоящее время нет статистически достоверных данных об эффективности сунитиниба при более редких гистологических подтипах ПКР [66].

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ И НЕФРЭКТОМИЯ

В рандомизированном клиническом исследовании SURTIME, в котором сравнивались отдаленные результаты лечения в группе цНЭ с последующей терапией сунитинибом и в группе терапии сунитинибом (три курса) и отсроченного выполнения НЭ при отсутствии прогрессирования после таргетной терапии, показана тенденция к преимуществу отсроченной НЭ. В исследование были включены 99 больных светлоклеточным мПКР, где первичная опухоль была резектабельна. Отсроченная НЭ не ухудшала 28-дневную БРВ (p = 0,61). Медиана общей выживаемости (ОВ) больных составила 32,4 мес. в группе отсроченного хирургического лечения и 15,0 мес. в группе немедленной НЭ (p = 0,03). В группе отсроченной НЭ 48 из 49 пациентов получили сунитиниб, в группе немедленного хирургического лечения – только 40 из 50 больных. Прогрессирование заболевания перед планируемой НЭ стало причиной невыполнения операции у 14 пациентов, получавших на первом этапе сунитиниб [67].

Как бы то ни было, не доказано, что отсроченное начало таргетной терапии после цНЭ является независимым предиктором уменьшения ОВ больных мПКР. Так, по результатам исследования S.L. Woldu et al., проанализировавших данные 2716 пациентов (2006–2012 гг.) из национального канцер-регистра США, время от операции до начала таргетной терапии не коррелировало с продолжительностью лекарственного лечения (время от начала таргетной терапии до смерти пациента; p = 0,08). Отсроченным считалось начало терапии более чем через 6 месяцев после хирургического лечения [68].

Одним из значимых в определении роли цНЭ и таргетной терапии при мПКР стало исследование CARMENA. В этом исследовании III фазы с дизайном non-inferiority проводилось сравнение результатов лечения 450 больных светлоклеточным мПКР групп промежуточного и плохого прогноза по критериям Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), рандомизированных на группу НЭ + сунитиниб (стандартная терапия) и группу сунитиниба. Основной конечной точкой являлась ОВ больных. Результаты в группе сунитиниба были не хуже, чем в группе стандартной терапии (относительный риск 0,89; 95% ДИ 0,71–1,10; верхняя граница для исследования non-inferiority ⩽ 1,20). Медиана ОВ составила 13,9 мес. в группе НЭ + сунитиниб против 18,4 мес. в группе сунитиниба. Однако в каждой группе рандомизации имели место отклонения от критериев включения: часть пациентов в группе НЭ + сунитиниб не получали лекарственного (n = 40) или оперативного (n = 16) лечения, 38 пациентов в группе сунитиниба были прооперированы. Основным выводом исследования CARMENA является то, что терапия сунитинибом не уступает по эффективности выполнению цНЭ с последующей терапией сунитинибом у больных мПКР групп промежуточного и плохого прогноза [69].

Таким образом, цНЭ при мПКР допустима лишь в группе благоприятного и, в некоторых случаях, промежуточного прогноза при потенциальной резектабельности первичной опухоли, если пациент способен перенести операцию. Немедленная цНЭ рекомендована пациентам с олигометастазами, если возможно выполнить их полное удаление. Вариант цНЭ должен быть рассмотрен при жизнеугрожающих состояниях, связанных с наличием первичной опухоли (гематурия, токсико-анемический синдром и др.). Отсроченная цНЭ показана пациентам группы промежуточного прогноза со светлоклеточным мПКР, которым будет проводиться системная терапия (в частности, сунитинибом) [9, 61].

## ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ МПКР

В настоящее время нет универсальных критериев отбора пациентов для цНЭ. Решение принимается на основе общего состояния пациента, данных лучевой диагностики первичной опухоли и вторичного поражения, а в некоторых центрах – и данных гистологического исследования материала, полученного при биопсии. В целом эти критерии направлены на выявление пациентов, которые смогут получить системную терапию после хирургического лечения [70].

Больные диссеминированным ПКР представляют собой разнородную в прогностическом отношении группу. Для оценки прогноза пациентов, которым проводилась неспецифическая иммунотерапия, была разработана прогностическая модель MSKCC. Неблагоприятными прогностическим факторами, негативно влияющими на ОВ больных, в соответствии с MSKCC являются: соматический статус (индекс Карновского менее 70%), повышение уровня ЛДГ более 1,5 от верхней границы нормы; уровень гемоглобина ниже нижней границы нормы; уровень скорректированного Ca2+ в сыворотке крови более 10 мг/дл или более 2,5 ммоль /л; интервал от первичного установления диагноза ПКР до начала терапии менее 1 года.

В соответствии с моделью MSKCC пациентов с мПКР подразделяют на три группы:

- группа благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости ≈ 30 мес.);

- группа промежуточного прогноза (1–2 фактора риска, медиана выживаемости ≈ 14 мес.);
- группа плохого прогноза (⩾3 факторов риска, медиана выживаемости ≈ 6 мес.).

Для определения прогноза при проведении специфической, таргетной, системной терапии у ранее нелеченных больных в 2010 г. была разработана прогностическая модель International Metastatic Database Consortium (IMDC). В исследовании IMDC пациенты с предполагаемой ОВ менее 12 мес. или четырьмя и более неблагоприятными прогностическими факторами не получали преимуществ от цНЭ. К неблагоприятным прогностическим факторам, по IMDC, относятся анемия, тромбоцитоз, нейтрофилия, концентрация Ca2+ в сыворотке крови более 2,4 ммоль/л, индекс Карновского менее 80%, менее 1 года от постановки диагноза до начала лечения. В результате удалось выделить следующие прогностические группы:

- группа благоприятного прогноза (нет факторов риска, медиана выживаемости ≈ 43,3 мес.);
- группа промежуточного прогноза (1–2 фактора риска, медиана выживаемости ≈ 22,5 мес.);
- группа неблагоприятного прогноза (⩾3 факторов риска, медиана выживаемости ≈ 7,8 мес.) [71].

По результатам исследования COMPARZ, ОВ пациентов, получавших сунитиниб или пазопаниб, составила 29,1 и 28,3 мес. соответственно [72, 73]. Для сравнения, медиана выживаемости для пациентов с мПКР до появления иммунотерапии не превышала 6 мес. [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на формирование новых стандартов и трендов в лечении мПКР, таргетная терапия – и в том числе монотерапия ингибиторами ангиогенеза – не должна расцениваться как устаревший вариант лечения. За время применения сунитиниб хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата первой линии терапии мПКР, о чем свидетельствует опубликованный в 2019 г. метаанализ данных 3611 исследований клинического применения и рандомизированных контролируемых исследований за 2006–2017 гг. Средняя БРВ составила 9,3 мес., медиана ОВ – 23 мес., уровень ответа на терапию – 27,9% [75].

Одним из современных трендов является применение комбинации ингибиторов ангиогенеза и иммунотерапии, однако вопрос выбора второй линии — для пациента, уже получившего лечение ингибиторами ангиогенеза и иммунотерапию, — не решен. Кроме того, практикующему онкологу приходится считаться с экономической составляющей лечения, его «финансовой токсичностью» [66]. В настоящее время терапия ингибиторами тирозинкиназ, в том числе сунитинибом, по праву остается стандартом первой линии при благоприятном прогнозе, вариантом лечения при наличии противопоказаний к другим методам терапии и худшем прогнозе, применяется в последующих линиях терапии [9].

Поступила / Received 12.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2020
Принята в печать / Accepted 10.06.2020

**Список литературы**


1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf.
2. 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: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
3. Adashek J.J., Aydin A.M., Kim P., Spiess P.E. The role of metastasectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *AME Med J*. 2019;4:30–41. doi: 10.21037/amj.2019.06.02.
4. Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J., Bertini R., Carballido J.A., Chromecki T. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep*. 2014;15:404. doi: 10.1007/s11934-014-0404-7.
5. Волкова М.И., Климов А.В., Черняев В.А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? *Злокачественные опухоли*. 2016;(4–1):115–118. Режим доступа: https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/299/269.
6. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. *Semin Oncol*. 1995;22(1):42–60. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7855619/
7. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Mulders P.F., Patard J.J., Sinescu I.C. Renal Cell Carcinoma Guideline. *European Urology*. 2007;51(6):1502–1510. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.035.
8. Русаков И.Г. Вторая линия таргетной терапии больных с метастатическим раком почки. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;(2–3):114–115. Режим доступа: https://ecuro.ru/article/vtoraya-liniya-targetnoi-terapii-bolnykh-s-metastaticheskim-rakom-pochki.
9. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernández-Pello S. et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol*. 2019;75:799–810. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
10. Деньгина Н.В., Митин Т.В., Гамаюнов С.В., Сафина С.З., Крейнина Ю.М., Тимофеев И.В. Стереотаксическая лучевая терапия экстракраниальных метастазов почечно-клеточного рака в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы и иммунотерапией: первые результаты клинического исследования ib фазы (VOLGA STUDY). *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3):57–64. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-57-64.
11. Elhilali M.M., Gleave M., Fradet Y., Davis I., Venner P., Saad F. et al. Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2000;86(6):613–617. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00880.x.
12. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., McGrath P.C. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:1655–1659. doi: 10.1056/NEJMoa003013.
13. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., Prigck L., Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):966–970. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06103-7.
14. Rezaei N., Keshavarz-Fathi M. (eds.) *Vaccines for Cancer Immunotherapy. An Evidence-Based Review on Current Status and Future Perspectives. 1st ed*. Academic Press; 2018. 198 p. Available at: https://www.elsevier.com/books/vaccines-for-cancer-immunotherapy/rezaei/978-0-12-814039-0.
15. Eisen T., Christmas T. (eds.). *Clinical progress in renal cancer*. London, CRC Press; 2007. 224 p. doi: 10.3109/9780203931615.
16. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Тимофеев И.В. Успехи и неудачи применения цитокинов в лекарственной терапии некоторых солидных опухолей. *Практическая онкология*. 2003;4(5):140–147. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh015/03.pdf.
17. Bekisz J., Baron S., Balinsky C., Morrow A., Zoon K.C. Antiproliferative Properties of Type I and Type II Interferon. *Pharmaceuticals*. 2010;3(4):994–1015. doi: 10.3390/ph3040994.
18. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E. et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1985;313(23):1485–1492. doi: 10.1056/NEJM198512053132327.
19. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182–1186. doi: 10.1056/NEJM197111182852108.
20. Mukherjee A., Madamsetty V.S., Paul M.K., Mukherjee S. Recent Advancements of Nanomedicine towards Antiangiogenic Therapy in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):455. doi: 10.3390/ijms21020455.
21. Singer E.A., Gupta G.N., Srinivasan R. Targeted Therapeutic Strategies for the Management of Renal Cell Carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(3):284–290. doi: 10.1097/CCO.0b013e328351c646.
22. Moore L.E., Nickerson M.L., Brennan P., Toro J.R., Jaeger E., Rinsky J. et al. Von Hippel-Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors. *PLoS Genet*. 2011;7(10):e1002312. doi: 10.1371/journal.pgen.1002312.
23. Kamura T., Sato S., Iwai K., Czyzyk-Krzeska M., Conaway R.C., Conaway J.W. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-

Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;97(19):10430–10435. doi: 10.1073/pnas.190332597.
24. Калпинский А.С., Алексеев Б.Я. Эффективность Сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки. *Онкоурология*. 2009;5(3):63–67. doi: 10.17650/1726-9776-2009-5-3-63-67.
25. Mukherjee S., Patra C.R. Therapeutic application of anti-angiogenic nanomaterials in cancers. *Nanoscale*. 2016;(25):12444–12470. doi: 10.1039/c5nr07887c.
26. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res*. 2003;9(1):327–337. Available at: https://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/1/327.long.
27. Abrams T.J., Lee J.B., Murray L.J., Pryer N.K., Cherrington J.M. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(5):471–478. Available at: https://mct.aacrjournals.org/content/2/5/471.long.
28. Abrams T.J., Murray L.J., Pesenti E., Holway V.W., Colombo T., Lee L.B. et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(10):1011–1021. Available at: https://mct.aacrjournals.org/content/2/10/1011.long.
29. Murray L.J., Abrams T.J., Long K.R., Ngai T.J., Olson L.M., Hong W. et al. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis*. 2003;20:757–766. doi: 10.1023/b:clin.0000006873.65590.68.
30. Morimoto A.M., Tan N., West K., McArthur G., Toner G.C., Manning W.C. et al. Gene expression profiling of human colon xenograft tumors following treatment with SU11248, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Oncogene*. 2004;23:1618–1626. doi: 10.1038/sj.onc.1207268.
31. Yee K.W., Schittenhelm M., O'Farrell A.M., Town A.R., McGreevey L., Bainbridge T. et al. Synergistic effect of SU11248 with cytarabine or daunorubicin on FLT3 ITD-positive leukemic cells. *Blood*. 2004;104(13):4202–4209. doi: 10.1182/blood-2003-10-3381.
32. Baratte S., Sarati S., Frigerio E., James C.A., Ye C., Zhang Q. Quantitation of SU11248, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, and its metabolite in monkey tissues by liquid chromatograph with tandem mass spectrometry following semi-automated liquid-liquid extraction. *J Chromatogr A*. 2004;1024(1–2):87–94. doi: 10.1016/j.chroma.2003.10.085.
33. Le Tourneau C., Raymond E., Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(2):341–348. doi: 10.2147/tcrm.2007.3.2.341.
34. Faivre S., Delbaldo C., Vera K., Robert C., Lozahic S., Lassau N. et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):25–35. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2194.
35. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H., Reuter V., Russo P., Marion S., Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):454–463. doi: 10.1200/JCO.2004.06.132.
36. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M., Curti B.D., George D.J., Hudes G.R. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295(21):2516–2524. doi: 10.1001/jama.295.21.2516.
37. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):16–24. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2574.
38. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak M.D., Bukowski R.M., Rixe O., Oudard S. et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa (IFN-α) as first line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2006;24(18s). Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba3.
39. Deprimo S.E., Bello C.L., Smeraglia J., Baum C.M., Spinella D., Michaelson D., Motzer R.J. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med*. 2007;5:32. doi: 10.1186/1479-5876-5-32.
40. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115–124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
41. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Négrier S. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon-alfa (IFN-α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2008;26(15S):5024. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5024.
42. Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R., Scalera A., Gaspo R., Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Ass J*. 2007;1(2S):41–54. doi: 10.5489/cuaj.67.
43. Баныра О.Б., Шуляк А.В. Блокада ангиогенеза в терапии рака почки: механизмы, особенности и перспективы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;(1):59–67. Режим доступа: https://ecuro.ru/sites/default/files/10_1.pdf.
44. Qin S., Li A., Yi M., Yu S., Zhang M., Wu K. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12:27. doi: 10.1186/s13045-019-0718-5.
45. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77:1745–1770. doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.
46. Kuo C.J. Overview of angiogenesis inhibitors. *UpToDate*. Apr 2020:1–11. Available at: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-angiogenesis-inhibitors/print.
47. Dufies M., Giuliano S., Ambrosetti D., Claren A., Ndiaye P.D., Mastri M. et al. Sunitinib stimulates expression of VEGFC by tumor cells and promotes lymphangiogenesis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Res*. 2017;77(5):1212–1226. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3088.
48. Deleuze A., Saout J., Dugay F., Peyronnet B., Mathieu R., Verhoes G. et al. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2532. doi: 10.3390/ijms21072532.
49. Bjarnason G.A., Khalil B., Hudson J.M., Williams R., Milot L.M., Atri M. et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol*. 2014;32(4):480–487. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.10.004.
50. Atkinson B.J., Kalra S., Wang X., Bathala T.K., Corn P., Tannir N.M., Jonasch E. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol*. 2014;191(3):611–618. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.090.
51. Najjar Y.G., Mittal K., Elson P., Wood L., Garcia J.A., Dreicer R., Rini B.I. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014;50(6):1084–1089. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.025.
52. Lee J.L., Kim M.K., Park I., Ahn J.H., Lee D.H., Ryoo H.M. et al. Randomized phase II trial of sunitinib four weeks on and two weeks off versus two weeks on and one week off in metastatic clear-cell type renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2300–2305. doi: 10.1093/annonc/mdv357.
53. Bracarda S., Iacovelli R., Boni L., Rizzo M., Derosa L., Rossi M. et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*. 2016;27:366. doi: 10.1093/annonc/mdv589.
54. Hutson T.E., Bukowski R.M., Rini B.I., Larkin J.M., Figlin R.A. et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1125–1132. doi: 10.1038/bjc.2013.832.
55. Miyake H., Miyazaki A., Harada K., Fujisawa M. Assessment of efficacy, safety and quality of life of 110 patients treated with sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: experience in real-world clinical practice in Japan. *Med Oncol*. 2014;31:978. doi: 10.1007/s12032-014-0978-4.
56. Pan X., Huang H., Huang Y., Liu B., Cui X., Gan S. et al. Sunitinib dosing schedule 2/1 improves tolerability, efficacy, and healthrelated quality of life in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2015;33(268):e9–15. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.03.008.
57. Sheng X., Chi Z., Cui C., Si L., Li S., Tang B. et al. Efficacy and safety of sorafenib versus sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: largest single-center retrospective analysis. *Oncotarget*. 2016;7:27044–27054. doi: 10.18632/oncotarget.7395.
58. Tan H.S., Li H., Hong Y.W., Toh C.K., Wong A., Lopes G. et al. Efficacy and safety of an attenuated-dose sunitinib regimen in metastatic renal cell carcinoma: results from a prospective registry in singapore. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):e285–295. doi: 10.1016/j.clgc.2014.11.004.
59. Zhang H.L., Sheng X.N., Li X.S., Wang H.K., Chi Z.H., He Z.S. et al. Sorafenib versus sunitinib as first-line treatment agents in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma: the largest multicenter retrospective analysis of survival and prognostic factors. *BMC Cancer*. 2017;17:16. doi: 10.1186/s12885-016-3016-4.
60. Guo J., Jin J., Oya M., Uemura H., Takahashi S., Tatsugami K. et al. Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. *J Hematol Oncol*. 2018;11:69. doi: 10.1186/s13045-018-0617-1.
61. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М, Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3s2):498–506. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-30.pdf.
62. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T., Broderick S., Stadler W.M., Jones R.J. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):378–388. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00515-X.
63. Tannir N.M., Jonasch E., Albiges L., Altinmakas E., Ng C.S., Matin S.F. et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2016;69(5):866–874. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.049.
64. Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M., Cosgriff T., Srimuninnimit V., Pittman K. et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1339–1345. doi: 10.1093/annonc/mdx075.
65. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M., Falcon S., Cosgriff T., Harker W.G. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):2765–2772. doi: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
66. Choueiri T.K., Pal S.K. The treatment of advanced non-clear cell renal carcinoma. *UpToDate*. Available at: https://www.uptodate.com/contents/the-treatment-of-advanced-non-clear-cell-renal-carcinoma.
67. Bex A., Mulders P., Jewett M., Wagstaff J., van Thienen J.V., Blank C.U. et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving suni-

tinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):164–170. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5543.
68. Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N., Singla N., Freifeld Y., Sanli O. et al. Incidence and outcomes of delayed targeted therapy after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal-cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(6):e1221–35. doi: 10.1016/j.clgc.2018.08.001.
69. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.-B., Bensalah K. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(5):417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1803675.
70. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G. et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol*. 2011;185(1):60–66. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.012.
71. Heng D.Y., Choueiri T.K., Rini B.I., Lee J., Yuasa T., Pal S.K. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol*. 2014;25(1):149–154. doi: 10.1093/annonc/mdt492.
72. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
73. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L., Choueiri T.K. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014;370:1769–1770. doi: 10.1056/NEJMc1400731.
74. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal-cell carcinoma. *New Eng J Med*. 1996;335:865–875. doi: 10.1056/NEJM199609193351207.
75. Moran M., Nickens D., Adcock K., Bennetts M., Desscan A., Charnley N., Fife K. Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World and Clinical Trials Data. *Target Oncol*. 2019;14(4):405–416. doi: 10.1007/s11523-019-00653-5.

## References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Morbidity and mortality of cancer in Russia, 2018*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: https://oncology-association.ru/files/medstat/2018.pdf.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *The state of cancer care in Russia, 2018*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
3. Adashek J.J., Aydin A.M., Kim P., Spiess P.E. The role of metastasectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *AME Med J*. 2019;4:30–41. doi: 10.21037/amj.2019.06.02.
4. Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J., Bertini R., Carballido J.A., Chromecki T. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep*. 2014;15:404. doi: 10.1007/s11934-014-0404-7.
5. Volkova M.I., Klimov A.V., Chernyaev V.A. Palliative nephrectomy: do all patients need surgery? *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2016;(4–1):115–118. (In Russ.) Available at: https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/299/269.
6. Yagoda A., Abi-Rached B., Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983–1993. *Semin Oncol*. 1995;22(1):42–60. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7855619/
7. Ljungberg B., Hanbury D.C., Kuczyk M.A., Merseburger A.S., Mulders P.F., Patard J.J., Sinescu I.C. Renal Cell Carcinoma Guideline. *European Urology*. 2007;51(6):1502–1510. doi: 10.1016/j.eururo.2007.03.035.
8. Rusakov I.G. Second-line target therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*. 2011;(2–3):114–115. (In Russ.) Available at: https://ecuro.ru/article/vtoraya-liniya-targetnoi-terapii-bolnykh-s-metastaticheskim-rakom-pochki.
9. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernández-Pello S. et al. European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol*. 2019;75:799–810. doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.011.
10. Dengina N.V., Mitin T., Gamayunov S.V., Safina S., Kreinina Y.M., Tsimafeyeu I.V. Phase 1b multicenter study of the safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy for extracranial renal cell carcinoma metastases in combination with tyrosine kinase inhibitors or checkpoint inhibitors (VOLGA STUDY). *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumours*. 2019;9(3):57–64. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3-57-64.
11. Elhilali M.M., Gleave M., Fradet Y., Davis I., Venner P., Saad F. et al. Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2000;86(6):613–617. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00880.x.
12. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., Bearman S.I., Roy V., McGrath P.C. et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:1655–1659. doi: 10.1056/NEJMoa003013.
13. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., Prigck L., Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):966–970. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06103-7.
14. Rezaei N., Keshavarz-Fathi M. (eds.) *Vaccines for Cancer Immunotherapy. An Evidence-Based Review on Current Status and Future Perspectives. 1st ed*. Academic Press; 2018. 198 p. Available at: https://www.elsevier.com/books/vaccines-for-cancer-immunotherapy/rezaei/978-0-12-814039-0.
15. Eisen T., Christmas T. (eds.). *Clinical progress in renal cancer*. London, CRC Press; 2007. 224 p. doi: 10.3109/9780203931615.
16. Demidov L.V., Kharkevich G.Yu., Timofeev I.V. Highs and lows of the use of cytokines in the drug therapy of some solid tumours. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology*. 2003;4(5):140–147. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh015/03.pdf.
17. Bekisz J., Baron S., Balinsky C., Morrow A., Zoon K.C. Antiproliferative Properties of Type I and Type II Interferon. *Pharmaceuticals*. 2010;3(4):994–1015. doi: 10.3390/ph3040994.
18. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E. et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1985;313(23):1485–1492. doi: 10.1056/NEJM198512053132327.
19. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182–1186. doi: 10.1056/NEJM197111182852108.
20. Mukherjee A., Madamsetty V.S., Paul M.K., Mukherjee S. Recent Advancements of Nanomedicine towards Antiangiogenic Therapy in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):455. doi: 10.3390/ijms21020455.
21. Singer E.A., Gupta G.N., Srinivasan R. Targeted Therapeutic Strategies for the Management of Renal Cell Carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(3):284–290. doi: 10.1097/CCO.0b013e328351c646.
22. Moore L.E., Nickerson M.L., Brennan P., Toro J.R., Jaeger E., Rinsky J. et al. Von Hippel-Lindau (VHL) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: associations with germline VHL polymorphisms and etiologic risk factors. *PLoS Genet*. 2011;7(10):e1002312. doi: 10.1371/journal.pgen.1002312.
23. Kamura T., Sato S., Iwai K., Czyzyk-Krzeska M., Conaway R.C., Conaway J.W. Activation of HIF1alpha ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;97(19):10430–10435. doi: 10.1073/pnas.190332597.
24. Kalpinskiy A.S., Alekseev B.Ya. Efficacy of Sunitinib in targeted therapy for metastatic kidney cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2009;5(3):63–67. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2009-5-3-63-67.
25. Mukherjee S., Patra C.R. Therapeutic application of anti-angiogenic nanomaterials in cancers. *Nanoscale*. 2016;(25):12444–12470. doi: 10.1039/c5nr07887c.
26. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res*. 2003;9(1):327–337. Available at: https://clincancerres.aacrjournals.org/content/9/1/327.long.
27. Abrams T.J., Lee J.B., Murray L.J., Pryer N.K., Cherrington J.M. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(5):471–478. Available at: https://mct.aacrjournals.org/content/2/5/471.long.
28. Abrams T.J., Murray L.J., Pesenti E., Holway V.W., Colombo T., Lee L.B. et al. Preclinical evaluation of the tyrosine kinase inhibitor SU11248 as a single agent and in combination with "standard of care" therapeutic agents for the treatment of breast cancer. *Mol Cancer Ther*. 2003;2(10):1011–1021. Available at: https://mct.aacrjournals.org/content/2/10/1011.long.
29. Murray L.J., Abrams T.J., Long K.R., Ngai T.J., Olson L.M., Hong W. et al. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis*. 2003;20:757–766. doi: 10.1023/b:clin.0000006873.65590.68.
30. Morimoto A.M., Tan N., West K., McArthur G., Toner G.C., Manning W.C. et al. Gene expression profiling of human colon xenograft tumors following treatment with SU11248, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Oncogene*. 2004;23:1618–1626. doi: 10.1038/sj.onc.1207268.
31. Yee K.W., Schittenhelm M., O'Farrell A.M., Town A.R., McGreevey L., Bainbridge T. et al. Synergistic effect of SU11248 with cytarabine or daunorubicin on FLT3 ITD-positive leukemic cells. *Blood*. 2004;104(13):4202–4209. doi: 10.1182/blood-2003-10-3381.
32. Baratte S., Sarati S., Frigerio E., James C.A., Ye C., Zhang Q. Quantitation of SU11248, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, and its metabolite in monkey tissues by liquid chromatograph with tandem mass spectrometry following semi-automated liquid-liquid extraction. *J Chromatogr A*. 2004;1024(1–2):87–94. doi: 10.1016/j.chroma.2003.10.085.
33. Le Tourneau C., Raymond E., Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3(2):341–348. doi: 10.2147/tcrm.2007.3.2.341.
34. Faivre S., Delbaldo C., Vera K., Robert C., Lozahic S., Lassau N. et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):25–35. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2194.

35. Motzer R.J., Bacik J., Schwartz L.H., Reuter V., Russo P., Marion S., Mazumdar M. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(3):454–463. doi: 10.1200/JCO.2004.06.132.
36. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M., Curti B.D., George D.J., Hudes G.R. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295(21):2516–2524. doi: 10.1001/jama.295.21.2516.
37. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):16–24. doi: 10.1200/JCO.2005.02.2574.
38. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak M.D., Bukowski R.M., Rixe O., Oudard S. et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa (IFN-α) as first line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2006;24(18s). Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.lba3.
39. Deprimo S.E., Bello C.L., Smeraglia J., Baum C.M., Spinella D., Michaelson D., Motzer R.J. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med*. 2007;5:32. doi: 10.1186/1479-5876-5-32.
40. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115–124. doi: 10.1056/NEJMoa065044.
41. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Négrier S. et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon-alfa (IFN-α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*. 2008;26(15S):5024. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5024.
42. Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R., Scalera A., Gaspo R., Bjarnason G. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Can Urol Ass J*. 2007;1(2S):41–54. doi: 10.5489/cuaj.67.
43. Banyra O.B., Shulyak A.V. Angiogenesis Inhibition in Renal Cell Carcinoma (RCC) Treatment: Mechanisms, Especialities and Perspectives. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*. 2011;(1):59–67. (In Russ.) Available at: https://ecuro.ru/sites/default/files/10_1.pdf.
44. Qin S., Li A., Yi M., Yu S., Zhang M., Wu K. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Hematology & Oncology*. 2019;12:27. doi: 10.1186/s13045-019-0718-5.
45. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77:1745–1770. doi: 10.1007/s00018-019-03351-7.
46. Kuo C.J. Overview of angiogenesis inhibitors. *UpToDate*. Apr 2020:1–11. Available at: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-angiogenesis-inhibitors/print.
47. Dufies M., Giuliano S., Ambrosetti D., Claren A., Ndiaye P.D., Mastri M. et al. Sunitinib stimulates expression of VEGFC by tumor cells and promotes lymphangiogenesis in clear cell renal cell carcinomas. *Cancer Res*. 2017;77(5):1212–1226. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3088.
48. Deleuze A., Saout J., Dugay F., Peyronnet B., Mathieu R., Verhoes G. et al. Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2532. doi: 10.3390/ijms21072532.
49. Bjarnason G.A., Khalil B., Hudson J.M., Williams R., Milot L.M., Atri M. et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol*. 2014;32(4):480–487. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.10.004.
50. Atkinson B.J., Kalra S., Wang X., Bathala T.K., Corn P., Tannir N.M., Jonasch E. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol*. 2014;191(3):611–618. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.090.
51. Najjar Y.G., Mittal K., Elson P., Wood L., Garcia J.A., Dreicer R., Rini B.I. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014;50(6):1084–1089. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.025.
52. Lee J.L., Kim M.K., Park I., Ahn J.H., Lee D.H., Ryoo H.M. et al. Randomized phase II trial of sunitinib four weeks on and two weeks off versus two weeks on and one week off in metastatic clear-cell type renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2300–2305. doi: 10.1093/annonc/mdv357.
53. Bracarda S., Iacovelli R., Boni L., Rizzo M., Derosa L., Rossi M. et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*. 2016;27:366. doi: 10.1093/annonc/mdv589.
54. Hutson T.E., Bukowski R.M., Rini B.I., Larkin J.M., Figlin R.A. et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1125–1132. doi: 10.1038/bjc.2013.832.
55. Miyake H., Miyazaki A., Harada K., Fujisawa M. Assessment of efficacy, safety and quality of life of 110 patients treated with sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: experience in real-world clinical practice in Japan. *Med Oncol*. 2014;31:978. doi: 10.1007/s12032-014-0978-4.
56. Pan X., Huang H., Huang Y., Liu B., Cui X., Gan S. et al. Sunitinib dosing schedule 2/1 improves tolerability, efficacy, and healthrelated quality of life in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2015;33(268):e9–15. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.03.008.
57. Sheng X., Chi Z., Cui C., Si L., Li S., Tang B. et al. Efficacy and safety of sorafenib versus sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: largest single-center retrospective analysis. *Oncotarget*. 2016;7:27044–27054. doi: 10.18632/oncotarget.7395.
58. Tan H.S., Li H., Hong Y.W., Toh C.K., Wong A., Lopes G. et al. Efficacy and safety of an attenuated-dose sunitinib regimen in metastatic renal cell carcinoma: results from a prospective registry in singapore. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(4):e285–295. doi: 10.1016/j.clgc.2014.11.004.
59. Zhang H.L., Sheng X.N., Li X.S., Wang H.K., Chi Z.H., He Z.S. et al. Sorafenib versus sunitinib as first-line treatment agents in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma: the largest multicenter retrospective analysis of survival and prognostic factors. *BMC Cancer*. 2017;17:16. doi: 10.1186/s12885-016-3016-4.
60. Guo J., Jin J., Oya M., Uemura H., Takahashi S., Tatsugami K. et al. Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. *J Hematol Oncol*. 2018;11:69. doi: 10.1186/s13045-018-0617-1.
61. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Popov A.M, Kharkevich G.Yu. Practical guidelines for the treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2019;9(3s2):498–506. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-30.pdf.
62. Armstrong A.J., Halabi S., Eisen T., Broderick S., Stadler W.M., Jones R.J. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):378–388. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00515-X.
63. Tannir N.M., Jonasch E., Albiges L., Altinmakas E., Ng C.S., Matin S.F. et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2016;69(5):866–874. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.049.
64. Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M., Cosgriff T., Srimuninnimit V., Pittman K. et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1339–1345. doi: 10.1093/annonc/mdx075.
65. Motzer R.J., Barrios C.H., Kim T.M., Falcon S., Cosgriff T., Harker W.G. et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):2765–2772. doi: 10.1200/JCO.2013.54.6911.
66. Choueiri T.K., Pal S.K. The treatment of advanced non-clear cell renal carcinoma. *UpToDate*. Available at: https://www.uptodate.com/contents/the-treatment-of-advanced-non-clear-cell-renal-carcinoma.
67. Bex A., Mulders P., Jewett M., Wagstaff J., van Thienen J.V., Blank C.U. et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):164–170. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5543.
68. Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N., Singla N., Freifeld Y., Sanli O. et al. Incidence and outcomes of delayed targeted therapy after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal-cell carcinoma: a nationwide cancer registry study. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(6):e1221–35. doi: 10.1016/j.clgc.2018.08.001.
69. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.-B., Bensalah K. et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379(5):417–427. doi: 10.1056/NEJMoa1803675.
70. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C., North S., Knox J.J., Lampard J.G. et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol*. 2011;185(1):60–66. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.012.
71. Heng D.Y., Choueiri T.K., Rini B.I., Lee J., Yuasa T., Pal S.K. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol*. 2014;25(1):149–154. doi: 10.1093/annonc/mdt492.
72. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722–731. doi: 10.1056/NEJMoa1303989.
73. Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L., Choueiri T.K. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014;370:1769–1770. doi: 10.1056/NEJMc1400731.
74. Motzer R.J., Bander N.H., Nanus D.M. Renal-cell carcinoma. *New Eng J Med*. 1996;335:865–875. doi: 10.1056/NEJM199609193351207.
75. Moran M., Nickens D., Adcock K., Bennetts M., Desscan A., Charnley N., Fife K. Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World and Clinical Trials Data. *Target Oncol*. 2019;14(4):405–416. doi: 10.1007/s11523-019-00653-5.

***Информация об авторах:***

**Русаков Игорь Георгиевич,** д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; e-mail: igorrusakov@mail.ru

**Грицкевич Александр Анатольевич,** д.м.н., старший научный сотрудник отделения урологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: grekaa@mail.ru

**Байтман Татьяна Павловна,** аспирантка отделения урологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: bit.t@mail.ru

**Шипилова Анна Николаевна,** онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: shipilova@ixv.ru

**Мишугин Сергей Владимирович,** к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы»; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

***Information about the authors:***

**Igor G. Rusakov,** Dr. of Sci. (Med), Professor, Deputy Chief Physician on Oncology, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital D.D. Pletneva of Moscow Healthcare Department"; 32, 11-ya Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: igorrusakov@mail.ru

**Alexander A. Gritskevich,** Dr. of Sci. (Med), the senior researcher of the Urology department, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: grekaa@mail.ru

**Tatiana P. Baitman,** graduate student of the Urology department, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: bit.t@mail.ru

**Anna N. Shipilova,** oncologist, Federal State Budgetary Institution "A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: shipilova@ixv.ru

Sergey V. Mishugin, Cand. of Med. Sci., Head of the Oncourological Department, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital D.D. Pletneva of Moscow Healthcare Department"; 32, 11-ya Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

**Sergey V. Mishugin,** Cand. of Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, State Budgetary Healthcare Institution "City Clinical Hospital D.D. Pletneva of Moscow Healthcare Department"; 32, 11-ya Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-146-154

Обзорная статья / Review article

# Болевой синдром в онкологии. Возможности применения декскетопрофена

**М.В. Пчелинцев,** ORCID: 0000-0002-2582-3957, e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

**Резюме**

Боль является, несомненно, очень важной проблемой при ведении онкологических больных. В зависимости от интенсивности боли для ее лечения используются анальгетики из разных фармакологических групп. Согласно рекомендациям ВОЗ, основными средствами, применяемыми при ноцицептивной боли у онкологических больных, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), слабые и сильные опиоиды. При участии в формировании боли наряду с ноцицептивным нейропатического компонента к ним добавляются противоэпилептические препараты (карбамазепин, габапентин, прегабалин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), местные анестетики (лидокаин). Кроме этих препаратов применяются адъюванты. Эти лекарственные средства потенцируют анальгетический эффект НПВП и опиоидов, корректируют нежелательные реакции на них. Часто развитие интенсивной боли у пациентов обусловлено костными метастазами, которые формируются при онкологических процессах различной первичной локализации. При этом пациенты могут испытывать как постоянную, так и приступообразную, прорывную боль. Эффективность НПВП у онкологических пациентов обусловлена не только анальгетическим эффектом, но и воздействием на процессы воспаления в местах формирования и роста опухоли, а также в метастатических очагах. Декскетопрофена трометамол (ДКПТ) – эффективный и безопасный НПВП, представляющий собой водорастворимую соль правовращающего стереоизомера кетопрофена. Препарат обладает хорошей жирорастворимостью и растворимостью в воде. За счет этого ДКПТ может быстро всасываться, создавать терапевтические концентрации в плазме крови, преодолевать гематоэнцефалический барьер. Он оказывает выраженное и быстрое анальгетическое действие при различных заболеваниях, что связано как с центральными анальгетическими механизмами, так и с противовоспалительным действием в периферических тканях. Доказана эффективность ДКПТ при болях в костях, связанных с онкологическим процессом. Наличие раствора для внутривенного введения и быстрое действие при приеме внутрь позволяют применять препарат при прорывной боли. Препарат значительно потенцирует действие слабых и сильных опиоидов при комбинированной терапии, что дает возможность использовать опиоидные анальгетики в меньших дозах.

**Ключевые слова:** онкология, боль, анальгезия, НПВП, декскетопрофен, дексалгин

**Для цитирования:** Пчелинцев М.В. Болевой синдром в онкологии. Возможности применения декскетопрофена. *Медицинский совет*. 2020;(9):146–154. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-146-154.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Pain syndrome in oncology. Possibilities of dexketoprofen administration

**Mikhail V. Pchelintsev,** ORCID: 0000-0002-2582-3957, e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

Pavlov First St Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

**Abstract**

Pain is an important problem in oncology patients. Depending on its intensity, for pain treatment, analgesics of different pharmacological classes are used. According to WHO recommendations, for nociceptive pain treatment in oncology patients, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), mild and potent opioids are the essential medications. If in pain formation along with the nociceptive pain component, a neuropathic one is present, antiepilepsy drugs, tricyclic antidepressants, local anesthetics are added. Apart from these medicines, adjuvants are used. These agents potentiate the analgesic endpoint of NSAIDs and opioids, correct their adverse effects. Often, intensive pain development is driven by bone metastases, which form in oncologic processes of different primary localization. Herewith, patients could suffer from constant as well as from paroxysmal, "breakthrough" pain. The efficacy of NSAIDs in oncology patients is due not only to analgesic effect but also to their action on inflammatory processes in areas of tumor formation and growth as well as in metastatic foci. Dexketoprofen trometamol is an effective and safe NSAID, a water-soluble salt of a dexketoprofen dextrorotatory stereoisomer. The preparation has a good lipid and water solubility. Thus, dexketoprofen trometamol can rapidly absorb, create therapeutic concentrations in blood serum, and penetrate through brain-blood barrier. It produces a significant and fast analgesic action in different diseases, which is related both to central analgesic mechanisms and to anti-inflammatory effect in peripheral tissues. Dexketoprofen trometamol efficacy is proven in bone pain related to oncological disease. The availability of intravenous solution and the prompt action at oral administration allow using the medicine for "breakthrough" pain. The medication significantly potentiates the action of mild and potent opioids at combined therapy, which allows to use opioid analgesics in lower doses.

**Keywords:** oncology, pain, analgesia, NSAID, dexketoprofen, dexalgin

**For citation:** Pchelintsev M.V. Pain syndrome in oncology. Possibilities of dexketoprofen administration. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2020;(9):146–154. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-146-154.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.



© Пчелинцев М.В., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

Число больных злокачественными новообразованиями в странах мира, включая Россию, постоянно увеличивается. По данным ВОЗ, в 2008 г. было зарегистрировано 25 млн больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО), из них 12,7 млн новых случаев заболевания, и 7,6 млн смертельных исходов. В России в 2017 г. было выявлено 617 177 случаев ЗНО – это на 3% больше, чем в 2016 г. [1].

По прогнозу экспертов ВОЗ, в 2050 г. в мире будет насчитываться уже 75 млн человек с ЗНО, а число смертельных исходов от онкологических заболеваний составит 13–17 млн ежегодно регистрируемых случаев [2]. Боль – это, несомненно, очень важная проблема в онкологии. Боль является очень частым и тяжелым симптомом ЗНО. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дает следующее ее определение: «Боль – неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, которое обусловлено фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах, как при повреждении тканей» [3]. Особенно тяжелым состоянием является интенсивная хроническая боль, которая со временем становится самостоятельной болезнью. Хроническая боль может возникать на различных стадиях онкологического процесса. При ЗНО боль может быть вызвана большим числом причин: осложнениями процесса опухолевого роста, паранеопластическим синдромом, последствиями оперативного вмешательства, лучевой и химиотерапии. Например, у 10–20% пациентов, прооперированных в связи с выявлением злокачественной опухоли, развиваются постоперационные рубцы, спайки, из-за которых может возникать боль. Известно, что через 3 месяца после проведения мастэктомии может появляться очень сильная боль. Ее появление связано с тем, что происходит регенерация пересеченных при операции структур нервной ткани и в результате возникают невриномы, которые и являются источником формирования болевого импульса. Аналогичен механизм формирования фантомных болей после ампутации конечностей. Длительная, интенсивная, хроническая боль не имеет биологической целесообразности и ведет к психической дезадаптации, нарушению гомеостатических процессов в организме больного [4, 5].

Одной из причин интенсивной боли при онкологических заболеваниях являются метастазы в кости. Их часто выявляют при раке молочной железы, предстательной железы, почки, легкого. При раке молочной железы метастазы в кости диагностируются у 70–80% больных с распространенными формами заболевания, при этом наиболее часто поражаются поясничные (59%) и грудные (57%) отделы позвоночника, кости таза (49%) [6–8].

Это объясняется наличием венозновертебрального сплетения, куда поступает кровь из молочной железы и полости таза. Это сплетение характеризуется отсутствием клапанов, базальных мембран в сосудах костного мозга, низким внутрисосудистым давлением, что создает благоприятные условия для экстравазации опухолевых клеток [9]. Метастазы также локализуются в ребрах, костях черепа.

Согласно данным литературы, метастазирование в кости редко протекает бессимптомно [10]. Напротив, боль, вызванная метастатическим повреждением костей скелета, причиняет тяжелые страдания большинству пациентов с распространенными формами ЗНО [7, 11]. Боль появляется практически сразу в момент нарушения нормального процесса остеогенеза при развитии дисбаланса функции остеокластов и остеобластов. При этом кости теряют механическую устойчивость, становятся подвержены остеолизу, патологическим переломам. Появляются микропереломы, которые не визуализируются при рентгенографии и вызывают боль, особенно усиливающуюся при перепадах барометрического давления. Опухоль продуцирует биологически активные вещества, которые вызывают и поддерживают перифокальное воспаление, возникающее вокруг метастазов, усиливают отек и компрессию нервных волокон. В развитии болей в костях участвуют высвобождаемые при остеолизе в больших количествах биологически активные пептиды, простагландины Е1 и Е2. Они активно воздействуют на болевые (ноцицептивные) периферические рецепторы. Повышение внутрикостного давления растущим метастазом также влечет за собой растяжение тканей и провоцирует механическую стимуляцию болевых рецепторов [10]. Продолжительность жизни больных с изолированными метастазами в кости может быть достаточно большой [9]. Так, средняя продолжительность жизни пациента с раком молочной железы при изолированном поражении костной системы составляет 26 месяцев, а при комбинированном поражении костей и висцеральных органов – 21 месяц. Следовательно, пациенты страдают от сильной боли весьма продолжительное время, и обычно интенсивность боли при метастазах в кости с течением времени нарастает. Боль может возникать как при движении, так и в покое, более половины пациентов оценивают интенсивность боли как очень сильную [12]. Поэтому лечение боли у онкологических пациентов представляется очень важной задачей и требует применения современных подходов, в рамках которых должны использоваться эффективные и безопасные препараты.

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, МЕСТО НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (НПВП)

Основной принцип выбора обезболивающих препаратов у онкологических больных – это сопоставление интенсивности боли, имеющейся у пациента, и степени выраженности потенциального анальгетического эффекта у лекарственного средства. Такой подход получил название «анальгетическая лестница ВОЗ». Он был сформулирован в 1988 г. [13]. В клинической практике оценка боли по интенсивности проводится с помощью различных шкал и опросников. Наиболее широко применяются визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и нумерологическая шкала. Они достаточно схожи. Боль, которую пациент оценивает от 0 до 3 баллов (или от 0 до 30 мм по ВАШ) – это слабая боль, которую можно успешно лечить НПВП или

парацетамолом. От 3 до 6 баллов (от 31 до 60 мм по ВАШ) – умеренная по выраженности боль. Для ее купирования обычно необходимо применение вместе с НПВП опиоидных анальгетиков.

При боли умеренной интенсивности к лечению добавляют или слабые опиоиды (трамадол), или низкие дозы сильных опиоидов (морфин, оксикодон, трансдермальный фентанил). При интенсивной боли, оцениваемой от 6 до 10 баллов (от 61 до 100 мм по ВАШ), применяют сочетание НПВП или парацетамола с высокими дозами сильных опиоидов. Назначение НПВП совместно с опиоидами дает благоприятный синергизм анальгетических эффектов, что связано с различными взаимодополняющими механизмами действия на процессы развития и восприятия боли. Важно, что этот синергизм фармакодинамического действия позволяет уменьшить дозу опиоида в рамках комбинированного применения без снижения необходимого анальгетического эффекта, что уменьшает риски от его применения [14–17].

В рамках комбинированной терапии к НПВП и опиоидам могут быть добавлены адъювантные средства, к ним относятся психотропные, антигистаминные, глюкокортикоиды, слабительные, спазмолитики и другие фармакологические препараты. Действие адъювантных препаратов направлено на усиление терапевтического эффекта НПВП и опиоидов, ослабление, коррекцию их нежелательных эффектов.

Если боль носит смешанный патогенетический характер, то есть сочетается ноцицептивная и нейропатическая боль, то обязательно применяются антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин), местные анестетики (лидокаин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин). Среди препаратов для лечения ноцицептивной боли НПВП зарекомендовали себя как эффективные анальгетики при болях, вызываемых ЗНО, в том числе у пациентов с метастазами в кости. За счет сочетания центрального анальгетического и выраженного противовоспалительного действия в месте повреждения они эффективно воздействуют как на слабую, так и на умеренную по интенсивности боль, особенно когда разрушение тканей опухолевыми клетками сопровождается сильным воспалением. Формирование вокруг опухоли или метастатического очага перифокального воспаления делает назначение НПВП не только симптоматическим, но и патогенетическим лечением. Кроме того, некоторые исследователи не исключают, что НПВП оказывают ингибирующее влияние на развитие самих опухолевых клеток. В ряде работ было показано, что применение НПВП снижает риск метастазирования [18–20].

Месту НПВП и парацетамола в лечении боли у онкологических пациентов посвящено большое число работ и обзоров. В обзоре Mercadante [21] рассмотрены 13 рандомизированных контролируемых исследований. Исследования были отобраны в электронных базах данных при рассмотрении периода с января 2001 по декабрь 2011 г. В пяти исследованиях изучался парацетамол. Другие исследования оценивали эффективность метамизола, кеторолака, декскетопрофена, кетопрофена в лечении боли при раке, главным образом в сочетании с опиоидными анальгетиками. Авторами был сделан вывод, что НПВП целесообразно назначать пациентам, получающим опиоиды, при этом тщательно оценивая их пользу и влияние на опиоидную терапию у отдельных пациентов. В случае благоприятного ответа на применение препаратов возможно их длительное применение у пациентов.

В систематическом обзоре литературы, выполненном M. Nabal et al. [22], были проанализированы 12 статей, описывающих клинические исследования, отобранных из базы данных MedLine, EMBASE и Cochrane Central register of controlled trials. В исследованиях было продемонстрировано усиление анальгетического эффекта при совместном применении НПВП с опиоидами и возможность снижения дозы опиоидов при такой комбинации. Парацетамол был лишь незначительно эффективен в одном из пяти клинических исследований. Авторы обзора пришли к выводу, что проанализированные данные клинических исследований поддерживают положение о том, что добавление НПВП к опиоидам на III ступени анальгетической лестницы ВОЗ может улучшить анальгезию и снизить потребность в дозе опиоидов. При этом авторы сочли, что нет достаточных доказательств в пользу применения парацетамола в комбинации с опиоидами на III ступени обезболивания анальгетической лестницы ВОЗ.

В опубликованном в 2017 г. кохрейновском обзоре были проанализированы 11 исследований пероральных НПВП у взрослых с онкологической болью [23]. Исследования включали в себя 949 участников. Было констатировано, что при применении любого НПВП можно уменьшить боль различной интенсивности, вызываемую раком.

В обзоре немецких авторов, опубликованном в 2018 г. [24], был осуществлен поиск контролируемых исследований по применению НПВП у взрослых паллиативных пациентов с болями онкологического генеза. Поиск проводился в центральном регистре контролируемых исследований Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL, MEDLINE, PsycINFO и EMBASE. Последние из проанализированных статей были опубликованы в феврале 2018 г. Систематический поиск в этих базах позволил отобрать для анализа 43 исследования НПВП при раковой боли (n = 2925 пациентов). Авторы привели существенные доказательства удовлетворительного обезболивания при раке препаратами из группы НПВП по сравнению с плацебо. Не было получено никаких доказательств превосходства какого-либо из НПВП над другим представителем группы. Были получены доказательства уменьшения боли у пациентов при применении НПВП в обычном диапазоне доз. Эффект НПВП по выраженности был аналогичен анальгетическому эффекту при применении морфина в дозе до 15 мг или других опиоидов в эквивалентной 15 мг морфина дозе. Комбинация НПВП и опиоидов показала усиление анальгетического эффекта без снижения уровня переносимости лечения. Данные о сочетании НПВП со слабыми опиоидами были не очень обширны. По результатам анализа был сделан вывод, что НПВП могут быть рекомендованы для лечения онкологических болей как самостоя-

тельно, так и в комбинации с сильными опиоидами. Применение парацетамола у паллиативных пациентов не рекомендуется, так как по результатам анализа не было выявлено убедительных доказательств значимого обезболивания парацетамолом или его комбинацией с сильными опиоидами. Констатирован недостаток доказательств эффективности лечения боли НПВП при конкретных формах рака.

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕКСКЕТОПРОФЕНА ТРОМЕТАМОЛА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Одним из наиболее известных представителей НПВП, часто назначаемым по различным показаниям, включая боль у онкологических пациентов, является кетопрофен. Этот препарат обладает сочетанием благоприятных фармакодинамических и фармакокинетических свойств. Он демонстрирует выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность, отличается высокой биодоступностью, быстрым достижением пиковой концентрации в крови как после приема внутрь, так и после парентерального введения. Препарат способен легко проникать в ткани и полости, преодолевать тканевые барьеры, включая гематоэнцефалический барьер. За достаточно длительное время, прошедшее с момента его создания, кетопрофен стал широко применяться для лечения как острой, так и хронической боли различной этиологии [25, 26].

К сожалению, кетопрофен, как и другие неселективные в отношении ингибирования циклооксигеназ (ЦОГ) НПВП, может вызывать нежелательные реакции, в частности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [27, 28]. Поэтому была сделана попытка оптимизации эффективности и переносимости кетопрофена, имевшая в своей основе понимание особенностей его химического строения. Субстанция «обычного» кетопрофена представляет собой рацемат, то есть равномерную смесь энантиомеров – «зеркальных» право- (S+) и лево- (R-) вращающих стереоизомеров молекул действующего вещества. Энантиомерами (оптическими изомерами) являются пары оптических веществ-антиподов, характеризующихся противоположными по знаку и одинаковыми по величине вращениями в плоскости поляризации света при идентичности всех других физических и химических свойств (за исключением реакций с другими оптически активными веществами и физических свойств в оптически активной среде). Представители группы НПВП, производных арилпропионовых кислот, к которым относится кетопрофен, содержат асимметрический атом углерода. Вещества, связанные с этим атомом, могут формировать две различные конфигурации одной молекулы (энантиомеры). При этом только правовращающий стереоизомер (S+) кетопрофена имеет фармакологическую (анальгетическую, противовоспалительную) активность, определяя блокаду фермента ЦОГ-2, участвующего в образовании простагландинов в очаге повреждения тканей. Синтез этих простагландинов вызывает формирование ноцицептивной боли и развитие процессов экссудативного воспаления в месте повреждения тканей. Левовращающий стереоизомер (R-) практически не обладает фармакологической активностью, но при этом его метаболиты ответственны за развитие нежелательных эффектов кетопрофена. Химическая идентификация правовращающего стереоизомера кетопрофена и установление его роли в развитии фармакологического эффекта позволили создать новый лекарственный препарат – декскетопрофена трометамол (ДКПТ), представляющий собой водорастворимую соль правовращающего стереоизомера кетопрофена. Препарат был разработан компанией Menarini (Италия), на российском рынке представлен под торговым наименованием Дексалгин.

Дексалгин – это оригинальный, референтный ДКПТ. Именно Дексалгин используется в качестве эталона сравнения при фармакокинетических исследованиях, имеющих целью регистрацию генериков ДКПТ. Лекарственная форма Дексалгина для приема внутрь разрешена к использованию в европейских странах с февраля 1998 г., а его инъекционная форма – с октября 2002 г. В России Дексалгин®25 продается в таблетированной форме с 2003 г., а в инъекционной (Дексалгин®) – с 2009 г. В 2018 г. на рынок РФ вышел Дексалгин в гранулированной форме. В настоящее время ДКПТ зарегистрирован и разрешен для клинического применения во многих странах мира. Препарат продается в странах ЕС, Восточной Европы и Азии, а также в Центральной и Южной Америке.

Выполненное соединение декскетопрофена (ДКП) с трометамолом, создание трометамоловой соли ДКП улучшило его физико-химические свойства, фармакокинетику при применении препарата в лекарственной форме для приема внутрь (таблетки, гранулы). Известно, что на всасывание препарата в ЖКТ влияют ряд факторов: стабильность в кислой среде желудка, устойчивость к ферментам желудочного сока, наличие пищи в желудке на момент приема, скорость перистальтики ЖКТ, растворимость в липидах. Очень важны сочетание растворимости препарата в липидах и растворение в жидкости пищеварительного просвета. ДКП – препарат с высокой липофильностью. В свою очередь, соль трометамола обеспечивает быструю растворимость в воде. ДКП в виде соли трометамола в 100 раз более растворим в воде, чем свободная кислотная форма ДКП [29]. Эти химические свойства определяют быстрое и более полное всасывание ДКПТ в различных отделах ЖКТ (желудок, кишечник). При всасывании, помимо процесса трансмембранной пассивной диффузии, в абсорбцию препарата вовлечены и механизмы активного транспорта через мембраны энтероцитов. Таким образом обеспечивается более полная и быстрая абсорбция препарата в ЖКТ, достижение терапевтической концентрации в плазме крови и развитие фармакологического действия [30–33]. Максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема ДКПТ отмечается через 15–45 мин, что быстрее, чем при приеме внутрь обычного кетопрофена. Терапевтическая доза ДКПТ в 2 раза меньше, чем у обычного кетопрофена.

Кроме того, благодаря своим химическим свойствам ДКПТ является одним из немногих НПВП, которые можно вводить внутривенно. ДКПТ обладает выраженным обез-

боливающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием [30–32]. В плазме крови молекула трометамола в составе ДКПТ быстро гидролизуется. Это позволяет ДКП восстанавливать свою липофильность и обеспечивает его хорошее проникновение через гематоэнцефалический барьер. Попадание в ЦНС определяет эффективную реализацию механизмов анальгетической активности препарата в головном и спинном мозге [33]. Хорошо изучено центральное противоболевое действие ДКПТ, в том числе при лечении онкологических пациентов, которое обусловлено способностью препарата быстро проникать через гематоэнцефалический барьер благодаря выраженной жирорастворимости. Как и у других НПВП, анальгетическое действие ДКТП связано с подавлением синтеза простагландинов и ряда других нейроактивных веществ, играющих ключевую роль в формировании болевого импульса и в периферических тканях, и в ЦНС. При применении ДКПТ происходит достоверное снижение концентрации ряда важнейших провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6, которое хорошо коррелирует с клиническим эффектом препарата [34].

ДКПТ выпускается в нескольких лекарственных формах (для приема внутрь, в растворе для инъекций), что позволяет использовать его в различных клинических ситуациях. Препарат наиболее изучен при лечении острой боли, но может применяться и для потенцирования анальгетической терапии хронической боли различного генеза. Эффективность ДКПТ подтверждена в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Их результаты дают четкие доказательства высокой эффективности ДКПТ и быстрого наступления лечебного действия при боли самого различного происхождения [31]. Анальгетический потенциал ДКПТ подтверждает метаанализ 7 РКИ, в которых эффективность однократного приема этого лекарства в дозе 12,5 и 25 мг сравнивалась с плацебо (суммарно 681 и 289 пациентов). Выраженность обезболивающего действия оценивалась по показателю number needed to treat – NNT. Этот показатель оценивает количество больных, которых необходимо пролечить препаратом до получения отличия от плацебо по анальгетическому эффекту более чем на 50%. Чем меньше абсолютное значение индекса number needed to treat – NNT (в идеале он должен составлять 1), тем выше эффективность препарата. Данный показатель у ДКПТ составил 3,2 через 4 ч после приема и 3,6 через 6 ч после приема. Выполненный метаанализ продемонстрировал, что по обезболивающему эффекту ДКПТ не уступал другим представителям группы НПВП [35].

По результатам еще одного метаанализа 5 РКИ была продемонстрирована тенденция зависимого от дозы эффекта ДКПТ. Так, NNT для ДКПТ в дозе 12,5 мг составляет 3,5, в дозе 25 мг – 3,0, а в дозе 50 мг – 2,1 [36].

В исследовании Metsher et al. ДКПТ в дозе 25 мг 3 раза в день сравнивали с трамадолом 50 мг 3 раза в день у 192 больных, испытывающих выраженную боль (ВАШ > 50 мм) в нижней части спины. Все больные в качестве дополнительного анальгетика получали парацетамол до 2 г/сут. К четвертому дню исследования ДКПТ продемонстрировал достоверно больший клинический эффект (на 22,9%). При этом дополнительный прием парацетамола в группе пациентов, принимавших ДКПТ, перестал быть необходимым уже после первого дня лечения. В группе пациентов, принимавших трамадол, использование парацетамола требовалось в среднем 3 дня (p = 0,011) [37].

Имеются доказательные данные, что ДКПТ был эффективен в амбулаторной практике при терапии боли умеренной и средней интенсивности у онкологических пациентов с метастазами в кости скелета или с первичной злокачественной опухолью, поражающей костную ткань. В исследовании Rodríguez [38] ДКПТ показал хорошее обезболивающее действие при боли у данной группы онкологических пациентов. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании сравнивалась анальгетическая эффективность ДКПТ и кеторолака у 115 онкологических пациентов с болями, вызванными метастазами опухоли в кости.

В исследование включались пациенты с интенсивностью боли выше 40 мм по ВАШ. Для оценки боли и обезболивающего эффекта ДКПТ и кеторолака, помимо ВАШ, использовался индекс оценки боли. Анальгетическое действие ДКПТ оценивалось при приеме суточной дозы препарата. Препарат сравнения кеторолак назначали внутрь по 10 мг 4 раза в сутки. В конце периода лечения средние значения интенсивности боли по ВАШ в обеих группах были сходными (32 ± 24 мм для ДКПТ и 40 ± 30 мм для кеторолака; p = 0,12). Среди пациентов, принимавших ДКПТ, было больше тех, кто в ходе исследования отметил снижение интенсивности боли относительно исходного уровня на величину, большую или равную 20 мм по ВАШ (75% пациентов, принимавших ДКПТ, и 65% пациентов, принимавших кеторолак). Около половины пациентов в обеих группах в конце лечения имели интенсивность боли менее 30 мм по ВАШ (55% для ДКП и 47% для кеторолака). Показатели индексов оценки боли в группе ДКПТ по сравнению с кеторолаком были лучше (8,5 ± 2,3 мм против 9,7 ± 2,9 мм соответственно; p = 0,04). Разницы по потребности в дополнительных средствах для облегчения боли между группами не было.

Таким образом, в проведенном исследовании препараты продемонстрировали достоверно сходное обезболивающее действие с тенденцией к несколько более выраженному анальгетическому эффекту к седьмому дню лечения у ДКПТ. В оценке общей эффективности более высокий процент пациентов и врачей оценили ДКПТ как «довольно эффективный» или «очень эффективный» препарат по сравнению с кеторолаком. Процент пациентов, исключенных из исследования по любой причине, в том числе из-за недостаточного терапевтического эффекта или нежелательных явлений, был ниже в группе ДКПТ, чем в группе кеторолака. Нежелательные эффекты при использовании кеторолака возникали чаще, чем при использовании ДКПТ: у 24 и 16% пациентов соответственно. Серьезные нежелательные реакции имели место у 3,5% пациентов из обеих групп, но был только один случай желудочно-кишечного кровотечения, связанный с применением кеторолака.

По результатам исследования был сделан вывод, что ДКПТ дает хороший анальгетический эффект при лечении интенсивной боли, обусловленной метастазами в кости. Выраженность этого эффекта сравнима с выраженностью эффекта кеторолака в дозе 40 мг в сутки внутрь при лучшем профиле переносимости ДКПТ. Боль при метастазах в кости включена в показания к применению для инъекционной формы ДКПТ. Учитывая возможность внутривенного назначения, ДКПТ может быть применен при прорывной боли у онкологических пациентов, которым проводится плановое лечение опиоидными препаратами [17], или при приступе острой боли, развившемся у не получающего постоянного обезболивающего лечения пациента.

Прорывная боль (breakthrough pain) – это транзиторное усиление боли, возникающее на фоне относительно стабильной и адекватно контролируемой препаратами постоянной, «фоновой» боли. В российских клинических рекомендациях «Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» [5] ей дается следующее определение: «Прорывная боль – временное резкое спонтанное или эпизодически возникающее усиление боли на фоне приема препаратов в пролонгированных лекарственных формах. Обычно проявляется внезапным, очень интенсивным и коротким по времени приступом боли». Прорывной является боль на фоне постоянно проводимого медикаментозного обезболивания. Прорывную боль при раке подразделяют на два типа: спонтанную, возникающую без видимых причин, и инцидентную, обусловленную видимой причиной. Инцидентную боль разделили на предсказуемую (ожидаемую, прогнозируемую) и непредсказуемую (внезапную). Наступление прорывной боли в 20–40% случаев связано с двигательной активностью, что особенно характерно для больных с костными метастазами. Среднее время пика прорывной боли – 3–5 мин, средняя продолжительность – 30–60 мин. Пациент может испытывать до 3–4 эпизодов прорывной боли в день.

При острой боли различного генеза или прорывной боли у онкологических пациентов ДКПТ можно вводить внутривенно струйно или внутривенно капельно в дозе 50 мг (2,0 мл; 25 мг/мл) с интервалом в 6–12 ч. Максимальная суточная доза препарата составляет 150 мг. При необходимости повторные введения ДКПТ в инъекционной форме могут осуществляться в течение двух суток. Показано, что формула препарата физико-химически стабильна в сочетании с инъекционными растворами морфина, трамадола, метамизола, лидокаина, гепарина и метоклопрамида, которые также вводят пациентам с острой интенсивной болью, то есть он не вступает с ними в фармацевтическое взаимодействие [39].

Лечение ДКПТ может проводиться препаратом в энтеральной форме. Пероральная форма содержит 25 мг ДКПТ и начинает действовать в течение 15 (гранулы) – 30 мин (таблетки) после приема внутрь. Эффект продолжается 4–6 ч. Максимальная концентрация при приеме таблетированной формы достигается в среднем через 30 мин. Максимальная суточная дозировка составляет не более 75 мг. Лечение может продолжаться до 5 дней. Наличие инъекционной и энтеральной форм ДКПТ позволяет при необходимости проводить «ступенчатую» анальгетическую терапию. В этом случае лечение начинают с внутривенного или внутримышечного введения препарата, а затем его продолжают препаратом в энтеральной форме.

Получены данные, что комбинированное применение ДКПТ с опиоидными анальгетиками значительно (до 30–45%) снижает потребность в препаратах этой группы, что существенно повышает безопасность терапии. Это было отмечено в систематическом обзоре применения ДКПТ (3381 пациент) при острой и хронической боли [40]. С учетом потенцирования анальгетического эффекта при совместном применении опиоидов и НПВП был разработан и создан комбинированный препарат, включающий ДКПТ и трамадол. Идея создания препарата основана на принципе мультимодальной анальгезии. Комбинируемые препараты дополняют друг друга по механизмам обезболивающего действия (влияние на синтез простагландинов, активация опиоидных рецепторов, ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина). Взаимодополняющими у ДКПТ и трамадола являются фармакокинетические профили. Комбинированный препарат содержит ДКПТ в дозе 25 мг и трамадол в дозе 75 мг. Он зарегистрирован пока только за рубежом под названием Skudexa. Эффективность и безопасность комбинированного препарата, содержащего ДКПТ и трамадол, получила позитивную оценку в ряде клинических исследований при боли, связанной с различными заболеваниями [41, 42].

Известно, что в настоящее время стратификация выбора НПВП преимущественно связана с потенциальными рисками развития нежелательных реакций у пациентов со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому установленная частота развития нежелательных реакций при применении препарата этой группы является важным фактором его выбора для лечения больного. Об уровне безопасности применения ДКПТ можно судить по эпидемиологическому исследованию, в котором оценивался риск развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании препарата в реальной клинической практике. В работе J. Laporte et al. [43] был выполнен анализ 2813 эпизодов кровотечений из ЖКТ, диагностированных у пациентов в 18 госпиталях Испании и Италии в 1998–2001 гг. Контрольную группу составили 7193 пациента, соответствующих по полу и возрасту. Риск развития кровотечений (отношение шансов, ОШ) на фоне приема ДКПТ составил 4,9. Это было ниже, чем при использовании пациентами мелоксикама (5,7), ацетилсалициловой кислоты (8,0) и особенно кеторолака (24,7). Большинство случаев кровотечений, возникших на фоне приема ДКПТ, развились при применении его в суточной дозе, превышающей 50 мг. У больных, получавших ДКПТ в дозе менее 50 мг, риск развития кровотечений был существенно меньше (2,3).

Крупной работой, в которой изучалась безопасность ДКПТ, стало наблюдательное постмаркетинговое исследование X. Carne et al. [44]. Исследователи оценили

частоту осложнений у 7337 больных при использовании различных НПВП: ДКПТ (n = 5429), диклофенака (n = 485), ибупрофена (n = 479), парацетамола (n = 459), метамизола (n = 207), ацеклофенака (n = 103), напроксена (n = 74), пироксикама (n = 69) и дексибупрофена (n = 32). По результатам исследования парацетамол, метамизол и ДКПТ показали наилучшую переносимость. Распространенность нежелательных реакций составила 2,7% у парацетамола и метамизола и 3,6% у ДКПТ. Так, в сравнении с парацетамолом риск развития ЖКТ-осложнений (ОШ) при использовании ДКПТ составил 1,30 (0,77–2,19), ибупрофена – 1,57 (0,79–3,13), напроксена – 2,31 (0,64–8,27), пироксикама – 2,63 (0,85–8,15), диклофенака – 3,37 (1,87–6,06).

В систематическом обзоре, изучавшем применение ДКПТ при острой и хронической боли различной этиологии, было отмечено, что ни в одном из проанализированных 35 клинических исследований, в которые были включены 6380 пациентов, при применении ДКП не было зафиксировано таких серьезных нежелательных явлений, как желудочно-кишечное кровотечение, инфаркт миокарда, или смерти пациента [35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение интенсивной боли, в том числе онкологического генеза, представляет важную и сложную проблему. НПВП являются неотъемлемой частью ее решения.

Препараты этой группы в силу своего патогенетического действия эффективно помогают при ноцицептивной боли, практически всегда ассоциированной с воспалением. Несомненно, ДКПТ – это ценный фармакологический инструмент из группы НПВП в современном арсенале препаратов для лечения боли. Уникальная химическая структура определяет фармакокинетические параметры препарата, позволяющие быстро и эффективно проникать через энтеральный и гематоэнцефалический барьеры. Быстрое накопление препарата в плазме крови и структурах ЦНС приводит к выраженному и быстрому анальгетическому эффекту при различной патологии. У онкологических пациентов ДКПТ может с успехом использоваться как средство, потенцирующее действие опиоидных анальгетиков, оказывающее опиоидсберегающее действие, снижающее риски от их использования. При внутривенном введении возможно использование препарата для купирования прорывной боли у онкологических больных и боли, вызванной метастазами опухоли в кости. Имея высокую эффективность, препарат одновременно обладает хорошим профилем безопасности, что расширяет возможности его применения у полиморбидных пациентов. Все эти качества присущи Дексалгину – оригинальному декскетопрофену, доступному для широкого клинического использования в нашей стране.

Поступила / Received 29.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.05.2020
Принята в печать / Accepted 28.05.2020

**Список литературы**


1. 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.
2. Stewart B.W., Kleihues P. (eds.) *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press; 2003. 351 p. Available at: https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2003.
3. Merskey H., Bugduk N. (eds.) *Classification of Cronic Pain Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994. 222 p. Available at: https://trove.nla.gov.au/work/30047874?q&sort=holdings+desc&_=1590579576900&versionId=265471327.
4. Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2018;8(3s2):617–635. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-47.pdf.
5. Абузарова Г.Р., Арутюнов Г.П., Данилов А.Б., Данилов А.Б., Куняева Т.А., Молчанов И.В., Невзорова Д.В., Проценко Д.Н., Пчелинцев М.В. *Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи: клинические рекомендации*. 2016. 60 с. Режим доступа: https://docplayer.ru/44227265-Klinicheskie-klinicheskie-rekomendacii-hronicheskiy-bolevoy-sindrom-hbs-u-vzroslyh-pacientov-nuzhdayushchihsya-v-palliativnoy-medicinskoy-pomoshchi.html.
6. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. *Метастатическое поражение костей при солидных опухолях и возможности использования клодроната (Бонефос) в клинической онкологии (обзор литературы)*. СПб.; 1995. 47 с.
7. Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N. 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.
8. 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.
9. Xiang J., Hurchla M.A., Fontana F., Su X., Amend S.R., Esser A.K. et al. CXCR4 Protein Epitope Mimetic Antagonist POL5551 Disrupts Metastasis and Enhances Chemotherapy Effect in Triple-Negative Breast Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(11):2473–2485. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0252.
10. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Филатова Л.В., Криворотько П.В., Коларькова В.В., Семиглазов В.Ф. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013;(1-2):17–22. doi: 10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-17-22.
11. Reale C., Turkiewicz A.M., Reale C.A. Analgic treatment of pain associated with bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;37(1):1–11. doi: 10.1016/S1040-8428(99)00066-9.
12. Большакова С.А., Хмелевский Е.В., Добровольская Н.Ю., Бычков Ю.М. Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2012;4(12). Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/bolsh_v12.htm.
13. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv.* 1988;7(1):195–208. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2454740/
14. 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.
15. Fletcher D., Benoist 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.
16. Ahmad I., Ahmed M.M., Ahsraf M.F., Naeem A., Tasleem A., Ahmed M., Farooqi M.S. Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review. *Cureus*. 2018;10(9):e3286. doi: 10.7759/cureus.3286.
17. Абузарова Г.Р. Боль в онкологии. Грани проблемы. *Медицинский совет.* 2018;(10):98–100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-97-100.
18. 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.
19. Baron J.A. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res.* 2003;37:1–24. doi: 10.1159/000071364.
20. Xuan-zhang Huang, Peng Gao, Jing-xu Sun, Yong-xi Song, Cheng-che Tsai, Jing Liu 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.
21. Mercadante S., Giarratano A. The Long and Winding Road of NonSteroidal Antinflammatory Drugs and Paracetamol in Cancer Pain Management: A Critical Review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):140–145. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.001.
22. Nabal M., Librada S., Redondo M.J., Pigni A., Brunelli C., Caraceni A. The Role of Paracetamol and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Addition to WHO Step III Opioids in the Control of Pain in Advanced Cancer. A Systematic Review of the Literature. *Palliat Med*. 2012;26(4):305–312. doi: 10.1177/0269216311428528.
23. Derry S., Wiffen P.J., Moore R., McNicol E.D., Bell R.F., Carr D.B. et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(7):CD012638. doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2.
24. Schüchen R.H., Mücke M., Marinova M., Kravchenko D., Hauser W., Radbruch L., Conrad R. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(7):1235–1254. doi: 10.1002/jcsm.12352.
25. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M., Colombo M., Fischer F., D'Imporzano M. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–188. doi: 10.4081/reumatismo.2010.172.
26. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):731–738. Avaible at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711416/
27. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L., Gutthann S.P., Carson J.L., Griffin M. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312(7046):1563–1566. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1563.
28. Lanas A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M., Gomollón F., Feu F., González-Pérez A. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut*. 2006;55:1731–1738. doi: 10.1136/gut.2005.080754.
29. Evans A.M. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(3):237–256. doi: 10.1007/BF00266343.
30. Barbanoj M., Antonijoan R., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):245–262. doi: 10.2165/00003088-200140040-00002.
31. Rodríguez M.J., Arbós R.M., Amaro S.R. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(11):1625–1640. doi: 10.1586/14737175.8.11.1625.
32. Walczak J.S. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain Manag*. 2011;1(5):409–416. doi: 10.2217/pmt.11.42.
33. Mauleon D., Artigas R., Garcia M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996;52:24–46. doi: 10.2165/00003495-199600525-00005.
34. Iohom G., Walsh M., Higgins G., Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2002;88(4):520–526. doi: 10.1093/bja/88.4.520.
35. Barden J., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub2.
36. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
37. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig*. 2001;118(4):147–151. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11217678/
38. Rodríguez M., Contreras D., Gálvez R., Castro A., Camba M.A., Busquets C., Herrera J. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003;104(1–2):103–110. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00470-0.
39. Borras L., Gómez M., Sala J., Zapata A., Remei A., Martin B. et al. Physicochemical compatibility of dexketoprofen trometamol injectable solution with pharmaceutical products of frequent combined use in the clinical setting. *Bas Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;99(S1):56. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/toc/17427843/2006/99/s1.
40. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
41. Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R., Tóth-Bagi Z., Dietrich T., Milleri S. et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain*. 2015;16:60. doi: 10.1186/s10194-015-0541-5.
42. Varrassi G., Coaccioli S., Hanna M., Macheras G., Montero A., Perrot S. Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dexketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-To-Severe Acute Pain: A Delphi Study. *Adv Ther*. 2019;36(11):3174–3185. doi: 10.1007/s12325-019-01096-0.
43. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety*. 2004;27(6):411–420. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
44. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31(8):533–540. doi: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.

## References

1. Sarmanayeva R.R., Abuzarova G.R., Bychkova N.M., Alexeeva G.S. Treatment of variable pain syndrome in radiation therapy of bone metastases of breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):165–168. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-165-168.
2. Stewart B.W., Kleihues P. (eds.) *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press; 2003. 351 p. Available at: https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2003.
3. Merskey H., Bugduk N. (eds.) *Classification of Cronic Pain Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994. 222 p. Available at: https://trove.nla.gov.au/work/30047874?q&sort=holdings+desc&_=1590579576900&versionId=265471327.
4. Kogonia L.M., Voloshin A.G., Novikov G.A., Sidorov A.V. Practical guidelines for the management of chronic pain in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumoursis*. 2018;8(3s2):617–635. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-47.pdf.
5. Abuzarova G.R., Arutyunov G.P., Danilov A.B., Danilov A.B., Kunyaeva T.A., Molchanov I.V., Nevzorova D.V., Protsenko D.N., Pchelintsev M.V. Clinical guidelines for chronic pain syndrome (CPS) in adult patients in need of palliative care. 2016. 60 p. (In Russ.) Available at: https://docplayer.ru/44227265-Klinicheskie-klinicheskie-rekomendacii-hronicheskiy-bolevoy-sindrom-hbs-u-vzroslyh-pacientov-nuzhdayushchihsya-v-palliativnoy-medicinskoy-pomoshchi.html.
6. Moiseenko V.M., Blinov N.N. *Metastatic bone damage in solid tumours and the possibility of using clodronate (Bonefos) in clinical oncology (literature review)*. St Petersburg; 1995. 47 p. (In Russ.)
7. Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N. 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.
8. 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.
9. Xiang J., Hurchla M.A., Fontana F., Su X., Amend S.R., Esser A.K. et al. CXCR4 Protein Epitope Mimetic Antagonist POL5551 Disrupts Metastasis and Enhances Chemotherapy Effect in Triple-Negative Breast Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(11):2473–2485. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0252.
10. Semiglazova T.Y., Semiglazov V.V., Filatova L.V., Krivorotko P.V., Kolarkova V.V., Semiglazov V.F. Quality of life is an important criterion for the efficiency of targeted therapy for metastatic skeletal involvement in breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system*. 2013;(1-2):17–22. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-17-22.
11. Reale C., Turkiewicz A.M., Reale C.A. Analgic treatment of pain associated with bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;37(1):1–11. doi: 10.1016/S1040-8428(99)00066-9.
12. Bolshakova S.A., Khmelvsky E.V., Dobrovolskaya N.Y., Bychkov Y.M. Pain changes in patients with bone metastases of breast cancer after palliative radiotherapy and bisphosphonates administration. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii = Vestnik Russian Scientific Center of Roentgenoradiology*. 2012;4(12). (In Russ.) Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/bolsh_v12.htm.
13. Stjernsward J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv*. 1988;7(1):195–208. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2454740/
14. 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.
15. Fletcher D., Benoist 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.

16. Ahmad I., Ahmed M.M., Ahsraf M.F., Naeem A., Tasleem A., Ahmed M., Farooqi M.S. Pain Management in Metastatic Bone Disease: A Literature Review. *Cureus*. 2018;10(9):e3286. doi: 10.7759/cureus.3286.
17. Abuzarova G.R. Cancer pain: facets of a problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(10):97–100. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-97-100.
18. 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.
19. Baron J.A. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Prog Exp Tumor Res*. 2003;37:1–24. doi: 10.1159/000071364.
20. Xuan-zhang Huang, Peng Gao, Jing-xu Sun, Yong-xi Song, Cheng-che Tsai, Jing Liu 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.
21. Mercadante S., Giarratano A. The Long and Winding Road of NonSteroidal Antinflammatory Drugs and Paracetamol in Cancer Pain Management: A Critical Review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(2):140–145. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.01.001.
22. Nabal M., Librada S., Redondo M.J., Pigni A., Brunelli C., Caraceni A. The Role of Paracetamol and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Addition to WHO Step III Opioids in the Control of Pain in Advanced Cancer. A Systematic Review of the Literature. *Palliat Med*. 2012;26(4):305–312. doi: 10.1177/0269216311428528.
23. Derry S., Wiffen P.J., Moore R., McNicol E.D., Bell R.F., Carr D.B. et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(7):CD012638. doi: 10.1002/14651858.CD012638.pub2.
24. Schüchen R.H., Mücke M., Marinova M., Kravchenko D., Hauser W., Radbruch L., Conrad R. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(7):1235–1254. doi: 10.1002/jcsm.12352.
25. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M., Colombo M., Fischer F., D'Imporzano M. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–188. doi: 10.4081/reumatismo.2010.172.
26. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L., Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):731–738. Avaible at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711416/
27. Henry D., Lim L., Garcia Rodriguez L., Gutthann S.P., Carson J.L., Griffin M. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312(7046):1563–1566. doi: 10.1136/bmj.312.7046.1563.
28. Lanas A., Garsia-Rodriguez L., Arroyo M., Gomollón F., Feu F., González-Pérez A. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX-2 inhibitors, traditional non-steroidal non-aspirin NSAID, aspirin, and combinations. *Gut*. 2006;55:1731–1738. doi: 10.1136/gut.2005.080754.
29. Evans A.M. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;42(3):237–256. doi: 10.1007/BF00266343.
30. Barbanoj M., Antonijoan R., Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(4):245–262. doi: 10.2165/00003088-200140040-00002.
31. Rodríguez M.J., Arbós R.M., Amaro S.R. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(11):1625–1640. doi: 10.1586/14737175.8.11.1625.
32. Walczak J.S. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. *Pain Manag*. 2011;1(5):409–416. doi: 10.2217/pmt.11.42.
33. Mauleon D., Artigas R., Garcia M.L., Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996;52:24–46. doi: 10.2165/00003495-199600525-00005.
34. Iohom G., Walsh M., Higgins G., Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2002;88(4):520–526. doi: 10.1093/bja/88.4.520.
35. Barden J., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub2.
36. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
37. Metscher B., Kübler U., Jahnel-Kracht H. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. *Fortschr Med Orig*. 2001;118(4):147–151. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11217678/
38. Rodríguez M., Contreras D., Gálvez R., Castro A., Camba M.A., Busquets C., Herrera J. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain*. 2003;104(1–2):103–110. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00470-0.
39. Borras L., Gómez M., Sala J., Zapata A., Remei A., Martin B. et al. Physicochemical compatibility of dexketoprofen trometamol injectable solution with pharmaceutical products of frequent combined use in the clinical setting. *Bas Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;99(S1):56. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/toc/17427843/2006/99/s1.
40. Moore R.A., Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol*. 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
41. Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R., Tóth-Bagi Z., Dietrich T., Milleri S. et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain*. 2015;16:60. doi: 10.1186/s10194-015-0541-5.
42. Varrassi G., Coaccioli S., Hanna M., Macheras G., Montero A., Perrot S. Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dexketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-To-Severe Acute Pain: A Delphi Study. *Adv Ther*. 2019;36(11):3174–3185. doi: 10.1007/s12325-019-01096-0.
43. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety*. 2004;27(6):411–420. doi: 10.2165/00002018-200427060-00005.
44. Carne X., Rios J., Torres F. Postmarketing cohort study to assess the safety profile of oral dexketoprofen trometamol for mild to moderate acute pain treatment in primary care. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009;31(8):533–540. doi: 10.1358/mf.2009.31.8.1419070.

***Информация об авторе:***

**Пчелинцев Михаил Владимирович,** к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

***Information about the author:***

**Mikhail V. Pchelintsev,** Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence Based Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: mvpchelintsev@inbox.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-156-164

Обзорная статья / Review article

# Особенности нутриционной поддержки при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

**С.А. Волчёнков**[1]✉,
e-mail: Stanislav.volchenkov@yahoo.com
**Л.В. Филатова**[1,2]
**Е.В. Черкасова**[1]
**А.К. Ковязин**[1]
**С.В. Любимов**[1]
**И.С. Зюзгин**[1]
**Т.Ю. Семиглазова**[1,2]

[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; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

**Резюме**

Представлен обзор литературы по особенностям нутриционной поддержки онкогематологических больных, перенесших аллогенную (аллоТГСК) и аутологичную трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК).

Трансплантация костного мозга ассоциирована с высоким риском развития нутриционной недостаточности. Нутриционная поддержка (НП) показана больным, перенесшим аллоТГСК и аутоТГСК с целью снижения частоты развития инфекционных осложнений, снижения риска развития тяжелых форм острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В настоящее время есть рекомендации по проведению НП при аллоТГСК, в то время как нет рекомендаций для пациентов при аутоТГСК.

Важной задачей при планировании НП является расчет суточной энергетической потребности. Трансплантация костного мозга сопровождается длительным отрицательным балансом азота. Потребность в белке при проведении аллоТГСК значительно выше, чем у пациентов при проведении химиотерапии, и составляет 1,5–2 г/кг в сутки. Эффективным методом мониторинга потребности в белке у гематологических пациентов при проведении аутоТГСК и аллоТГСК является расчет азотистого баланса и суточной нормы белка.

Проанализирована роль макронутриентов и иммунонутриентов в восстановлении пациентов при проведении аллоТГСК. Показано, что низкий уровень витамина D, витамина А увеличивает риск развития и тяжесть течения реакции «трансплантат против хозяина». Добавление омега-3 жирных кислот способствует поддержанию оптимальной пропорции потребления калорий из липидов, а также поддержанию необходимого уровня триглицеридов в крови. В статье представлены данные о снижении риска развития острой РТПХ при системном добавлении омега-3 жирных кислот.

Для окончательной оценки влияния нейтропенической диеты на развитие инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов необходимы рандомизированные проспективные многоцентровые исследования с разработкой единого подхода к выбору диеты при проведении ТГСК.

**Ключевые слова:** нутриционная поддержка, нутриционная недостаточность, аллогенная и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунонутриенты, нейтропеническая диета

**Для цитирования:** Волчёнков С.А., Филатова Л.В., Черкасова Е.В., Ковязин А.К., Любимов С.В., Зюзгин И.С., Семиглазова Т.Ю. Особенности нутриционной поддержки при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Медицинский совет*. 2020;(9):156–164. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-156-164.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Features of nutritional support during stem cell transplantation

**Stanislav A. Volchenkov**[1]✉,
e-mail: Stanislav.volchenkov@yahoo.com
**Larisa V. Filatova**[1,2]
**Evgeniia V. Cherkasova**[1]
**Aleksei K. Koviazin**[1]
**Stanislav V. Lyubimov**[1]
**Ilia S. Zyuzgin**[1]
**Tatiana Yu. Semiglazova**[1,2]

[1] Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

**Abstract**

This article presented a review of the literature on the features of nutritional support for oncohematological patients who have undergone allogeneic (alloHSCT)/autologous hematopoietic stem cell transplantation (autoHSCT).

Bone marrow transplantation associated with a high risk of developing nutritional deficiencies. Nutritional support (NP) is indicated for patients undergoing alloHSCT and autoHSCT in order to reduce the incidence of infectious complications and reduce the risk of developing severe forms of acute and chronic GVHD. Currently, there are recommendations for conducting NP in alloHSCT, while there are no recommendations for patients with autoHSCT.



© Волчёнков С.А., Филатова Л.В., Черкасова Е.В., Ковязин А.К., Любимов С.В., Зюзгин И.С., Семиглазова Т.Ю., 2020

An important task in planning NP is the calculation of the daily energy requirement. Bone marrow transplantation accompanied by a prolonged negative nitrogen balance. The protein requirement for alloHSCT is significantly higher than for patients with chemotherapy alone – 1.5–2 g/kg per day. An effective method of controlling the needs of hematological patients during the analysis of HSCT and alloHSCT is the calculation of the nitrogen balance and the daily protein norm.
In this article was analyzed the role of macronutrients and immunonutrients in the recovery of patients during alloHSCT. It has been shown that low levels of vitamin D and vitamin A increase the risk of development and the severity of the transplant versus host reaction. The addition of omega-3 fatty acids helps maintain an optimal proportion of calorie intake from lipids, as well as maintain the necessary level of triglycerides in the blood. The article presents data on reducing the risk of developing acute GVHD with systemic addition of omega-3 fatty acids.
For a final assessment of the effect of the neutropenic diet on the development of infectious complications in oncohematological patients, randomized prospective multicenter studies with the development of a unified approach in choosing a diet for HSCT are needed.

**Keywords:** nutritional support, nutritional insufficiency, allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation, immunonutrients, neutropenic diet

**For citation:** Volchenkov S.A., Filatova L.V., Cherkasova E.V., Koviazin A.K., Lyubimov S.V., Zyuzgin I.S., Semiglazova T.Yu. Features of nutritional support during stem cell transplantation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):156–164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-156-164.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.



## ВВЕДЕНИЕ

Аллогенная (аллоТГСК) и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) являются стандартом в лечении лейкозов, рецидивов и первично-резистентных лимфом [1–3]. Трансплантация костного мозга ассоциирована с целым каскадом реакций, включающих активацию воспалительного ответа организма, метаболические нарушения, диспепсию и другие различные осложнения, которые способствуют снижению количества потребляемой пищи и, в конечном итоге, негативно влияют на нутритивный статус. Отмечено, что развитие недостаточности питания неблагоприятно сказывается на восстановлении пациентов после трансплантации, увеличивает риск развития отторжения трансплантата, повышает риск смертности от прогрессирования заболевания и т.д. [4–8]. При этом необходимость в компенсации недостаточности питания возникает при аллогенной ТГСК у 92% пациентов, при аутологичной ТГСК – у 37% пациентов. Одним из важнейших факторов риска развития осложнений и увеличения смертности у пациентов, перенесших аллоТГСК, являются гипотрофия (ИМТ < 18,5 кг/м$^2$) или ожирение (ИМТ ⩾ 30 кг/м$^2$) [9–10].

В 2016 г. ASPEN (Американское общество парентерального и энтерального питания) и ESPEN (Европейское общество клинического питания и обмена веществ) опубликовали рекомендации по скринингу и нутритивной поддержке (НП) пациентов, перенесших аллоТГСК [5, 11–12], включающие следующие основные положения:

- рекомендуется нутриционная поддержка больных, перенесших аллоТГСК, с целью снижения частоты развития инфекционных осложнений;
- недостаточность питания может развиваться у больных злокачественными новообразованиями как до, так и в процессе лечения, оказывая негативное влияние на результат терапии (повышение токсичности, развитие инфекционных осложнений, мукозитов, диареи и т.д.). При развитии серьезных мукозитов, трудноизлечимой рвоты, пареза кишечника, тяжелой мальабсорбции, затяжной диареи или симптомов поражения ЖКТ на фоне РТПХ рекомендовано обязательное проведение парентерального питания;
- энтеральному питанию (ЭП) следует отдавать предпочтение как наиболее физиологичному способу нутритивной поддержки [13]. На фоне терапии значительно возрастают потребности в белке и нутриентах, которые невозможно восполнить с помощью обычной пищи. Поэтому особенно важно применять обогащенные белком смеси. Если пероральное питание неадекватно, предпочтение стоит отдать зондовому питанию по сравнению с парентеральным питанием.

По данным Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT), в 2016 г. выполнены 22 806 аутоТГСК [6], а в 2017 г. – уже 23 945 аутоТГСК [7]. Несмотря на ежегодное увеличение количества проведенных аутоТГСК, в настоящее время отсутствуют общепринятые рекомендации по НП у гематологических больных, которым запланирована высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с последующей аутоТГСК. Тем не менее, ряд клиник создают собственные протоколы по нутриционной поддержке для пациентов при аутоТГСК. Разрабатываются локальные рекомендации по расчету необходимой калорийности питания, назначению дополнительного энтерального (ЭП) и парентерального питания (ПП), необходимости применения нейтропенической диеты (НД) и добавления иммунонутриентов [14].

## РАСЧЕТ КАЛОРИЙНОСТИ

Доказано, что у пациентов, получающих ВДХТ с последующей ТГСК, преобладают процессы гиперкатаболизма, обуславливающие высокий риск развития недостаточности питания. Такие пациенты нуждаются в обязательной нутритивной поддержке во время проведения лечения [15]. Важной задачей при планировании НП является расчет суточной энергетической потребности (ЭнП). Однако специфические общепринятые формулы для расчета необходимого калоража у пациентов во время проведе-

***Таблица 1.*** Сравнение формул для расчета калоража потребляемой пищи
***Table 1.*** Comparison of formulas for calorie intake

| | Рекомендации ASPEN | Рекомендации ESPEN | Опыт гематологических центров Швейцарии |
|---|---|---|---|
| Потребность, ккал | Нет определенных рекомендаций | Ккал: 20–25/кг/д (в стационаре)<br>Ккал: 25–30/кг/д (амбулаторно)<br>Белок: 1–2 г/кг/д | 30–35 ккал/кг/д для всех пациентов |

ния ТКМ в настоящее время отсутствуют. Данные, полученные с помощью прямой калориметрии, свидетельствуют о том, что калораж ЭнП во время проведения аллоТГСК составляет в среднем 27 ккал/кг/день [16]. Необходимая суточная калорийность может быть рассчитана по формуле Харриса – Бенедикта согласно рекомендациям ESPEN для онкологических пациентов [8]. По данным наблюдений университетского госпиталя Цюриха, университетского госпиталя в Женеве и других гематологических центров Швейцарии, расчет суточной калорийности может производиться по стандартному энергопотреблению, составляющему 30–35 ккал/кг (*табл. 1*) [17, 18].

В рекомендациях RUSSCO 2018 г. по НП у онкологических больных присутствует расчет калоража в соответствии с рекомендациями ESPEN, однако нет ссылки на особенности гиперкатаболизма у онкогематологических больных при ВДХТ с аутоТГСК [19].

## РОЛЬ МАКРОНУТРИЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТГСК

Основными компонентами питательной смеси для восполнения энергетических затрат при проведении ВДХТ с аутоТГСК или аллоТГСК являются белки, жиры и углеводы. Суточный рацион должен включать 15–20% белков, около 30% жиров и не более 50% углеводов от суточной энергетической потребности [20]. Причинами повышенного метаболизма при проведении ВДХТ с аутоТГСК или аллоТГСК могут быть:

- инфекционные осложнения;
- токсичность противоопухолевых препаратов;
- осложнения, ассоциированные с ТГСК (недостаточность трансплантата, отторжение трансплантата и развитие РТПХ).

Трансплантация костного мозга сопровождается длительным отрицательным балансом азота – отражением метаболизма белка. Увеличение потребления белка улучшает как общую массу тела, так и баланс азота. Как показывают исследования, потребность в белке при проведении аллоТГСК составляет 1,4–1,5 г/кг в сутки и может достигать 2,0 г/кг в сутки у пациентов с дефицитом мышечной массы до начала ВДХТ с целью обеспечения полноценной нутриционной поддержки [20–21].

Углеводы являются основным источником энергии при проведении НП. На углеводы приходится 50–60% необходимой суточной калорийности [22, с. 72–74]. При недостаточном потреблении углеводов инициируется глюконеогенез, и активируется анаэробный метаболизм. В результате анаэробного метаболизма выделяется молочная кислота, что приводит к плохой перфузии тканей. У пациентов с аутоТГСК частое применение кортикостероидов в сочетании с иммуносупрессивной терапией может вызывать повышение уровня сахара в моче. Повышенная потеря глюкозы с суточной мочой приводит к дефициту глюкозы в организме, что требует дополнительной углеводной поддержки [23].

Некоторые противоопухолевые агенты, используемые в режиме кондиционирования при аллоТГСК, также могут вызывать изменения в метаболизме углеводов. Например, бусульфан непосредственно повреждает бета-клетки поджелудочной железы, индуцируя тем самым развитие инсулинозависимого сахарного диабета. Снижение толерантности к глюкозе было отмечено у пациентов при проведении аллоТГСК. В когортном исследовании Smedmyr B. et al., в которое были включены 13 пациентов, перенесших аллоТГСК, оценивали уровень элиминации глюкозы до и после аллоТГСК. Результаты показали статистически значимое снижение k-индекса (скорости элиминации глюкозы): до трансплантации k-индекс составил 1,5; после трансплантации – 1,3 ($p < 0,01$) [23].

В наблюдательном исследовании M. Taskinen et al. оценивалась недостаточность эндокринной функции поджелудочной железы после аллоТГСК у 23 пациентов с острым лейкозом, апластической анемией. У 12 пациентов (52%) развилась резистентность к инсулину и, как следствие, сниженная толерантность к глюкозе. Еще у девяти пациентов (39%) был зарегистрирован метаболический синдром [24]. Поэтому с целью предотвращения гипергликемии при назначении нутритивной поддержки целесообразно учитывать гликемический индекс питательной смеси. В ряде работ особое внимание уделяется ежедневному контролю уровня глюкозы в крови с целью коррекции суточной дозы инсулина и выбора состава смеси для нутритивной поддержки у пациентов при проведении ТГСК и аллоТГСК [25, 26].

При 25-летнем наблюдении за 534 пациентами после проведенной аллоТГСК было установлено, что 22% пациентов сталкиваются с развитием ишемической болезни сердца, которая явилась следствием развившегося метаболического синдрома [27]. Поэтому в качестве источника небелковых калорий могут применяться жировые эмульсии, причем предпочтение отдается смеси средне- и длинноцепочечных триглицеридов [16, 20]. В случае развития тяжелых инфекционных осложнений или сепсиса на 1 г вводимого азота должно приходиться не менее 90 небелковых ккал (глюкоза + жиры) в соотношении 1:1 [22, с. 72–74].

## НЕЙТРОПЕНИЧЕСКАЯ ДИЕТА

Начиная с 1960-х гг. нейтропеническая диета (НД) являлась обязательным условием проведения химиоте-

рапии по схемам с выраженной гематологической токсичностью. Считалось, что НД снижает риск развития инфекционных осложнений у пациентов во время проведения химиотерапии, ауто- и аллоТГСК у гематологических больных [28]. В 2019 г. в обновленном Консенсусе Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT) рекомендации по применению нейтропенической диеты были удалены при проведении аутоТГСК и аллоТГСК по причине появления данных об отсутствии снижения риска развития инфекционных осложнений у пациентов, соблюдающих НД [29, pp. 175–176].

В 2015 г. M. Sonbol et al. провели метаанализ эффективности нейтропенической диеты по сравнению со стандартной больничной диетой (*табл. 2*) [30] с включением сведений из трех небольших рандомизированных исследований и одного наблюдательного. Риск нежелательных явлений (лихорадка, локализованные и генерализованные инфекции) был значительно выше у пациентов, придерживающихся НД, по сравнению с пациентами на внутрибольничной диете: отношение рисков составило 1,18 при p = 0,007. В наблюдательном исследовании S. Trifilio et al., включенном в метаанализ, у пациентов при проведении аутоТГСК/аллоТГСК на нейтропенической диете была зарегистрирована более высокая частота инфекций: в 135 случаев по сравнению с 106 пациентами, получавшими питание согласно разработанному внутрибольничному протоколу – без сырого мяса, рыбы, неочищенных свежих фруктов и непастеризованных молочных продуктов (p < 0,03) [31].

Для окончательной оценки влияния нейтропенической диеты на развитие инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов необходимы рандомизированные проспективные многоцентровые исследования с разработкой единого подхода в выборе диеты при проведении ТГСК.

## ИММУНОНУТРИЕНТЫ В НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКЕ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АЛЛОТГСК

### Витамин D

Витамин D ингибирует созревание моноцитарных дендритных клеток, подавляя их способность представлять антигены Т-клеткам. Активная форма витамина D, 1,25(OH)2D3, является мощным ингибитором активации Т-клеток и способна модулировать дифференцировку CD4 + Т-клеток, способствуя дифференцировке Т-лимфоцитов в сторону фенотипа Т-хелпера 2-го типа (Th2), замедляя процессы дифференцировки Th1 и Th17. Регуляторные Т-лимфоциты участвуют в иммунном ответе и ассоциированы с развитием РТПХ.

В настоящее время большое количество исследований направлено на изучение роли витамина Д при проведении аллоТГСК и его влияния на развитие РТПХ [32]. Предполагается, что пациенты, перенесшие аллоТГСК, подвержены риску развития недостаточности витамина D, в связи с чем использование добавок позволяет снизить риск дефицита витамина D [33–36]. В публикации J. Rosenbladt et al. сообщалось о наблюдении за двумя пациентами со стероид-рефрактерной РТПХ, которые дополнительно получали витамин D для коррекции минеральных нарушений костной ткани. У обоих пациентов полностью разрешились симптомы РТПХ [37].

Результаты когортного исследования B. Glotzbecker et al. продемонстрировали, что у пациентов с уровнем витамина $D_3$ < 25 нг/мл до проведения аллоТГСК хроническая форма РТПХ встречалась в 63,8%, а у пациентов с уровнем витамина $D_3$ не менее 25 нг/мл – 23,8% (p = 0,009) [38].

T. Caballero-Velázquez et al. исследовали три группы пациентов по 50 человек в каждой, подвергавшихся аллоТГСК (две экспериментальные группы и группа кон-

***Таблица 2.*** Продукты в нейтропенической диете
***Table 2.*** Neutropenic diet: products to eat and avoid

| Категория продуктов | Общее мнение | Расхождение во мнениях [28]. Разрешены: |
|---|---|---|
| Молочные продукты | Запрещено: сырое молоко и молочные продукты, пробиотики, взбитые сливки<br>Разрешены: одна порция мягкого/плавленого сыра, пастеризованный, твердый сыр, приготовленный при высоких температурах горячего копчения | Йогурт, сыр, твердый сыр холодного копчения, твердый сыр горячего копчения |
| Яйца | Запрещены: сырые, поджаренные или яйца «в мешочек» (3 мин)<br>Разрешены: яичница или омлет | Нет различий |
| Мясо/рыба | Запрещены: сырое, сушеное, копченое или соленое мясо или рыба, приготовленные мясные продукты, которые употребляются холодными (ветчина, колбасы), домашняя птица с костями<br>Разрешены: приготовленное мясо, морепродукты и сосиски | Нет различий |
| Злаковые | Запрещены: злаковые в сыром виде; хлеб, содержащий орехи, сухофрукты или семечки | Кускус, киноа, манная крупа |
| Фрукты, орехи, овощи | Запрещены: сырые и неочищенные фрукты, сухофрукты, сырые орехи, семечки, побеги, сырые и неочищенные овощи, свежие и травы, свежий перец, грейпфрутовый сок.<br>Разрешены: непастеризованный фруктовый сок | Сырые фрукты с тонкой кожурой, сырые косточковые фрукты, вымытый сырой салат (айсберг) |
| Другое | Запрещены: водопроводная вода или кубики льда из водопроводной воды, минеральная вода или газированная содовая, напитки более 0,5 л, фильтрованный кофе.<br>Разрешены: «натуральные» картофельные чипсы (без консервантов), печенье в отдельной упаковке | Водопроводная вода, кипяченая в течение 1 мин, минеральная вода без газа, алкоголь |

троля). В первой экспериментальной группе витамин D пациенты получали внутрь в дозе 1000 нг/мл, во второй экспериментальной группе – в дозе 5000 нг/мл. Частота хронической РТПХ в течении 1-го года после аллоТГСК в группе приема витамин D в дозе 1000 нг/мл составила 19,5%, в группе приема витамина D в дозе 5000 нг/мл – 27%, в группе контроля (без приема витамина D) – 44,7% ($p < 0,05$) [39]. В целом имеющиеся данные свидетельствуют, что витамин D может играть значимую роль в профилактике и лечении реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов, подвергавшихся аллоТГСК [40–42].

**Глутамин**

Глутамин является заменимой аминокислотой, которая участвует в синтезе белка и тем самым обеспечивает обменные процессы в организме. Долгое время глутамин использовался в качестве пищевой добавки у спортсменов для увеличения мышечной массы. Однако, учитывая дефицит питания у пациентов с преобладанием процессов гиперкатаболизма, его стали использовать в палатах интенсивной терапии. S. Iyama et al. провели ретроспективное исследование двух групп пациентов: первая группа получала энтеральные смеси с добавлением глутамина, а вторая группа – НП без добавления глутамина. Авторы обнаружили статистически значимое уменьшение числа дней с тяжелой диареей (3 дня против 7 дней), мукозитом (3 дня против 6 дней) в группе, получавшей глутамин, по сравнению с группой контроля. Также была отмечена 100%-я выживаемость в течении 100 дней после трансплантации в группе пациентов, получавших глутамин в добавление к НП, против 77,3% в группе без добавления глутамина [43].

**Омега-3 жирные кислоты**

Омега-3 жирные кислоты играют роль иммуномодулирующего фактора. Омега-3 жирные кислоты могут смягчить цитокиновый шторм и способствовать снижению частоты осложнений после аллоТГСК. В когортном исследовании H. Takatsuka et al. использование омега-3 жирных кислот снижало риск РТПХ после аллоТГСК. В группе пациентов, которая дополнительно к ЭП получала эйкозопентаеновую кислоту (ЭПК), не развивалась острая РТПХ, частота хронической РТПХ была ниже по сравнению с группой контроля (43 против 67% соответственно) [16].

По данным K. Gura et al., у пациентов с синдромом короткого кишечника, длительно получающих парентеральное питание, использование внутривенной жировой эмульсии омега-3 приводило к уменьшению продолжительности проявлений холестаза до 9 недель по сравнению с 40 неделями в группе без добавления омега-3 [44]. Пациентам, которым требуется длительное парентеральное питание на фоне РТПХ кишечника и дисфункции печени после аллоТГСК, также необходимо внутривенное введение омега-3 жирных кислот. Это связано со снижением выработки провоспалительных цитокинов при парентеральном введении омега-3. В плацебо-контролируемое исследование K. Mayer было включено 12 добровольцев без сопутствующей патологии: шесть пациентов получали 12-часовое парентеральное введение омега-3, шесть пациентов вошли в группу контроля. Оказалось, что в экспериментальной группе в течении 24 ч происходило снижение уровня сывороточного фактора некроза опухоли на 28%, интерлейкина-1 (IL-1) – на 30%, IL-6 – на 20% и IL-8 на – 46% по сравнению с группой контроля, в которой уровень цитокинов оставался на прежнем уровне ($p < 0,05$) [45]. Таким образом, добавление омега-3 жирных кислот способствует поддержанию пропорции потребления калорий из липидов и оптимального уровня триглицеридов.

**Витамин А**

Одной из важнейших физиологических функций витамина А и ретиноевой кислоты является регуляция иммунных реакций. Нарушение регуляции ретиноидного сигнального пути приводит к ослаблению иммунитета. D. Lounder et al. провели когортное исследование, в котором изучали уровень витамина А в плазме крови у 114 детей, перенесших аллоТГСК. На 30-е сутки после трансплантации производился контроль уровня витамина А. Первичной оценочной точкой была частота РТПХ кишки в течении 100 дней после аллоТГСК. Медиана витамина А составила 1,3 нг/мл. Оказалось, что у детей, у которых уровень витамина А был ниже медианы, РТПХ кишки встречалась чаще, чем у детей, у которых уровень витамина А был выше медианы (38 и 12% соответственно, $p = 0,008$). Вторичной оценочной точкой исследователи выбрали частоту инфекций кровотока. Данный показатель оказался выше в группе с низкой концентрацией витамина А: 24% в группе с уровнем витамина А ниже медианы и 8% в группе пациентов, у которых уровень был выше медианы (при $p = 0,03$) [46]. Полученные данные могут свидетельствовать о потенциальной роли недостаточности витамина А в развитии кишечной формы РТПХ. Роль дополнительного назначения витамина А при проведении аллоТГСК требует дополнительного изучения в проспективных рандомизированных исследованиях [47].

J. Tong et al. изучали взаимосвязь между уровнем витамина А в сыворотке крови и развитием РТПХ глаза. В когортное нерандомизированное исследование были включены 46 пациентов с различными диагнозами, которым проводилась аллоТГСК. В исследовании определяли уровень витамина А в сыворотке крови пациента до проведения аллоТГСК, через 3 месяца после аллоТГСК и во время хронической РТПХ. Была обнаружена прямая корреляция между низким уровнем витамина А в сыворотке крови и степенью тяжести РТПХ глаза (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,83$) [48]. Несмотря на небольшую выборку, это исследование показало, что уровень витамина А в сыворотке крови влияет на тяжесть РТПХ глаза после аллоТГСК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Пациенты при проведении аутоТГСК или аллоТГСК подвержены высокому риску энергетической недостаточности из-за развивающихся процессов гиперка-

таболизма. В случае развития инфекционных осложнений, потребность в энергии возрастает. Увеличение энергетической ценности питания может быть достигнуто за счет белкового и небелкового (жиры, углеводы) компонентов. Расчет суточной калорийности может производиться по стандартному энергопотреблению, составляющему 30–35 ккал/кг.

2. Коррекция нутриционной недостаточности производится в зависимости от потребности в макронутриентах. Эффективным методом мониторинга потребности в белке у гематологических пациентов при проведении аутоТГСК и аллоТГСК является расчет азотистого баланса и суточной нормы белка, который используется у пациентов отделений интенсивной терапии. Потребность в белке при проведении аллоТГСК значительно выше, чем у пациентов при проведении химиотерапии и составляет 1,5–2 г/кг в сутки.
3. Углеводы являются основным источником энергии при проведении НП. На углеводы приходится 50–60% необходимой суточной калорийности. При назначении сиппингов, парентерального питания НП повышается риск развития гипергликемии, что требует постоянного мониторинга уровня глюкоза в крови.
4. Энтеральному питанию следует отдавать предпочтение как наиболее физиологичному способу НП. Если пероральное питание неадекватно, предпочтение стоит отдать зондовому питанию по сравнению с парентеральным питанием.
5. Для оценки влияния нейтропенической диеты на развитие инфекционных осложнений у онкогематологических пациентов необходимы рандомизированные проспективные многоцентровые исследования с разработкой единого подхода в выборе диеты при проведении ТГСК.
6. Роль иммунонутриентов наиболее изучена при проведении аллоТГСК. Было показано, что применение иммунонутриентов снижает риск развития и степень проявления РТПХ, однако достоверных данных о влиянии иммунонутриентов на восстановление гемопоэза после проведения аллоТГСК – недостаточно. Для восстановления пациента после проведения аутоТГСК крайне важна продолжительность восстановления гемопоэза, что влияет на тяжесть инфекционных осложнений и время пребывания пациента в стационаре, поэтому для более эффективного лечения пациентов, получающих высокодозную химиотерапию при проведении аутоТГСК, необходимы дальнейшие клинические исследования.
7. Предстоит изучить влияние нутриционной поддержки у онкогематологических пациентов, получающих высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, на тяжесть инфекционных осложнений и эффективность лечения.

Поступила / Received 17.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020
Принята в печать / Accepted 19.06.2020

**Список литературы**

1. Benekou K., Montoto S. Role of Stem Cell Transplant in Lymphoma in the Era of New Drugs. *Current Opinion Oncology.* 2017;29(6):455–459. doi: 10.1097/cco.0000000000000403.
2. Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н., Смирнова Е.Г., Федоренко Д.А., Банникова А.Е. и др. Результаты лечения классической лимфомы Ходжкина, включающего высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, в НМХЦ им. Н.И. Пирогова. *Клиническая онкогематология.* 2018;11(3):234–240. doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240.
3. Saadeh S.S., Litzow M.R. Hematopoietic Stem Cell Transplant in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: The Present State. *Expert Review Hematology.* 2018;11(3):195–207. doi: 10.1080/17474086.2018.1433030.
4. Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2018;21(3):152–158. doi: 10.1097/mco.0000000000000461.
5. Bechard L., Feldman H., Venick R., Hamdi A., Qazilbash M., Hosing C. et al. Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation.* 2012;47(10):1301–1306. doi: 10.1038/bmt.2012.19.
6. Passweg J., Baldomero H., Basak G.W., Chabannon C., Corbacioglu S., Duarte R. et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for non-malignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplantation.* 2019;54(10):1575–1585. doi: 10.1038/s41409-019-0465-9.
7. Passweg J., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R. et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplantation.* 2018;53(9):1139–1148. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1.
8. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F. et al. *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients.* Available at: http://www.espen.info/wp/wordpress/wp-content/uploads/2016/11/ESPEN-cancer-guidelines-2016-final-published.pdf.
9. Bearman S., Nieto Y., Cagnoni P., Franklin W., Ryder J., Steele A. et al. High-dose chemotherapy and autologous transplantation followed by non-myeloablative allogeneic transplantation: separating cytoreduction from adoptive immunotherapy. *Blood.* 2000;96(1):1767.
10. Majhail N., Flowers M., Ness K., Jagasia M., Carpenter P., Arora M. et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2009;43(1):49–54. doi: 10.1038/bmt.2008.263.
11. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S. et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. *Clinical Nutrition.* 2015;34(3):335–340. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
12. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2009;33(5):472–500. doi: 10.1177/0148607109341804.
13. Guie`ze R., Lemal R., Cabrespine A., Hermet E., Tournilhac O., Combal C. et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition.* 2014;33(3):533–538. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.012.
14. Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(3):152–158. doi: 10.1097/mco.0000000000000461.
15. Ziętarska M., Krawczyk-Lipiec J., Kraj L., Zaucha R., Malgorzewicz S. Chemotherapy-Related Toxicity, Nutritional Status and Quality of Life in Precachectic Oncologic Patients with, or without, High Protein Nutritional Support. A Prospective, Randomized Study. *Nutrients.* 2017;9(10):2–14. doi: 10.3390/nu9101108.
16. Takatsuka H., Takemoto Y., Iwata N., Suehiro A., Hamano T., Okamoto T. et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2001;28(8):769–774. doi: 10.1038/sj.bmt.1703226.
17. Chamouard V., Chambrier C., Michallet M., Gordiani B., Ranchere J.Y., Combret D. et al. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clinical Nutrition.* 1998;17(6):253–257. doi: 10.1016/S0261-5614(98)80316-6.
18. Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger A., Bargezi M., Medinger M., Bounoure L. et al. Revisiting Nutritional Support for Allogeneic Hematologic Stem Cell Transplantation – A Systematic Review. *Bone Marrow Transplantation.* 2017;52(4):506–513. doi: 10.1038/bmt.2016.310.
19. Сытов А.В., Лейдерман И.Н., Ломидзе С. В., Нехаев И. В., Хотеев А. Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологиче-

ских больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2018;8(3s2):575–583. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf.
20. Кучер М.А., Голощапов О.В., Ганапиев Б.А., Афанасьев Б.В. Нутритивная и метаболическая терапия у пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Ученые записки СПБГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2009;16(2):10–18.
21. Tvedt Tor H.A., Reikvarm H., Bruserud O. Nutrition in Allogeneic Stem Cell Transplantion. Clinical Guidelines and Immunobiological Aspects. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016;17(1):92–104. doi: 10.2174/1389201017011510271636000.
22. Бубнова Н.А., Зуева Л.П., Колбин А.С., Колосовская Е.Н., Луфт В.М., Насер Н.Р. и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга*. СПб.; 2016. 94 с. Режим доступа: http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf.
23. Smedmyr B., Wibell L., Simonsson B., Oberg G. Impaired glucose tolerance after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1990;6(2):89–92.
24. Taskinen M., Saarinen-Pihkala U., Hovi L., Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet*. 2000;356(9234):993–997. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02717-3.
25. Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Телетаева Г.М., Проценко С.А. и др. *Сопроводительная и поддерживающая терапия в лечении больных злокачественными опухолями: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования*. СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова; 2017. 104 с. Available at: https://www.researchgate.net/publication/342096953_Supportive_care_of_patients_with_malignant_tumors_educational_and_methodological_guidelines_for_students_in_the_system_of_higher_and_professional_education.
26. Черкасова Е.В., Семиглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Загоруйко В.А. Влияние нутриционной поддержки на развитие и исход инфекционных осложнений неходжкинских лимфом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Медицинский алфавит*. 2019;3(28):40–46. doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-28(403)-40-46.
27. Tichelli A., Bucher C., Rovó A., Stussi G., Stern M., Paulussen M. et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. 2007;110(9):3463–3471. doi: 10.1182/blood-2006-10-054080.
28. Moody K., Charlson M., Finlay J. The neutropenic diet: what's the evidence? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(9):717–721. doi: 10.1097/00043426-200212000-00007.
29. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook*. Springer; 2019. 702 p. Available at: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
30. Sonbol M., Firwana B., Diab M., Zarzour A., Witzig T. The effect of a neutropenic diet on infection and mortality rates in cancer patients: a meta-analysis. *Nutrition and Cancer*. 2015;67(8):1232–1240. doi: 10.1080/01635581.2015.1082109.
31. Trifilio S., Helenowski I., Giel M., Gobel B., Pi J., Greenberg D., Mehta J. Questioning the Role of a Neutropenic Diet following Hematopoetic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplantat*. 2012;18(9):1385–1390. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.02.015.
32. Aoyama T., Imataki O., Mori K., Yoshitsugu K., Fukaya M., Okamura I. et al. Nutritional risk in allogeneic stem cell transplantation: rationale for a tailored nutritional pathway. *Annals of Hematology*. 2017;96(4):617–625. doi: 10.1007/s00277-016-2910-9.
33. Rocha V., Porcher R., Fernandes J., Filion A., Bittencourt H., Silva W. et al. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. *Leukemia*. 2009;23(3):545–556. doi: 10.1038/leu.2008.323.
34. Cho H., Shin D-Y., Kim J., Bae J., Lee K., See C. et al. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms on clinical outcomes of HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(3):476–483. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01523.x.
35. Bogunia-Kubik K., Middleton P., Norden J., Dickinson A., Lange A. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immunogenet*. 2008;35(3):207–213. doi: 10.1111/j.1744-313x.2008.00758.x.
36. Kamel A., El-Fishawi S., Rasekh E., Radwan E., Zeidan A., El-Said A. et al. Variability of contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms to outcome of HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia Lymphoma*. 2018;59(12):2963–2972. doi: 10.1080/10428194.2018.1459608.
37. Rosenblatt J., Bissonnette A., Ahmad R., Wu Z., Vasir B., Stevenson K. et al. Immunomodulatory effects of vitamin D: implications for GVHD. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(9):1463–1468. doi: 10.1038/bmt.2009.366.
38. Glotzbecker B., Ho V., Aldridge J., Tim H., Horowitz G., Ritz J. et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation*. 2013;48(4):593–597. doi: 10.1038/bmt.2012.177.
39. Caballero-Velázquez T., Montero I., Sánchez-Guijo F., Parody R., Saldana R., Valcarel D. et al. Immunomodulatory effect of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter clinical trial. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(23):5673–5681. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0238.
40. Middleton P., Cullup H., Dickinson A., Norden J., Jackson G., Taylor P., Cavet J. Vitamin D receptor gene polymorphism associates with graft-versus-host disease and survival in HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(4):223–228. doi: 10.1038/sj.bmt.1703629.
41. Silva F., Pérez-Simón J., Caballero-Velazquez T., Sanchez-Guijo F., Villanueva-Gomez F., Vazquez L. et al. Effect of vitamin D treatment in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(10):1395–1397. doi: 10.1038/bmt.2010.317.
42. Benrashid M., Moyers K., Mohty M., Savani B. Vitamin D deficiency, autoimmunity, and graft-versus-host-disease risk: implication for preventive therapy. *Exp Hematol*. 2012;40(4):263–267. doi: 10.1016/j.exphem.2012.01.006.
43. Iyama S., Sato T., Tatsumi H., Hashimoto A., Tatekoshi A., Kamihara Y. et al. Efficacy of enteral supplementation enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide on mucosal injury following hematopoietic stem cell transplantation. *Case Rep Oncol*. 2014;7(3):692–699. doi: 10.1159/000368714.
44. Gura K., Lee S., Valim C., Zhou J., Kim S., Modi P. et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition–associated liver disease. *Pediatrics*. 2008;121(3):678–686. doi: 10.1542/peds.2007-2248.
45. Mayer K., Meyer S., Reinholz-Muhly M., Maus U., Merfels M., Lohmeyer J. et al. Short-Time Infusion of Fish Oil-Based Lipid Emulsions, Approved for Parenteral Nutrition, Reduces Monocyte Proinflammatory Cytokine Generation and Adhesive Interaction with Endothelium in Humans. *J Immunol*. 2003;171(9):4837–4843. doi: 10.4049/jimmunol.171.9.4837.
46. Lounder D., Khandelwal P., Dandoy C., Jodele S., Michael S., Wallace G. et al. Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Blood*. 2017;129(20):2801–2807. doi: 10.1182/blood-2017-02-765826.
47. Carpenter P. Vitamin A to reduce gut leak and GVHD? *Blood*. 2017;129(20):2715–2717. doi: 10.1182/blood-2017-03-773226.
48. Tong J., Hu R., Zhao Y., Xu Y., Zhao X., Jin X. Serum vitamin A levels may affect the severity of ocular graft-versus-host disease. *Front Med*. 2017;4:67–71. doi: 10.3389/fmed.2017.00067.

## References

1. Benekou K., Montoto S. Role of Stem Cell Transplant in Lymphoma in the Era of New Drugs. *Current Opinion Oncology*. 2017;29(6):455–459. doi: 10.1097/cco.0000000000000403.
2. Mochkin N.E., Sarzhevskii V.O., Dubinina Yu.N., Smirnova E.G., Fedorenko D.A., Bannikova A.E. et al. Outcome of Classical Hodgkin's Lymphoma Treatment Based on High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Experience in the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*. 2018;11(3):234–240. (In Russ.) doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-3-234-240.
3. Saadeh S.S., Litzow M.R. Hematopoietic Stem Cell Transplant in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: The Present State. *Expert Review Hematology*. 2018;11(3):195–207. doi: 10.1080/17474086.2018.1433030.
4. Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2018;21(3):152–158. doi: 10.1097/mco.0000000000000461.
5. Bechard L., Feldman H., Venick R., Hamdi A., Qazilbash M., Hosing C. et al. Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;47(10):1301–1306. doi: 10.1038/bmt.2012.19.
6. Passweg J., Baldomero H., Basak G.W., Chabannon C., Corbacioglu S., Duarte R. et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for non-malignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(10):1575–1585. doi: 10.1038/s41409-019-0465-9.
7. Passweg J., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R. et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(9):1139–1148. doi: 10.1038/s41409-018-0153-1.
8. Arends J., Bachmann P., Baracos V., Barthelemy N., Bertz H., Bozzetti F. et al. *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients*. Available at: http://www.espen.info/wp/wordpress/wp-content/uploads/2016/11/ESPEN-cancer-guidelines-2016-final-published.pdf.

9. Bearman S., Nieto Y., Cagnoni P., Franklin W., Ryder J., Steele A. et al. High-dose chemotherapy and autologous transplantation followed by non-myeloablative allogeneic transplantation: separating cytoreduction from adoptive immunotherapy. *Blood.* 2000;96(1):1767.
10. Majhail N., Flowers M., Ness K., Jagasia M., Carpenter P., Arora M. et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2009;43(1):49–54. doi: 10.1038/bmt.2008.263.
11. Cederholm T., Bosaeus I., Barazzoni R., Bauer J., Van Gossum A., Klek S. et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. *Clinical Nutrition.* 2015;34(3):335–340. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
12. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2009;33(5):472–500. doi: 10.1177/0148607109341804.
13. Guie`ze R., Lemal R., Cabrespine A., Hermet E., Tournilhac O., Combal C. et al. Enteral versus parenteral nutritional support in allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Clinical Nutrition.* 2014;33(3):533–538. doi: 10.1016/j.clnu.2013.07.012.
14. Baumgartner A., Hoskin K., Schuetz P. Optimization of nutrition during allogeneic hematologic stem cell transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(3):152–158. doi: 10.1097/mco.0000000000000461.
15. Ziętarska M., Krawczyk-Lipiec J., Kraj L., Zaucha R., Malgorzewicz S. Chemotherapy-Related Toxicity, Nutritional Status and Quality of Life in Precachectic Oncologic Patients with, or without, High Protein Nutritional Support. A Prospective, Randomized Study. *Nutrients.* 2017;9(10):2–14. doi: 10.3390/nu9101108.
16. Takatsuka H., Takemoto Y., Iwata N., Suehiro A., Hamano T., Okamoto T. et al. Oral eicosapentaenoic acid for complications of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2001;28(8):769–774. doi: 10.1038/sj.bmt.1703226.
17. Chamouard V., Chambrier C., Michallet M., Gordiani B., Ranchere J.Y., Combret D. et al. Energy expenditure during allogeneic and autologous bone marrow transplantation. *Clinical Nutrition.* 1998;17(6):253–257. doi: 10.1016/S0261-5614(98)80316-6.
18. Baumgartner A., Bargetzi A., Zueger A., Bargezi M., Medinger M., Bounoure L. et al. Revisiting Nutritional Support for Allogeneic Hematologic Stem Cell Transplantation – A Systematic Review. *Bone Marrow Transplantation.* 2017;52(4):506–513. doi: 10.1038/bmt.2016.310.
19. Sytov A.V., Leyderman I.N., Lomidze S. V., Nekhaev I. V., Khoteev A. Zh. Practical recommendations for nutritional support in cancer patients, 2018. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumoursis.* 2018;8(3s2):575–583. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-41.pdf.
20. Kucher M.A., Goloshchapov O.V., Ganapiev B.A., Afanas'ev B.V. Nutritional and metabolic therapy in patients with hematopoietic stem cell transplantation. *Uchenye zapiski SPBGMU im. akad. I.P. Pavlova = Scientific notes of SPbMU named after I.P. Pavlov.* 2009;16(2):10–18. (In Russ.)
21. Tvedt Tor H.A., Reikvarm H., Bruserud O. Nutrition in Allogeneic Stem Cell Transplantion. Clinical Guidelines and Immunobiological Aspects. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016;17(1):92–104. doi: 10.2174/1389201017011510271636 00.
22. Bubnova N.A., Zueva L.P., Kolbin A.S., Kolosovskaya E.N., Luft V.M., Naser N.R. *Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of severe sepsis and septic shock in medical organizations in St Petersburg. St Petersburg society of sepsis specialists.* St Petersburg; 2016. 94 p. (In Russ.) Available at: http://www.spbsepsis.ru/wp-content/uploads/Protocols_24_11_2016.pdf.
23. Smedmyr B., Wibell L., Simonsson B., Oberg G. Impaired glucose tolerance after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1990;6(2):89–92.
24. Taskinen M., Saarinen-Pihkala U., Hovi L., Lipsanen-Nyman M. Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. *Lancet.* 2000;356(9234):993–997. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02717-3.
25. Semiglazova T.Yu., Filatova L.V., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Teletaeva G.M., Protsenko S.A. et al. *Supportive care of patients with malignant tumors: educational and methodological guidelines for students in the system of higher and professional education.* St Petersburg: NMRCC named after N.N. Petrov; 2017. 104 p. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/342096953_Supportive_care_of_patients_with_malignant_tumors_educational_and_methodological_guidelines_for_students_in_the_system_of_higher_and_professional_education.
26. Cherkasova E.V., Semiglazova T.Yu., Filatova L.V., Zagoruyko V.A. Impact of nutritional support on development and outcome of infectious complications of non-Hodgkin's lymphomas after hematopoietic stem-cell transplantation. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet.* 2019;3(28):40–46. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-3-28(403)-40-46.
27. Tichelli A., Bucher C., Rovó A., Stussi G., Stern M., Paulussen M. et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood.* 2007;110(9):3463–3471. doi: 10.1182/blood-2006-10-054080.
28. Moody K., Charlson M., Finlay J. The neutropenic diet: what's the evidence? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(9):717–721. doi: 10.1097/00043426-200212000-00007.
29. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook.* Springer; 2019. 702 p. Available at: https://www.ebmt.org/sites/default/files/2019-01/2019_Book_TheEBMTHandbook.pdf.
30. Sonbol M., Firwana B., Diab M., Zarzour A., Witzig T. The effect of a neutropenic diet on infection and mortality rates in cancer patients: a meta-analysis. *Nutrition and Cancer.* 2015;67(8):1232–1240. doi: 10.1080/01635581.2015.1082109.
31. Trifilio S., Helenowski I., Giel M., Gobel B., Pi J., Greenberg D., Mehta J. Questioning the Role of a Neutropenic Diet following Hematopoetic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplantat.* 2012;18(9):1385–1390. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.02.015.
32. Aoyama T., Imataki O., Mori K., Yoshitsugu K., Fukaya M., Okamura I. et al. Nutritional risk in allogeneic stem cell transplantation: rationale for a tailored nutritional pathway. *Annals of Hematology.* 2017;96(4):617–625. doi: 10.1007/s00277-016-2910-9.
33. Rocha V., Porcher R., Fernandes J., Filion A., Bittencourt H., Silva W. et al. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. *Leukemia.* 2009;23(3):545–556. doi: 10.1038/leu.2008.323.
34. Cho H., Shin D-Y., Kim J., Bae J., Lee K., See C. et al. Impact of vitamin D receptor gene polymorphisms on clinical outcomes of HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2012;26(3):476–483. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01523.x.
35. Bogunia-Kubik K., Middleton P., Norden J., Dickinson A., Lange A. Association of vitamin D receptor polymorphisms with the outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immunogenet.* 2008;35(3):207–213. doi: 10.1111/j.1744-313x.2008.00758.x.
36. Kamel A., El-Fishawi S., Rasekh E., Radwan E., Zeidan A., El-Said A. et al. Variability of contribution of vitamin D receptor gene polymorphisms to outcome of HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia Lymphoma.* 2018;59(12):2963–2972. doi: 10.1080/10428194.2018.1459608.
37. Rosenblatt J., Bissonnette A., Ahmad R., Wu Z., Vasir B., Stevenson K. et al. Immunomodulatory effects of vitamin D: implications for GVHD. *Bone Marrow Transplantation.* 2010;45(9):1463–1468. doi: 10.1038/bmt.2009.366.
38. Glotzbecker B., Ho V., Aldridge J., Tim H., Horowitz G., Ritz J. et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D before allogeneic hematopoietic SCT correlate with the development of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation.* 2013;48(4):593–597. doi: 10.1038/bmt.2012.177.
39. Caballero-Velázquez T., Montero I., Sánchez-Guijo F., Parody R., Saldana R., Valcarel D. et al. Immunomodulatory effect of vitamin D after allogeneic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter clinical trial. *Clinical Cancer Research.* 2016;22(23):5673–5681. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0238.
40. Middleton P., Cullup H., Dickinson A., Norden J., Jackson G., Taylor P., Cavet J. Vitamin D receptor gene polymorphism associates with graft-versus-host disease and survival in HLA-matched sibling allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(4):223–228. doi: 10.1038/sj.bmt.1703629.
41. Silva F., Pérez-Simón J., Caballero-Velazquez T., Sanchez-Guijo F., Villanueva-Gomez F., Vazquez L. et al. Effect of vitamin D treatment in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(10):1395–1397. doi: 10.1038/bmt.2010.317.
42. Benrashid M., Moyers K., Mohty M., Savani B. Vitamin D deficiency, autoimmunity, and graft-versus-host-disease risk: implication for preventive therapy. *Exp Hematol.* 2012;40(4):263–267. doi: 10.1016/j.exphem.2012.01.006.
43. Iyama S., Sato T., Tatsumi H., Hashimoto A., Tatekoshi A., Kamihara Y. et al. Efficacy of enteral supplementation enriched with glutamine, fiber, and oligosaccharide on mucosal injury following hematopoietic stem cell transplantation. *Case Rep Oncol.* 2014;7(3):692–699. doi: 10.1159/000368714.
44. Gura K., Lee S., Valim C., Zhou J., Kim S., Modi P. et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition–associated liver disease. *Pediatrics.* 2008;121(3):678–686. doi: 10.1542/peds.2007-2248.
45. Mayer K., Meyer S., Reinholz-Muhly M., Maus U., Merfels M., Lohmeyer J. et al. Short-Time Infusion of Fish Oil-Based Lipid Emulsions, Approved for Parenteral Nutrition, Reduces Monocyte Proinflammatory Cytokine Generation and Adhesive Interaction with Endothelium in Humans. *J Immunol.* 2003;171(9):4837–4843. doi: 10.4049/jimmunol.171.9.4837.
46. Lounder D., Khandelwal P., Dandoy C., Jodele S., Michael S., Wallace G. et al. Lower levels of vitamin A are associated with increased gastrointestinal graft-versus-host disease in children. *Blood.* 2017;129(20):2801–2807. doi: 10.1182/blood-2017-02-765826.
47. Carpenter P. Vitamin A to reduce gut leak and GVHD? *Blood.* 2017;129(20):2715–2717. doi: 10.1182/blood-2017-03-773226.
48. Tong J., Hu R., Zhao Y., Xu Y., Zhao X., Jin X. Serum vitamin A levels may affect the severity of ocular gr aft-versus-host disease. *Front Med.* 2017;4:67–71. doi:10.3389/fmed.2017.00067.

***Информация об авторах:***

**Волчёнков Станислав Андреевич,** аспирант, научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, 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: 0000-0002-2463-2024; e-mail: Stanislav.volchenkov@yahoo.com

**Филатова Лариса Валентиновна,** д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, 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 образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-0728-4582; e-mail: larisa_filatova@list.ru

**Черкасова Евгения Викторовна,** врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, 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: 0000-0002-8759-5136; e-mail: evgeniyacherkasova0612@yandex.ru

**Ковязин Алексей Константинович,** аспирант, научный сотрудник 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: akkoviazin@gmail.com

**Любимов Станислав Вадимович,** заведующий реанимационным блоком отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, 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: 0000-0002-2514-9747; e-mail: Stanislav.lyubimov.bmt@gmail.com

**Зюзгин Илья Сергеевич,** к.м.н., заведующий отделением гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, 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

**Семиглазова Татьяна Юрьевна,** д.м.н., доцент, заведующая отделом – 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 образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

***Information about the authors:***

**Stanislav A. Volchenkov,** Graduate Student, Researcher of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2463-2024; e-mail: Stanislav.volchenkov@yahoo.com

**Larisa V. Filatova,** Dr. of Sci. (Med), Academician of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-0728-4582; e-mail: larisa_filatova@list.ru

**Evgeniia V. Cherkasova,** Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-8759-5136; e-mail: evgeniyacherkasova0612@yandex.ru

**Aleksei K. Koviazin,** Graduate Student, Researcher of Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: akkoviazin@gmail.com

**Stanislav V. Lyubimov,** Chief of Intensive Care Unit of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2514-9747; e-mail: Stanislav.lyubimov.bmt@gmail.com

**Ilia S. Zyuzgin,** Cand. of Sci. (Med.), Chief of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

**Tatiana Yu. Semiglazova,** Dr. of Sci. (Med), Assistant Professor, Academician and Chief of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174

Оригинальная статья / Original article



# Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA

**Н.С. Бесова**[1]✉, e-mail: besovans@mail.ru
**Т.А. Титова**[1]
**Е.В. Артамонова**[1,12]
**А.А. Трякин**[1]
**Д.Л. Строяковский**[2]
**Е.В. Перминова**[2]
**Д.Ю. Юкальчук**[3]
**Д.М. Пономаренко**[3]
**Н.П. Беляк**[4]
**Р.В. Орлова**[4,13]
**Г.М. Телетаева**[5]
**Е.Ю. Ратнер**[6]
**А.С. Мочалова**[7]
**О.О. Гордеева**[1]
**А.С. Жабина**[5]
**С.В. Гамаюнов**[8]
**А.В. Смолин**[9]
**А.Ю. Повышев**[10]
**М.И. Андриевских**[11]
**И.С. Стилиди**[1,12,14]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23
[2] Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26.
[3] Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32
[4] Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5
[5] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
[6] Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29
[7] Группа компаний «Медси»; 123103, Россия, Москва, ул. Таманская, д. 71, Серебряный бор
[8] Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба; 249036, Россия, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, д. 4
[9] Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3
[10] Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40
[11] Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42
[12] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[13] Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
[14] Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования; 123242, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

**Резюме**

**Введение.** Рамуцирумаб – моноклональное антитело, ингибирующее рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR2). Целью исследования является анализ факторов прогноза выживаемости больных диссеминированным раком желудка (дРЖ), получивших рамуцирумаб во 2-й линии лечения в реальной клинической практике России (RAMSELGA).

**Методы.** В анализ включены ретроспективные данные о 163 больных от 20 до 78 лет из 11 онкологических центров России. Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплан – Майера, регрессионный анализ – модели Cox.

**Результаты.** При однофакторном анализе общей выживаемости в качестве независимых факторов неблагоприятного прогноза были выделены 5 факторов: 1) возраст < 65 лет (ОР 0,542; 95% ДИ 0,302–0,971; p = 0,039); 2) время до прогрессирования процесса на первой линии лечения не более 4 мес. (ОР 0,161; 95% ДИ 0,105–0,246; p = 0,0000); 3) низкая степень дифференцировки опухоли или перстневидноклеточный рак (ОР 1,868; 95% ДИ 1,063–3,284; p = 0,030); 4) наличие метастазов по брюшине (ОР 1,549; 95% ДИ 1,026–2,339; p = 0,037); 5) наличие асцита или плеврита (ОР 0,624; 95% ДИ 0,424–0,920; p = 0,017). При многофакторном анализе факторами благоприятного прогноза общей выживаемости больных оказался возраст 65 лет и старше (ОШ 2,288; 95% ДИ 1,240–4,220; p = 0,008) и время до прогрессирования болезни на терапии 1-й линии более 4 месяцев (ОШ 6,650; 95% ДИ 4,221–10,477; p = 0,000).

**Заключение.** Несмотря на активный поиск, универсальные для дРЖ факторы прогноза выживаемости пациентов пока еще не найдены. Для построения универсальной прогностической модели необходим более глубокий анализ с учетом не только клинических и лабораторных, но и патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик.

**Ключевые слова:** рак желудка, вторая линия, рамуцирумаб, факторы прогноза, паклитаксел, иринотекан

**Для цитирования:** Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В., Трякин А.А., 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., Стилиди И.С. Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA. *Медицинский совет.* 2020;(9):165–174. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В. и др., 2020

# Analysis of prognostic factors for survival in the Russian population of patients with disseminated gastric cancer, who received ramucirumab as second-line therapy in the RAMSELGA trial

**N.S. Besova**[1], e-mail: besovans@mail.ru
**T.A. Titova**[1]
**E.V. Artamonova**[1,12]
**A.A. Tryakin**[1]
**D.L. Stroyakovskiy**[2]
**E.V. Perminova**[2]
**D.Yu. Yukalchuk**[3]
**D.M. Ponomarenko**[3]
**N.P. Belyak**[4]
**R.V. Orlova**[4,13]
**G.M. Teletaeva**[5]
**E.Yu. Ratner**[6]
**A.S. Mochalova**[7]
**O.O. Gordeeva**[1]
**A.S. Zhabina**[5]
**S.V. Gamayunov**[8]
**A.V. Smolin**[9]
**A.Yu. Povyshev**[10]
**M.I. Andrievskikh**[11]
**I.S. Stilidi**[1,12,14]

[1] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1-26, Istra Town, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia
[3] Irkutsk Regional Cancer Centre; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia
[4] City Clinical Oncology Centre; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya, St Petersburg, 197022, Russia
[5] Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia
[6] Republican Oncological Clinical Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia
[7] Medsi Group; 71, Tamanskaya St., Serebryanyy Bor, Moscow, 123103, Russia
[8] A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre; 4, Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russia
[9] Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia
[10] Regional Clinical Hospital; 40, Kalinina St., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia
[11] Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blyukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia
[12] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[13] St Petersburg University; 7/9, Universitetskaya Nab., St Petersburg, 199034, Russia
[14] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

**Abstract**

**Background.** Ramucirumab is a monoclonal antibody that inhibits the vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR2). The study is aimed to analyse prognostic factors for survival in patients with disseminated gastric cancer who received ramucirumab in the second-line therapy in 'real-life' clinical setting of Russia (RAMSELGA).

**Methods.** We retrospectively analysed the outcome of 163 patients aged 20–78 years from 11 oncological centres in Russia. Survival analysis was performed using the Kaplan – Meier model, and regression analysis was performed using the Cox model.

**Results.** In a univariate analysis of overall survival, 5 factors were identified as independent factors of an unfavourable prognosis: 1) age <65 years (RR 0.542; 95% CI 0.302–0.971; p = 0.039); 2) time to tumour progression on the first-line therapy is not more than four months. (RR 0.161; 95% CI 0.105–0.246; p = 0.0000); 3) a low grade tumour or colloid cancer (RR 1,868; 95% CI 1,063–3,284; p = 0,030); 4) peritoneal metastasis (RR 1.549; 95% CI 1.026–2.339; p = 0.037); 5) ascites or pleurisy (RR 0.624; 95% CI 0.424–0.920; p = 0.017). In a multivariate analysis, favourable prognostic factors of overall survival of patients included age – 65 years or older (OS 2.288; 95% CI 1.240–4.220; p = 0.008) and time to tumour progression on the first-line therapy – more than 4 months (OS 6.650; 95% CI 4.221–10.477; p = 0.000).

**Conclusion.** Despite an active search, prognostic factors for survival in patients that are universal for dGC have not yet been found. To build a universal prognostic model, a very thoughtful analysis considering not only clinical and laboratory, but also pathomorphological and molecular genetic characteristics is required.

**Keywords:** gastric cancer, second line, ramucirumab, prognostic factors, paclitaxel, irinotecan

**For citation:** Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Tryakin A.A., 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., Stilidi I.S. Analysis of prognostic factors for survival in the Russian population of patients with disseminated gastric cancer, who received ramucirumab as second-line therapy in the RAMSELGA trial. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):165–174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174.

**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 (оба пола) структуре онкологической заболеваемости и 2-е место (9,8%) в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований [2, с. 131].

По среднероссийскому показателю несвоевременной диагностики (IV ст.) в 2018 г. рак желудка занял второе место (39,9%), уступив только раку поджелудочной железы (58,9%). Летальность больных раком желудка в течение года с момента установления диагноза составила 47,4% [3, с. 28].

Основным методом лечения больных диссеминированным раком желудка является комбинированная лекарственная терапия на основе фторпиримидинов в сочетании с производными платины [4–7] или иринотекана [8, 9]. Стандартом являются двухкомпонентные режимы (дуплеты). Добавление доцетаксела к комбинации цисплатина и 5-фторурацила (5-ФУ) привело к повышению эффективности лечения [10]. Однако высокая токсичность режима породила поиск его модификаций, обладающих меньшей токсичностью [11]. Наиболее распространенным стал режим FLOT (24-часовая инфузия 5-фторурацила + оксалиплатин + доцетаксел) [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.

В клинических исследованиях доля пациентов, которым назначается химиотерапия второй линии, колеблется от 14 [13] до 75% [14], составляя в повседневной практике около 45% [15].

Вторая линия лекарственной терапии вносит существенный вклад в увеличение общей выживаемости больных. Стандартом является монотерапия препаратами, не вошедшими в состав первой линии лечения: иринотекан, доцетаксел, паклитаксел, эффективность которых одинакова [16–19]. Единственным таргетным препаратом с доказанной эффективностью во второй линии лечения больных дРЖ стал ингибитор рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR2): рамуцирумаб [20]. Его комбинация с паклитакселом по эффективности превзошла паклитаксел в монорежиме [21]. Рамуцирумаб с успехом применяется в рутинной практике различных стран мира [22, 23].

Для улучшения прогнозирования течения болезни и с целью повышения качества клинических исследований проведен анализ факторов прогноза выживаемости больных, получивших рамуцирумаб в рамках рандомизированных клинических исследований REGARD и RAINBOW. При многофакторном анализе было выделено 12 факторов неблагоприятного прогноза выживаемости: 1) наличие перитонеальной диссеминации; 2) функциональный статус пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1; 3) неудаленная первичная опухоль; 4) время до прогрессирования болезни с момента предшествующей химиотерапии менее 6 месяцев; 5) низкая дифференцировка опухоли; 6) низкий уровень альбумина в крови; 7) низкий уровень натрия в крови; 8) низкий уровень лимфоцитов в крови; 9) ненормально высокий уровень нейтрофилов в крови; 10) ненормально высокий уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови; 11) ненормально высокий уровень щелочной фосфатазы в крови; 12) ненормально высокий уровень лактатдегидрогеназы (LDH). На основании этих факторов были сформированы четыре группы риска, выживаемость пациентов в которых статистически значимо различалась. Медианы выживаемости пациентов высокого, умеренного, среднего и низкого риска составили соответственно 3,4, 6,4, 9,9 и 14,5 месяца [24].

Целью настоящей работы является анализ клинических прогностических факторов выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости российской популяции больных дРЖ, получивших рамуцирумаб в составе второй линии лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данный анализ включено 163 больных дРЖ (*табл. 1*), получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба во второй линии лечения в составе одной из схем:

1) рамуцирумаб по 8 мг/кг в дни 1 и 15 + паклитаксел по 80 мг/м$^2$ в 1, 8, 15-й дни каждых 28 дней;
2) рамуцирумаб + иринотекан с фторпиримидинами в двух вариантах: рамуцирумаб по 8 мг/кг в дни 1 и 15 + FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м$^2$ в 1-й день + лейковорин 400 мг/м$^2$ в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м$^2$ в/в струйно в день 1 с последующей 48-часовой внутривенной инфузией 5-ФУ в дозе 2400 мг/м$^{2)}$ в дни 1 и 15 каждых 28 дней (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/м$^2$ 90 мин в 1-й день + капецитабин по 1500 мг/м$^2$ в сутки в два приема в дни 1–14) с повторяемостью каждые 21 день (n = 4, т.е. 9,5%);
3) рамуцирумаб в монорежиме вводили внутривенно в виде 1-часовой инфузии в дозе 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждых 28 дней (n = 17).

Лечение продолжали до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности.

У всех больных была диагностирована HER2 негативная аденокарцинома 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 стандар-

● ***Таблица 1.*** Рамуцирумаб во 2-й линии лечения при дРЖ. Характеристики больных (n = 163)
● ***Table 1.*** 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 (%) | n = 163 (%) |
| Возраст: медиана (min–max), лет | | 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 | не удалена | 58 (55,8) | 27 (64,3) | 8 (47,1) | 93 (57,0) |
| | удалена | 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) |

тами[1], для анализа были собраны сведения о специфической токсичности рамуцирумаба как наиболее значимой для клинической работы с антиангиогенными препаратами.

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.

[1] Common terminology criteria for adverse events v4.02. 2009. Available at: https://docviewer.yandex.ru/view/823439300/?*=RlUQzYr4y%2FNPgPwJi1hDwxOdqdV7InVybCI6Imh0dHBzOi8vd3d3LmVvcnRjLmJlL3NlcnZpY2VzL2RvYy9jdGMvQ1RDQUVfNC4wM18yMDEwLTA2LTE0X1F1aWNrUmVmZXJlbmNlXzV4Ny5wZGYiLCJ0aXRsZSI6IkNUQ0FFXzQuMDNfMjAxMC0wNi0xNF9RdWlja1JlZmVyZW5jZV81eDcucGRmIiwibm9pZnJhbWUiOnRydWUsInVpZCI6IjgyMzQzOTMwMCIsInRzIjoxNTcxOTg2MjUyODMwLCJ5dSI6IjUyMjg4NzQwMzE1NDgwNjczNjkiLCJzZXJwUGFyYW1zIjoibGFuZz1lbiZ0bT0xNTcxOTg2MjQ5JnRsZD1ydSZuYW1lPUNUQ0FFXzQuMDNfMjAxMC0wNi0xNF9RdWlja1JlZmVyZW5jZV81eDcucGRmJnRleHQ9Q1RDK0FFKzQuMDImdXJsPWh0dHBzJTNBLy93d3cuZW9ydGMuYmUvc2VydmljZXMvZG9jL2N0Yy9DVENBRV80LjAzXzIwMTAtMDYtMTRfUXVpY2tSZWZlcmVuY2VfNXg3LnBkZiIsCj0yMTMmbWltZT1wZGYmbDEwbj1ydSZzaWduPTk4ZmE1N2MyMTI2YjgwYzc4MDYxN2NmZTQ4NGM2MzAyJmtleW5vPTAifQ%3D%3D&lang=en.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплан – Майера, регрессионный анализ – модели Cox.

Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS, версия 21.

Учитывая недоступность полных сведений о лабораторных показателях, был проведен анализ только клинических характеристик пациентов.

Следует отметить широкий возрастной диапазон включенных больных (от 20 до 78 лет), преобладание в характеристике пациентов неблагоприятных прогностических факторов, таких как ECOG = 2 (17,2%), ECOG = 1 (66,2%), наличие первичной опухоли (57,0%), преобладание низкодифференцированного (40,4%) или перстневидноклеточного (38,6%) рака у 79,1% больных, 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

При однофакторном анализе в качестве независимых факторов прогноза выживаемости без прогрессирования болезни, т.е. продолжительности контроля заболевания (*табл. 2*) были выделены ECOG (0–1 против 2), время до прогрессирования процесса на первой линии лечения (4 мес. или более), степень дифференцировки опухоли (G1 + G2 против G3 + перстневидноклеточный рак), число зон метастазирования (1 + 2 и более 2), наличие или отсутствие метастазов по брюшине или асцита.

Что касается общей выживаемости, то при однофакторном анализе в качестве независимых факторов прогноза (*табл. 3*) были выделены возраст, время до прогрессирования процесса на первой линии лечения

***Таблица 2.*** Выживаемость без прогрессирования. Результаты однофакторного анализа (n = 163)
***Table 2.*** Progression free survival. Results of single-factor analysis (n = 163)

| Фактор | Значение фактора | Число больных | МВБП, мес. (95% ДИ) | ОР | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Возраст | <65 | 135 | 6,242 (5,138–7,347) | 0,766 (0,480–1,223) | 0,264 |
| | ≥65 | 28 | 8,249 (3,535–12,958) | | |
| ECOG | 0–1 | 135 | 6,965 (5,899–8,031) | 2,269 (1,462–3,522) | 0,0000 |
| | 2 | 28 | 2,398 (1,736–3,061) | | |
| Метастазы в печени | нет | 118 | 6,669 (5,731–7,608) | 0,966 (0,652–1,431) | 0,863 |
| | есть | 45 | 6,045 (3,782–8,308) | | |
| Время до прогрессирования на 1-й линии | ≤4 | 64 | 2,300 (1,970–2,630) | 0,001 (0,000–0,024) | 0,0001 |
| | >4 | 99 | 8,969 (7,348–10,519) | | |
| Гистологическое строение | G1 + G2 | 34 | 8,246 (1,809–14,484) | 1,704 (1,068–2,721) | 0,025 |
| | перстневидноклеточный рак + G3 | 129 | 5,979 (4,715–7,244) | | |
| Локализация первичной опухоли | КЭП | 30 | 6,669 (5,687–7,652) | 0,913 (0,566–1,473) | 0,709 |
| | желудок | 133 | 6,669 (4,677–8,662) | | |
| Пол | мужской | 97 | 6,932 (4,833–9,031) | 1,341 (0,852–2,111) | 0,205 |
| | женский | 66 | 5,979 (4,509–7,449) | | |
| Первичная опухоль | удалена | 70 | 5,979 (5,703–7,767) | 0,879 (0,614–1,273) | 0,441 |
| | не удалена | 93 | 6,735 (5,703–7,767) | | |
| Число зон метастазирования | ≤2 | 108 | 6,932 (5,714–8,150) | 1,648 (1,153–2,357) | 0,006 |
| | >2 | 55 | 5,125 (3,313–6,938) | | |
| Метастазы по брюшине | нет | 61 | 7,655 (5,433–9,877) | 1,487 (1,033–2,140) | 0,033 |
| | есть | 102 | 5,979 (4,261–7,698) | | |
| Асцит/плеврит | есть | 75 | 5,125 (3,414–6,837) | 0,555 (0,392–0,785) | 0,018 |
| | нет | 88 | 7,031 (5,682–8,380) | | |

(4 мес. или более 4), степень дифференцировки опухоли (G1 + G2 против G3 + перстневидноклеточный рак), число зон метастазирования (1 или 2 и более двух), наличие или отсутствие метастазов по брюшине или асцита.

При многофакторном анализе факторами прогноза общей выживаемости больных оказался возраст 65 лет и старше и время до прогрессирования болезни на терапии 1-й линии более 4-х месяцев (*табл. 4*).

## 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, достаточно узок. Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей 2-й линии лечения.

***Таблица 3.*** Общая выживаемость. Результаты однофакторного анализа (n = 163)
***Table 3.*** Overall survival. Results of single-factor analysis (n = 163)

| Фактор | Значение фактора | Число больных | МОВ, мес. (95% ДИ) | ОР | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Возраст | <65 | 135 | 9,593 (5,696–13,491) | 0,542 (0,302–0,971) | 0,039 |
| | ⩾65 | 28 | 19,351 (12,095–26,608) | | |
| ECOG | 0–1 | 135 | 13,897 (10,514–17,280) | 1,492 (0,892–2,496) | 0,127 |
| | 2 | 28 | 7,688 (3,179–12,197) | | |
| Метастазы в печень | нет | 118 | 11,335 (7,059–15,610) | 0,965 (0,614–1,519) | 0,879 |
| | есть | 45 | 13,799 (4,870–22,727) | | |
| Время до прогрессирования на 1-й линии | ⩽4 | 64 | 3,548 (2,961–4,136) | 0,161 (0,105–0,246) | 0,0000 |
| | >4 | 99 | 16,460 (14,053–18,866) | | |
| Гистологическое строение | G1 + G2 | 34 | 15,540 (9,871–21,209) | 1,868 (1,063–3,284) | 0,030 |
| | перстневидноклеточный рак + G3 | 129 | 9,856 (6,701-13,012) | | |
| Локализация первичной опухоли | КЭП | 30 | 8,674 (7,494–9,853) | 1,183 (0,718–1,950) | 0,509 |
| | желудок | 133 | 13,273 (9,094–17,452) | | |
| Пол | мужской | 97 | 14,029 (10,138–17,920) | 1,084 (0,726–1,618) | 0,694 |
| | женский | 66 | 9,856 (7,501–12,212) | | |
| Первичная опухоль | удалена | 72 | 14,029 (7,725-20,332) | 0,793 (0,533–1,179) | 0,252 |
| | не удалена | 91 | 10,612 (5,617–15,607) | | |
| Число зон метастазирования | ⩽2 | 108 | 13,273 (8,133–18,414) | 1,261 (0,837–1,901) | 0,268 |
| | >2 | 55 | 11,335 (5,506–17,163) | | |
| Метастазы по брюшине | нет | 61 | 15,179 (12,668–17,690) | 1,549 (1,026–2,339) | 0,037 |
| | есть | 102 | 8,739 (7,011–10,467) | | |
| Асцит/плеврит | нет | 75 | 15,179 (11,130–19,293) | 0,624 (0,424–0,920) | 0,017 |
| | есть | 88 | 8,739 (4,834–9,950) | | |

***Таблица 4.*** Результаты многофакторного анализа влияния различных характеристик пациентов и опухоли на общую выживаемость больных при лечении рамуцирумабом во 2-й линии (n = 163)
***Table 4.*** Results of multi-factor analysis of the effect of different characteristics of patients and tumours on overall survival of patients treated with ramucirumab in the second-line therapy (n = 163)

| Фактор | B | Стд. ошибка | Вальд | Ст. св. | p | ОШ | 95% ДИ для ОШ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | нижняя | верхняя |
| Возраст старше 65 лет | 0,828 | 0,312 | 7,020 | 1 | 0,008 | 2,288 | 1,240 | 4,220 |
| Время до прогрессирования на 1-й линии терапии | 1,895 | 0,232 | 66,748 | 1 | 0,000 | 6,650 | 4,221 | 10,477 |

В международных исследованиях REGARD и RAINBOW рамуцирумаб в монотерапии и в комбинации с паклитакселом позволил добиться МВБП в 2,1 и 5,4 мес., МОВ – 4,4 и 9,6 мес. соответственно.

В рутинной практике, в отличие от клинических исследований, для назначения того или иного вида лекарственной терапии используются менее жесткие критерии, и популяция пациентов, представленная в данном анализе, отличается по ряду параметров от когорты больных, включенных в международные клинические исследования. 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 в российской популяции составила 17,2%. В исследовании RAINBOW высоко и умеренно дифференцированные опухоли составили 37%, в российской популяции больных – только 19,2%, преобладающими являлись опухоли низкодифференцированные и перстневидноклеточный рак (79%), что является неблагоприятным фактором прогноза.

Первая линия лечения больных в рутинной практике России отличалась большей интенсивностью: трехкомпонентные режимы были назначены в 44,8% случаев, монотерапия – только для 4,3% больных, доцетаксел в составе первой линии получили 18,3, 64,3, 35,3% в группах лечения рамуцирумабом с паклитакселом, рамуцирумабом с FOLFIRI и рамуцирумабом в монорежиме соответственно. 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 эпирубицин.

Однако, согласно результатам эксплоративного анализа данных исследования RAINBOW, интенсивность режима 1-й линии лечения не оказывает влияния на эффективность 2-й линии лечения с рамуцирумабом [26].

Метастатическое поражение брюшины в российской популяции встречалось в 66,2% случаев, что также было выделено в качестве неблагоприятного прогностического фактора в прогностической модели.

Возможно, преобладание факторов неблагоприятного прогноза в российской популяции больных сделало ее более однородной по тяжести и распространенности заболевания, что не позволило при многофакторном анализе выделить большое число прогностических факторов.

При анализе итальянского опыта применения рамуцирумаба в качестве 2-й линии лечения при дРЖ при многофакторном анализе были выделены два фактора прогноза выживаемости больных: ECOG 0 или 1 и выше, наличие или отсутствие метастазов по брюшине [22], что отчасти совпадает с предложенной прогностической моделью [24] и отличается от полученных нами данных.

Проведенный нами многофакторный анализ в качестве неблагоприятных факторов прогноза выживаемости больных так же, как в анализе данных REGARD и RAINBAW, выделил время до прогрессирования процесса на 1-й линии лечения, которое, однако, составило не 6, а 4 мес., и возраст моложе 65 лет. Выделение пожилого возраста в качестве благоприятного прогностического фактора было неожиданным и может быть обусловлено малочисленностью выборки, в связи с чем учитывать фактор возраста в качестве прогностического вряд ли целесообразно, можно лишь сделать вывод о целесообразности применения комбинации рамуцирумаба с паклитакселом у данного контингента больных.

При однофакторном анализе в качестве неблагоприятных факторов прогноза выживаемости больных были дополнительно выделены такие факторы, как низкая степень дифференцировки опухоли или перстневидноклеточный рак, число зон метастазирования более двух, наличие метастазов по брюшине или асцита.

V. Catalano et al. [27], исследуя факторы прогноза выживаемости больных дРЖ на 2-й линии лечения, в качестве неблагоприятных выделили функциональный статус пациента по шкале ECOG 2, уровень гемоглобина менее 11,5 г/дл, уровень РЭА более 50 г/мл, наличие трех и более зон метастазирования, время до прогрессирования болезни на 1-й линии лечения не более 6 мес. D. Kanagavel et al. [28], анализируя выживаемость пациентов дРЖ, в качестве неблагоприятных прогностических факторов отметили функциональный статус пациента по шкале ECOG 1 против 0, уровень гемоглобина менее 10,0 г/дл и время до прогрессирования болезни на 1-й линии лечения менее 5 мес.

Таким образом, разные авторы в качестве прогностических выделяют различные клинические факторы. Очевидно, что для построения универсальной прогностической модели одних только клинических факторов недостаточно.

Что касается выживаемости без прогрессирования процесса, то при однофакторном анализе неблагоприятными прогностическими факторами явились ECOG 2, время без прогрессирования на 1-й линии лечения менее 4 мес., наличие метастазов по брюшине, наличие асцита или плеврита, более двух зон метастазирования, низкая дифференцировка опухоли или перстневидноклеточный рак. При многофакторном анализе ни один из перечисленных факторов не был выделен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лекарственной терапии 1-й линии при дРЖ чрезвычайна вариабельна у различных больных. Не всем пациентам удается провести вторую линию лечения. Прогностические факторы, обладающие высокой степенью достоверности вне зависимости от географического региона, могут стать важным средством, помогающим в выборе лечебной тактики. Идентификации факторов прогноза выживаемости больных дРЖ посвящено не одно исследование [29–31], однако достоверных и универсальных для дРЖ факторов прогноза пока еще не найдено. Необходим более глубокий анализ с учетом не только клинических и лабораторных, но и патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик.

Поступила / Received 07.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2020
Принята в печать / Accepted 08.06.2020

## Список литературы / References


1. 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.
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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_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. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 263 с. Режим доступа: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
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. 263 p. (In Russ.) Available at: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
4. Vanhoefer U., Rougier P., Wilke H., Ducreux M.P., Lacave A.J., Van Cutsem E. 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 Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(14):2648–2657. doi: 10.1200/JCO.2000.18.14.2648.
5. Kang Y., Kang W.K., Shin D.B., Chen J., Xiong J., Wang J. et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of Oncology*. 2009;20(4):666–673. doi: 10.1093/annonc/mdn717.
6. Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Probst S., Schmalenberg H., Hollerbach S., Hofheinz R. et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(9):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., Valvere V., Yalcin S., Peschel 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(8):1450–1457. 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(31):3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
10. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., Majlis A., Constenla M., Boni C. 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*. 2016;24(31):4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429.
11. Shah M.A., Janjigian Y.Y., Stoller R., Shibata S., Kemeny M., Krishnamurthi S. et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3874–3879. doi: 10.1200/JCO.2015.60.7465.
12. Al-Batran S.-E., Hartmann J.T., Hofheinz R., Pauligk C., Atmaca A., Jägeret E. 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(11):1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.
13. Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F. et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:36–46. doi: 10.1056/NEJMoa073149.
14. Koizumi W., Narahara H., Hara T., Takagane A., Akiya T., Takagi M. et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):215–221. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4.
15. Iacovelli R., Pietrantonio F., Farcomeni A., Maggi C., Palazzo A., Ricchini F. et al. Chemotherapy or Targeted Therapy as Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Studies. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e108940. doi: 10.1371/journal.pone.0108940.
16. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D., Deist T., Hinke A., Breithaupt K. et al. 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(15):2306–2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002.
17. Ford H., Marshall A., Bridgewater J.A., Janowitz T., Coxon F.Y., Wadsley J. et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78–86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
18. 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(13):1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585.
19. 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.
20. 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(9911):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
21. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224-1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
22. Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., Petrillo A., Berenato R., Laterza M.M. et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Targeted Oncology*. 2018;13:(2):227–234. doi: 10.1007/s11523-018-0562-5.
23. Klempner S.J., Maron S.B., Chase K., Lomnicki S., Wainberg Z.A., Catenacci D.V.T. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *The Oncologist*. 2018;23:1–8. Available at: https://sci-hub.st/10.1634/theoncologist.2018-0602.
24. 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):132–144. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e16.
25. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., Wanders J., Kaplan R.S., Rubinstein L. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
26. Klempner S.J., Wainberg Z.A., Muro K., Chao J., Catenacci D.V.T., Ajani J.A. et al. Impact of frontline doublet versus triplet therapy on clinical outcomes: Exploratory analysis from the RAINBOW study. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4543. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4543.
27. Catalano V., Graziano F., Santini D., D'Emidio S., Baldelli A.M., Rossi D. et al. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer*. 2008;99(9):1402–1407. doi: 10.1038/sj.bjc.6604732.
28. Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Bazin I.S., Narimanov M.N. et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1779–1785. doi: 10.1093/annonc/mdq032.
29. Chau I., Norman A.R., Cunningham D., Waters J.S., Oates J., Ross P.J. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer – pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2395–2403. doi: 10.1200/jco.2004.08.154.
30. Koo D.H., Ryoo B.Y., Kim H.J., Ryu M.H., Lee S.S., Moon J.H. et al. A prognostic model in patients who receive chemotherapy for metastatic or recurrent gastric cancer: validation and comparison with previous models. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68:913–921. doi: 10.1007/s00280-011-1561-8.
31. Takahari D., Boku N., Mizusawa J., Takashima A., Yamada Y., Yoshino T. et al. Determination of prognostic factors in Japanese patients with advanced gastric cancer using the data from a randomized controlled trial, Japan clinical oncology group 9912. *The Oncologist*. 2014;19(4):358–366. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0306.

***Информация об авторах:***

**Бесова Наталия Сергеевна,** к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. 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-исследовательский институт клинической онкологии им. 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-исследовательский институт клинической онкологии им. 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; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0001-7728-9533; Scopus Author ID: 6603662138; e-mail: artamonovaE@mail.ru

**Трякин Алексей Александрович,** д.м.н., главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2, Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. 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. 23; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 26027590600; e-mail: atryakin@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, пос. 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, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; ORCID: 0000-0001-5043-0859; e-mail: eperminova@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: 0000-0002-8929-4978; e-mail: dyuyu558@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: ponomarenkodm@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; руководитель Специализированного Центра онкологии, главный онколог КБ №22, научный консультант по вопросам противоопухолевой лекарственной терапии, 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: drteletaeva@yandex.ru

**Ратнер Екатерина Юрьевна,** врач-онколог отделения химиотерапии №1, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420029, Россия, 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 „Медси“»; 123103, Россия, Москва, ул. Таманская, д. 71, Серебряный бор; e-mail: denisovaas@mail.ru

**Гордеева Ольга Олеговна,** врач отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, научно-исследовательский институт клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, аспирантка третьего года обучения; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; 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., старший научный сотрудник отделения лучевых повреждений, 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: 0000-0002-0223-0753; Scopus Author ID: 55562003600; Researcher ID: E-4857-2014; 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, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 4; e-mail: hospital@okbhmao.ru

**Андриевских Мария Игоревна,** врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; e-mail: onco74@chelonco.ru

**Стилиди Иван Сократович,** академик РАН, д.м.н.,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 лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный

исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины хирургического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-0493-1166; Scopus Author ID: 6602949492; РИНЦ: SPIN: 9622-7106, Author ID: 443520; e-mail: stylidi@yandex.ru

***Information about the authors:***

**Natalia S. Besova,** Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 1), N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, 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; ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

**Tatyana A. Titova,** Oncologist, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 1), N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, 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; ORCID: 0000-0002-5039-6360; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

**Elena V. Artamonova,** Dr. of Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 1), N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, 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; Professor, Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7728-9533; Scopus Author ID: 6603662138; e-mail: artamonovaE@mail.ru

**Alexey A. Tryakin,** Dr. of Sci. (Med.), Chief Researcher, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 2), N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, 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; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 26027590600; e-mail: atryakin@mail.ru

**Daniil L. Stroyakovskii,** 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"; 27, Bldg. 1-26, Istra Town, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia; e-mail: sdaniel@mail.ru

**Evgeniya V. Perminova,** Oncologist, Chemotherapeutic Department, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department"; 27, Bldg. 1-26, Istra Town, p/o Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia; ORCID: 0000-0001-5043-0859; e-mail: eperminova@gmail.com

**Denis Yu. Iukalchuk,** Cand. of Sci. (Med.), Chemotherapeutic Department, State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Cancer Centre"; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; ORCID: 0000-0002-8929-4978; e-mail: dyuyu558@mail.ru

**Dmitriy M. Ponomarenko,** Cand. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapeutic Department, State Budgetary Healthcare Institution "Irkutsk Regional Cancer Centre"; 32 Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; ORCID: 0000-0003-0422-6755; e-mail: ponomarenkodm@gmail.com

**Natalya P. Beliak,** Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department, St Petersburg State Healthcare Institution "City Clinical Oncology Centre"; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya, St Petersburg, 197022, Russia; e-mail: drnpb@mail.ru

**Rashida V. Orlova,** Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Oncology, Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "St Petersburg University"; 7/9, Universitetskaya Nab., St Petersburg, 199034, Russia; Head of Specialized Oncology Centre, Chief Oncologist of Clinical Hospital No. 22, Scientific Advisor on Antitumor Drug Therapy, St Petersburg State Healthcare Insitution "City Clinical Oncology Center"; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya, St Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-9368-5517, e-mail: orlova_rashida@mail.ru

**Gulfiya M. Teletaeva,** Cand. of Sci. (Med.), 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, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: drteletaeva@yandex.ru

**Ekaterina Yu. Ratner,** Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, State Autonomous Healthcare Institution "Republican Clinical Oncological Dispensary" of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; e-mail: katyratner@gmail.com

**Anastasiia S. Mochalova,** Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Cancer Drug Therapy Department, Medsi Group JSC; 71, Tamanskaya St., Serebryanyy Bor, Moscow, 123103, Russia; e-mail: denisovaas@mail.ru

**Olga O. Gordeeva,** Physician, Department of Chemotherapy and Multimodal Treatment of Malignant Tumours, third-year postgraduate student, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, 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; ORCID: 0000-0002-8430-7557; e-mail: helga.stolz@yandex.ru

**Albina S. Zhabina,** Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Department of Biotherapy, Clinical Scientific and Practical Centre for Specialized Medical Care (Oncology), Researcher, Department of Innovative Technology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: albina_zhabina@inbox.ru

**Sergey V. Gamayunov,** Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiation Injuries, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of Federal State Budgetary Establishment of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Koroleva St., Obninsk, 249036, Russia; ORCID: 0000-0002-0223-0753; Scopus Author ID: 55562003600; Researcher ID: E-4857-2014; e-mail: gamajnovs@mail.ru

**Alexey V. Smolin,** Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Radiological Centre, Chief Radiologist, Federal State Budget Institution "Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko" 3, Gospitalnaya Square, Moscow, 105094, Russia; e-mail: smolingvkg@gmail.com

**Anton Yu. Povyshev,** Oncologist, Department of Chemotherapy and Oncohematology, Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous District – Yugra "Okrug Clinical Hospital"; 4 Kalinina St., Khanty-Mansyisk, 628012, Russia; e-mail: hospital@okbhmao.ru

**Maria I. Andrievskikh,** Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine"; 42, Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia; e-mail: onco74@chelonco.ru

**Ivan S. Stilidi,** member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, 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; Head of Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor, Chair for Oncology and Palliative Medicine, Department of Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-0493-1166; Scopus Author ID: 6602949492; e-mail: stylidi@yandex.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-176-181



Оригинальная статья / Original article

# Опыт применения кризотиниба у ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого

**Е.В. Реутова**[1]✉, ORCID: 0000-0002-2154-3376, e-mail: evreutova@rambler.ru
**Л.В. Лактионова**[2], ORCID: 0000-0002-5749-9864, e-mail: laktionova@list.ru
**Д.Т. Маринов**[1], e-mail: marinov@bk.ru
**Д.А. Перегудов**[1], e-mail: peregudov79@mail.ru
**Т.Н. Борисова**[1], ORCID: 0000-0002-5570-684X, e-mail: tborisova111@gmail.com

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
[2] Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

**Резюме**

**Введение.** За последние годы накоплен достаточный опыт применения таргетных препаратов у ALK-позитивных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Первым препаратом, одобренным к применению, был ингибитор мультикиназного действия кризотиниб. Препарат прошел ускоренную регистрацию в США, показав неоспоримое преимущество перед стандартной химиотерапией как у нелеченных больных, так и у пациентов, получивших ранее цитостатическую терапию. Приобретенная резистентность к кризотинибу практически у половины больных манифестирует метастазированием в головной мозг, что требует локального контроля и/или назначения ингибиторов ALK следующего поколения – церитиниба или алектиниба. Как показывает практика, именно последовательная таргетная терапия после прогрессирования на кризотинибе с применением ингибиторов ALK следующих поколений с более широким спектром противоопухолевой активности и проникающих через гематоэнцефалический барьер способствует значительному улучшению общей выживаемости этих пациентов. Впоследствии оказалось, что препараты второго поколения – церитиниб и, в особенности, алектиниб при назначении их в первой линии демонстрируют более впечатляющие результаты и в настоящее время в клинических рекомендациях потеснили кризотиниб. В Российской Федерации кризотиниб долгое время оставался единственным таргетным препаратом для лечения ALK-позитивных больных.

**Материал и методы.** Мы в своей работе проанализировали результаты лечения кризотинибом 104 пациентов с транслокацией в гене ALK. Препарат назначался в стандартной дозе 250 мг внутрь 2 р/сут. Лечение продолжалось до прогрессирования болезни или непереносимой токсичности.

**Результаты.** Объективный ответ составил 56,8%. Медиана времени до прогрессирования – 13 мес., медиана общей выживаемости – 46 мес.

**Заключение.** Полученные данные согласуются с опубликованными ранее и свидетельствуют об эффективности препарата в сравнении с имевшимся ранее универсальным стандартом – комбинированной химиотерапией.

**Ключевые слова:** транслокация ALK, немелкоклеточный рак легкого, таргетная терапия, кризотиниб

**Для цитирования:** Реутова Е.В., Лактионова Л.В., Маринов Д.Т., Перегудов Д.А., Борисова Т.Н. Опыт применения кризотиниба у ALK-позитивных больных немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет*. 2020;(9):176–181. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-176-181.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Experience of using crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer

**Elena V. Reutova**[1]✉, ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru
**Liudmila V. Laktionova**[2], ORCID: 0000-0002-5749-9864, e-mail: laktionova@list.ru
**Dimitr T. Marinov**[1], e-mail: marinov@bk.ru
**Dmitriy A. Peregudov**[1], e-mail: peregudov79@mail.ru
**Tatiana N. Borisova**[1], ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

[1] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] Institute of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Sufficient experience has been gained with the use of target drugs in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) over the past years. The multikinase inhibitor crizotinib was the first drug approved for use. The drug passed the accelerated registration in the United States, showing an indisputable advantage over standard chemotherapy both in untreated patients and patients, who had previously received cytostatic therapy. Brain metastasis is the manifestation of acquired resistance to crizotinib in almost half of patients, which requires local monitoring and/or prescription of the next-generation ALK inhibitors – ceritinib or alectinib. Experience has proven that it is sequential targeted therapy with the next-generation ALK inhibitors with a wider spectrum of anti-tumour activity and penetrating the blood-brain barrier that significantly improves the overall survival of these patients after disease progression on crizotinib. It appears then that the second-


© Реутова Е.В., Лактионова Л.В., Маринов Д.Т., Перегудов Д.А., Борисова Т.Н., 2020

generation drugs – ceritinib and particularly alectinib – show more impressive results when they are prescribed in the first-line therapy and have now replaced crisotinib in the clinical guidelines. Crizotinib has long remained the only target drug to treat ALK-positive patients in the Russian Federation.
**Material and methods.** In our work, we analysed the crizotinib therapy outcomes in 104 patients with translocation in the ALK gene. The drug was prescribed in a standard dose of 250 mg orally twice per day. Treatment continued until disease progression or intolerable toxicity.
**Results.** The objective response was 56.8%. The median time to progression was 13 months; the median overall survival was 46 months.
**Conclusion.** The obtained data are consistent with previously published data and confirm the effectiveness of the drug in comparison with the previously available universal standard – combination chemotherapy.

**Keywords:** ALK translocation, non-small cell lung cancer, targeted therapy, crizotinib

**For citation:** Reutova E.V., Laktionova L.V., Marinov D.T., Peregudov D.A., Borisova T.N. Experience of using crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):176–181. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-176-181.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Таргетная терапия ингибиторами ALK доказала свое неоспоримое преимущество перед стандартной химиотерапией при ALK-позитивном НМРЛ. Первым анти-ALK препаратом был кризотиниб. Первоначально он изучался как ингибитор c-MET, но впоследствии показал свою активность в отношении рецепторов тирозинкиназы (ТК) ALK, фактора роста гепатоцитов (HGFR) и ROS1 [1]. Американское Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) на основании многообещающих результатов I–II фазы клинических исследований разрешило ускоренную регистрацию кризотиниба для лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с транслокацией ALK в 2011 г. Препарат продемонстрировал непосредственную эффективность в 60% случаев с медианой длительности ответа от 7,7 до 11 мес. [2, 3]. Преимущество назначения кризотиниба в большей степени реализуется у не леченных ранее больных.

В Российской Федерации он был зарегистрирован в конце 2012 г. и на протяжении нескольких лет (до 2018 г.) оставался единственным доступным ингибитором ALK. Внедрение его в клиническую практику было непростым, приходилось ломать стереотипы не только в лечении, но и в диагностике, обосновывая необходимость проведения молекулярно-генетического тестирования для выявления достаточно редкого генетического дефекта – транслокации в гене ALK. Были определенные объективные сложности – недостаток лабораторий в регионах, сложная логистика (отправка образцов в референсные центры), длительное ожидание заключения. Многие проблемы решены, и подавляющее большинство наших пациентов сейчас получают необходимую им таргетную терапию. Стало возможным тестирование на цитологическом материале, что расширило охват пациентов. В перспективе – определение транслокации ALK методом «жидкостной» биопсии.

На современном этапе молекулярно-генетическое тестирование – обязательный этап диагностики у больных неплоскоклеточным НМРЛ, это нашло отражение в рекомендациях Ассоциации онкологов России и Российского общества профессиональных химиотерапевтов RUSSCO [4]. Более доступным стало тестирование благодаря внедрению национальной программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения», в рамках которой с 2012 г. проводится молекулярная диагностика рака легкого путем выявления мутаций в генах EGFR и ALK. Позже панель была расширена и появилась возможность определения у ALK-негативных пациентов мутации в гене ROS1, а с 2017 г. – тестирование гена BRAF. В настоящее время молекулярно-генетический анализ проводится в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС).

Согласно опубликованным в 2017 г. данным реаранжировка в гене ALK у российских пациентов с НМРЛ была выявлена в 7,8% образцов методом FISH и в 6,6% образцов – методом ИГХ/FISH [5]. Этот показатель соответствует и данным зарубежных авторов [6–8].

Транслокация ALK встречается у больных с железистой дифференцировкой НМРЛ, чаще у некурящих пациентов, чем у когда-либо куривших, или больных с неизвестным статусом курения, и коррелирует с достаточно молодым (младше 60 лет) возрастом. В так называемой обогащенной популяции некурящих больных молодого возраста с аденокарциномой без мутаций в гене EGFR частота встречаемости транслокаций составила 25% [9].

Сегодня в РФ доступны препараты второго поколения – алектиниб и церитиниб, превосходящие кризотиниб по эффективности. Но наибольший опыт таргетной терапии ALK-позитивных больных накоплен именно благодаря кризотинибу, и мы хотели бы поделиться собственным опытом его применения, представив результаты лечения 104 пациентов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные 104 пациентов (из них 60 (57,7%) женщин и 44 (42,3%) мужчины), получавших кризотиниб с 2013 г. по 2020 г. У всех был верифицирован гистологически/цитологически диагноз местнораспространенного или метастатического НМРЛ с реаранжировкой в гене ALK, подтвержденной валидированными методами FISH (fluorescence in-situ hybridization)

или иммуногистохимическим методом (с использованием антител Ventana). У всех больных была аденокарцинома легкого. Средний возраст составил 50,7 года (от 13 лет до 81 года), медиана – 52 года.

Радикальное хирургическое лечение ранее было выполнено 26 (25%) пациентам, адъювантная химиотерапия применялась у 7 (6,7%), а адъювантная лучевая терапия – у 5 (4,8%) пациентов. В 1 случае проводилась химиолучевая терапия.

У 22 (21%) пациентов до начала приема кризотиниба были диагностированы метастазы в головной мозг, 10 из них получили ранее локальное лечение – лучевую терапию, 3 больным было выполнено нейрохирургическое вмешательство и удаление метастаза.

Лекарственное лечение по поводу диссеминированного опухолевого процесса ранее получили 50 (48%) пациентов: 1 линия химиотерапии была у 39 больных (37,5%), 2 линии – у 8 (7,7%), 3 и более линии – у 3 (2,9%). Одна пациентка помимо 2 линий химиотерапии в течение 2 лет принимала церитиниб. Характеристика больных представлена в *табл. 1*.

Кризотиниб назначался в стандартной дозировке – по 250 мг внутрь 2 р/сут. Как правило, каждые 2 мес. проводилась оценка эффекта в соответствии с критериями RECIST 1.1, всем больным выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Для оценки распространенности болезни на скрининге выполнялись сканирование костей скелета и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным усилением. При наличии метастатических очагов эти исследования также выполнялись с определенной периодичностью или по клиническим показаниям.

Поскольку пациенты принимали кризотиниб амбулаторно и большинство из них проживали в других регионах, при назначении таргетной терапии мы рекомендовали выполнять клинический и биохимический анализы крови не реже 1 раза в мес., ЭКГ 1 раз в 2 мес., а при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний – ежемесячно или по показаниям.

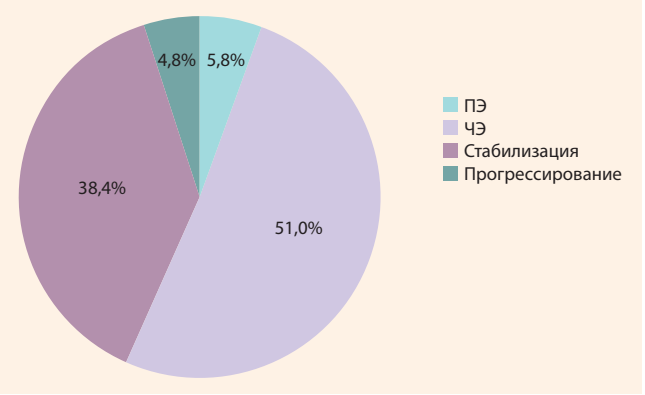
Лечение продолжалось до прогрессирования болезни или непереносимой токсичности. Время наблюдения составило 32,7 ± 19,6 мес. (от 4 до 111 мес., медиана – 30,5 мес.).

***Таблица 1.*** Характеристика больных
***Table 1.*** Characteristics of patients

| Параметры | Количество больных (%) |
|---|---|
| Возраст, лет | 13–81 |
| Медиана | 52 |
| Средний | 50,7 |
| Пол<br>• Женский<br>• Мужской | <br>60 (57,7%)<br>44 (42,3%) |
| Метастазы в головной мозг | 22 (21%) |
| Предшествующая лучевая терапия на головной мозг | 10 (45,4%)* |
| Нейрохирургическое вмешательство | 3 (13,6%)* |
| Количество линий предшествовавшей химиотерапии<br>• 1<br>• 2<br>• 3 | <br>39 (37,5%)<br>8 (7,7%)<br>3 (2,9%) |

* Из 22 больных с метастазами в головной мозг.

***Рисунок 1.*** Непосредственная эффективность кризотиниба
***Figure 1.*** Immediate effectiveness of crizotinib




## РЕЗУЛЬТАТЫ

Непосредственная эффективность была оценена у всех пациентов и составила 56,8%. Полный эффект (ПЭ) зарегистрирован у 6 больных (5,8%), частичный (ЧЭ) – у 53 (51%), стабилизация опухолевого процесса – у 40 (38,4%). Таким образом, у подавляющего большинства больных (в 95% случаев) мы достигли контроля над болезнью. Прогрессирование выявлено у 5 пациентов (4,8%) (*рис. 1*).

Следует отметить, что у 36 пациентов (35,6%) прогрессирование проявилось метастазированием в головной мозг.

Длительность терапии кризотинибом колебалась от 2 до 54 мес. Трое больных продолжают прием кризотиниба.

Медиана времени до прогрессирования составила 13 мес. Медиана общей выживаемости – 46,0 мес. Однолетняя выживаемость составила 91,2%, 3-летняя – 56,8%, 5-летняя – 42,7%.

54 пациента на момент подготовки статьи оставались живы.

Мы проанализировали, каким образом предшествовавшее лечение повлияло на эффективность терапии кризотинибом, условно поделив пациентов на две группы: группа А – ранее не леченные (n = 54) и группа Б – предлеченные пациенты (n = 50).

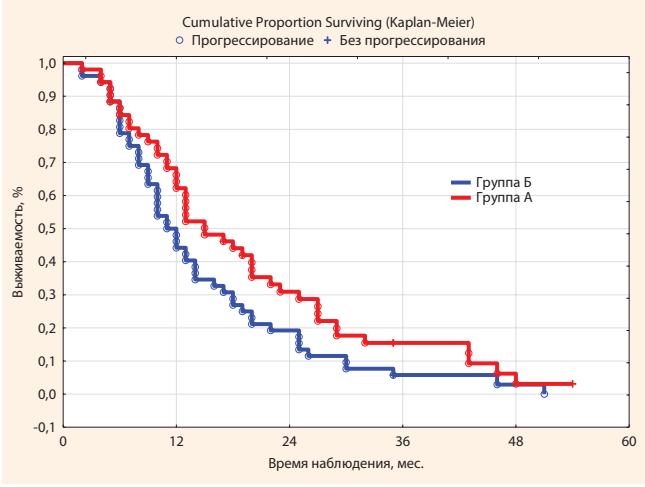
В группе А ПЭ был зарегистрирован у 3 (5,6%) больных, ЧЭ – у 32 (59,2%), стабилизация – у 16 (29,6%), прогрессирование – у 3 (5,6%). Объективный эффект составил 64,8%.

В группе Б ПЭ достигнут у 3 больных (6%), у 21 (42%) – частичный, у 24 (48%) – стабилизация, у 2 (4%) – прогрессирование болезни. Таким образом, объективный ответ составил 48%.

● ***Таблица 2.*** Выживаемость без прогрессирования
● ***Table 2.*** Progression-free survival

| Выживаемость | Группы пациентов | | |
|---|---|---|---|
| | Группа А (n = 54) | Группа Б (n = 50) | Всего (n = 104) |
| 1-летняя | 66,3 ± 6,7 | 48,1 ± 6,9 | 58,0 ± 4,9 |
| 3-летняя | 15,5 ± 5,3 | 5,8 ± 3,2 | 10,4 ± 3,1 |
| 5-летняя | - | - | - |
| Медиана, мес. | 15,0 | 11,0 | 13,0 |

● ***Рисунок 2.*** Время без прогрессирования
● ***Figure 2.*** Time without disease progression




Медиана времени без прогрессирования представлена в *табл. 2*.

Различия между группами по критерию медианы времени без прогрессирования имеют тенденцию к достоверности (p = 0,06) (*рис. 2*).

Данные по общей выживаемости также представлены в *табл. 3* и на *рис. 3*.

Общая выживаемость между группами статистически не отличалась (p = 0,306).

Кроме того, был проведен анализ эффективности по подгруппам больных с метастазами в головной мозг и без поражения головного мозга.

У пациентов с метастазами в головном мозге (n = 22) была зарегистрирована 1 полная регрессия (4,5%), 12 частичных (54,5%), 9 стабилизаций (41%), таким образом, непосредственная эффективность составила 59,5%. Медиана времени до прогрессирования составила 10,5 мес.

В группе больных, не имевших исходно поражения головного мозга (n = 82), полные регрессии достигнуты у 5 пациентов (6%), частичные – у 41 (50%), стабилизации – у 31 (38%), у 5 – прогрессирование болезни (6%), соответственно, объективный ответ составил 56%. Медиана времени до прогрессирования составила 13 мес.

В нашем случае пациенты с метастатическим поражением головного мозга имели практически те же результаты от применения кризотиниба, что и больные без метастазов в ЦНС. Однако мы в данном случае не учитывали объем проведенного ранее локального лечения, которое, несомненно, могло повлиять на клинический исход.

Переносимость кризотиниба была удовлетворительной. Редукция дозы потребовалась 5 пациентам из-за выраженной неконтролируемой тошноты, пульмонита, гепатотоксичности, кожной токсичности. Осложнения стали причиной прекращения лечения 4 больных. Во всех случаях после отмены кризотиниба и проведения соответствующей корригирующей терапии побочные эффекты были купированы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

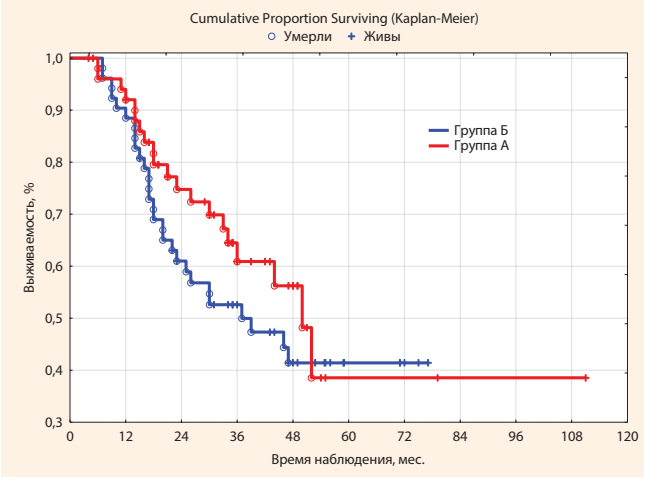
Полученные нами результаты коррелируют с опубликованными ранее [10]. В первую очередь это касается характеристики пациентов. В многочисленных клинических исследованиях возраст ALK-позитивных больных в среднем на 10–15 лет моложе, чем в общей популяции больных НМРЛ, и составляет 52 года, отмечено также небольшое преобладание женщин. В нашей работе медиана возраста также оказалась 52 года, соотношение женщины/мужчины – 57,7% / 42,3% [11].

Данные по эффективности в целом также сопоставимы. В наиболее представительном клиническом исследовании PROFILE1005, в которое было включено более 1 тыс. ALK-позитивных пациентов, получивших ранее 1 и более режи-

● ***Таблица 3.*** Общая выживаемость
● ***Table 3.*** Overall survival

| Выживаемость | Вид лечения | | |
|---|---|---|---|
| | Группа А (n = 54) | Группа Б (n = 50) | Всего (n = 104) |
| 1-летняя | 92,0 ± 3,8 | 88,5 ± 4,4 | 91,2 ± 2,8 |
| 3-летняя | 60,9 ± 7,7 | 52,6 ± 7,1 | 56,8 ± 5,2 |
| 5-летняя | 38,6 ± 12,0 | 41,4 ± 7,5 | 42,7 ± 6,2 |
| Медиана, мес. | 48,6 | 36,9 | 46,0 |

● ***Рисунок 3.*** Общая выживаемость
● ***Figure 3.*** Overall survival



мов химиотерапии, объективный ответ составил 54% (в нашей работе – 48%), медиана времени до прогрессирования – 8,4 мес., по данному критерию наши результаты оказались немного выше – 11 мес. Обращают на себя внимание скромные цифры общей выживаемости в международном исследовании – всего 21,8 мес. По нашим данным, в подгруппе больных, получавших до кризотиниба лекарственное лечение, медиана ОВ оказалась в 1,5 раза выше (36,9 мес.). Наиболее вероятным объяснением этого может быть отсутствие на момент проведения исследования (2010–2014 гг.) доступных опций для дальнейшей таргетной терапии ингибиторами ALK последующих поколений.

Еще в одном исследовании III фазы – PROFILE1007 на той же популяции предлеченных больных ОЭ составил 65%, медиана времени до прогрессирования – 7,7 мес. [3].

В подгруппе не леченных ранее пациентов мы также наблюдаем корреляцию между нашими данными и результатами исследования PROFILE1014, объективный ответ в котором составил 74%, медиана времени до прогрессирования – 10,9 мес., 1-летняя выживаемость – 84% [2].

Напомним наши результаты: ОЭ – 64,8%, медиана времени до прогрессирования – 15 мес., 1-летняя выживаемость – 92%.

Отметим достаточно высокие показатели 3- и 5-летней выживаемости пациентов в нашем исследовании. Решающее значение, на наш взгляд, имеет последующая терапия, и, как показал анализ, наилучшие результаты получены при продолжении таргетной терапии ингибиторами ALK второго и третьего поколений. Более половины пациентов (n = 55; 53%) после прогрессирования на кризотинибе получали алектиниб, или церитиниб, или бригатиниб, или энсертиниб, или лорлатиниб. Эти препараты уже подтвердили свою противоопухолевую активность после прогрессирования на кризотинибе в клинических исследованиях [12–15].

В публикациях последних лет приводятся данные, подтверждающие преимущество последовательной таргетной терапии, с улучшением отдаленных результатов – общей и 5-летней выживаемости [16]. Так, окончательный анализ результатов исследования PROFILE1014 показал, что 5-летняя выживаемость больных, которые после прогрессирования на кризотинибе продолжили таргетную терапию, составила 75% против 28% в группе больных, которые получали другие виды системной терапии [17].

Впечатляют результаты, приведенные французскими авторами, – медиана выживаемости ALK-позитивных больных, получивших последовательно несколько ингибиторов ТК ALK, составила 89,6 мес. [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время кризотиниб остается одной из опций для лечения ALK-позитивных пациентов, хотя предпочтение следует отдавать препаратам второго поколения, в особенности алектинибу, который демонстрирует наилучшие результаты в первой линии с медианой времени до прогрессирования 34,8 мес. [19]. Однако есть доктора, по-прежнему предпочитающие кризотиниб с последующим переходом на ингибиторы второго и третьего поколений. В последнее время появились работы с описанием клинических случаев успешного повторного назначения кризотиниба после прогрессирования на лорлатинибе [20, 21].

В заключение хотелось бы отметить, что наши возможности в лечении ALK-позитивных больных НМРЛ стремительно расширяются, исследуются новые препараты, совершенствуются методы диагностики, отрабатываются алгоритмы оптимальной последовательности назначения таргетных препаратов. Это дает свои плоды и выражается в улучшении отдаленных результатов лечения пациентов.

Поступила / Received 06.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2020
Принята в печать / Accepted 21.06.2020

**Список литературы / References**

1. Sahu A., Prabhash K., Noronha V., Joshi A., Desai S. Crizotinib: A comprehensive review. *South Asian J Cancer*. 2013;2(2):91–97. doi: 10.4103/2278-330X.110506.
2. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail 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.
3. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., Seto T., Crinó L., Ahn M.-J. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385–2394. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3s2):32–48. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-01.pdf.
Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Moiseenko F.V., Reutova E.V. et al. Practical guidelines for the medicinal treatment of non-small cell cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2019;9(3s2):2–48. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-01.pdf.
4. Demidova I., Grinevich V., Avdalian A., Imyanitov E., Gikalo M., Savelov et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches *Lung Cancer*. 2017;103:17–23. 10.1016/j.lungcan.2016.11.001.
5. Solomon B., Varella-Garcia M., Camidge D.R. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *SOJ Thoracic Oncology*. 2009;4(12):1450–1454. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181c4dedb.
6. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561–566. doi: 10.1038/nature05945.
7. Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M., Digumarthy S.R., Costa D.B., Heist R.S. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247–4253. doi: 10.1200/JCO.2009.22.6993.
8. Демидова И.А., Цепенщикова Е.О., Баринов А.А., Гагарин И.М., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., Тюляндин С.А. Определение перестроек гена ALK в селектированной популяции российских больных немелкоклеточным раком легкого. *Злокачественные опухоли*. 2013;3(7):3–9. doi: 10.18027/2224-5057-2013-3-3-9.
Demidova I.A., Tepenshchikova E.O., Barinov A.A., Gagarin I.M., Savelov N.A., Grinevich V.N., Tulyandin S.A. Determination of ALK gene rearrangements in a selected population of Russian patients with non-small cell lung cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2013;3(7):3–9. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2013-3-3-9.

9. Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L., Iafrate A.J., Varella-Garcia M., Fox S.B. et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1011–1019. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
10. Blackhall F., Ross Camidge D., Shaw A.T., Soria J.C., Solomon B.J., Mok T. et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2017;2(3):e000219. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000219.
11. Shaw A.T., Kim T.M., Crinò L., Gridelli C., Kiura K., Liu G. et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):874–886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X.
12. Novello S., Mazières J., Oh I.J., de Castro J., Migliorino M. R., Helland Å. et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409–1416. doi: 10.1093/annonc/mdy121.
13. Huber R.M., Hansen K.H., Paz-Ares Rodriguez L., West H.L., Reckamp K.L., Leighl N.B. et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. *J Thorac Oncol.* 2020;15(3):404–415. doi: 10.1016/j.jtho.2019.11.004.
14. Solomon B.J., Besse B., Bauer T.M., Felip E., Soo R.A., Camidge D.R. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1654–1667. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1.
15. Rangachari D., Le X., Shea M., Huberman M. S., Van der Laan P.A., Kobayashi S.S., Costa D.B. Cases of ALK-Rearranged Lung Cancer with 5-Year Progression-Free Survival with Crizotinib as Initial Precision Therapy. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):e175-e177. doi: 10.1016/j.jtho.2017.06.002.
16. Solomon B.J., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T., Felip E. et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2251–2258. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794.
17. Duruisseaux M., Besse B., Cadranel J., Pérol M., Mennecier B., Bigay-Game 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.
18. 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;377:829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
19. Sakakibara-Konishi J., Kitai H., Ikezawa Y., Hatanaka Y., Sasaki T., Yoshida R. et al. Response to Crizotinib Re-administration After Progression on Lorlatinib in a Patient With ALK-rearranged Non-small-cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer.* 2019;20(5):e555-e559. doi: 10.1016/j.cllc.2019.06.021.
20. Shaw A.T., Friboulet L., Leshchiner I., Gainor J.F., Bergqvist S., Brooun A. et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med.* 2016;374(1):54–61. doi: 10.1056/NEJMoa1508887.



***Информация об авторах:***

**Реутова Елена Валерьевна,** к.м.н., старший научный сотрудник, отделение онкологическое лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтическое), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: evreutova@rambler.ru

**Лактионова Людмила Валентиновна,** д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; заместитель генерального директора по медицинской части, ЗАО «МЦК»; 115533, Россия, Москва, ул. Высокая, д. 19, корп. 2; e-mail: laktionova@list.ru

**Маринов Димитр Тодорович,** к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: marinov@bk.ru

**Перегудов Дмитрий Александрович,** врач-онколог научно-консультативного отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: peregudov79@mail.ru

**Борисова Татьяна Николаевна,** к.м.н., старший научный сотрудник, радиологическое отделение Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: tborisova111@gmail.com

***Information about the authors:***

**Elena V. Reutova,** Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 17), 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: evreutova@rambler.ru

**Liudmila V. Laktionova,** Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Restorative Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Institute of Advanced Training of the Federal Medical and Biological Agency"; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; Deputy Director General of Medical Affairs, MCK CJSC; 19, Bldg. 2, Vysokaya St., Moscow, 115533, Russia; e-mail: laktionova@list.ru

**Dimitr T. Marinov,** Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Scientific Advisory Division, 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: marinov@bk.ru

**Dmitriy A. Peregudov,** Oncologist, Scientific Advisory Division, 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: peregudov79@mail.ru

**Tatiana N. Borisova,** Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiological Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, 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: tborisova111@gmail.com

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-182-189

Оригинальная статья / Original article

Оригинальные исследования

# Изучение экспрессии EGFR в ткани опухоли у больных местнораспространенным раком полости рта при терапии цетуксимабом

**А.А. Льянова**✉, e-mail: blackswan-11@mail.ru, **А.Э. Сторожакова**, **Н.М. Тихановская**, **Л.К. Страхова**, **Н.А. Абрамова**, **В.С. Мягкова**, **Е.А. Калабанова**, **Л.Ю. Владимирова**, **И.Л. Попова**, **К.А. Новоселова**, **Е.П. Ульянова**, **М.А. Теплякова**, **Л.А. Рядинская**

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

**Резюме**

**Введение:** Плоскоклеточный рак полости рта является одной из наиболее распространенных форм рака головы и шеи, которая отличается агрессивным течением и высокой смертностью.

**Целью** исследования явилось изучение уровня экспрессии EGFR в ткани опухоли у больных плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта в зависимости от эффективности проводимой терапии.

**Материал и методы:** В исследование были включены данные о 60 больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта T3-4N0-1M0. Основную группу составили 30 пациентов, которым проведен курс химиотерапии (цисплатин/фторурацил) в сочетании с таргетной терапией цетуксимабом. В контрольную группу вошли 30 пациентов с проведением курса химиотерапии без цетуксимаба. Обе группы были поделены на две подгруппы: с чувствительностью и резистентностью.

**Результаты:** В ходе исследования при применении цетуксимаба в случае резистентности в основной группе среднее значение экспрессии EGFR было в 2 раза меньше относительно фоновых значений (p = 0,0080) и в 1,7 раза выше по сравнению с подгруппой резистентности в контрольной группе (p = 0,0157). В случае чувствительности среднее значение экспрессии EGFR было в 19,8 раза меньше (p = 0,0020) относительно фоновых значений и в 14,9 раза выше (p = 0,0067) по сравнению с подгруппой чувствительности в контроле.

**Выводы:** Таким образом, выявлено закономерное снижение экспрессии EGFR в образцах ткани опухоли в результате применения таргетной терапии. Однако часть пациентов оказалась резистентной к цетуксимабу, что подтверждает необходимость поиска предикторов эффективности к таргетной терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта.

**Ключевые слова:** рак языка, рак слизистой оболочки дна полости рта, цетуксимаб, EGFR, чувствительность, резистентность.

**Для цитирования:** Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П., Сторожакова А.Э., Абрамова Н.А., Попова И.Л., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Мягкова В.С., Новоселова К.А., Рядинская Л.А., Страхова Л.К., Калабанова Е.А. Изучение экспрессии EGFR в ткани опухоли у больных местно-распространенным раком полости рта при терапии цетуксимабом. *Медицинский совет*. 2020;(9):182–189. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-182-189.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Study of EGFR expression in tumor tissue in patients with locally advanced oral cavity cancer receiving cetuximab therapy

**Aza A. Lyanova**✉, e-mail: blackswan-11@mail.ru, **Anna E. Storozhakova**, **Natalya M. Tikhanovskaya**, **Larisa K. Strakhova**, **Natalia A. Abramova**, **Valeria S. Myagkova**, **Elena A. Kalabanova**, **Lubov Yu. Vladimirova**, **Irina L. Popova**, **Kristina A. Novoselova**, **Elena P. Ulianova**, **Maria A. Teplyakova**, **Ludmila A. Ryadinskaya**

National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

**Abstract**

**Introduction:** Squamous cell carcinoma of the oral cavity is one of the most common head and neck cancers with an aggressive course and high mortality rates. **The aim** of the study was to determine the EGFR expression levels in tumor tissues in patients with squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa depending on the efficacy of the therapy.

**Material and methods:** The study included 60 patients with squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa T3-4N0-1M0. The main group included 30 patients receiving chemotherapy (cisplatin/fluorouracil) in combination with targeted therapy with cetuximab. The control group included 30 patients receiving chemotherapy without cetuximab. Both groups were divided into two subgroups: sensitive and resistant.

**Results:** In treatment-resistant patients of the main group with cetuximab, the average EGFR expression was twice lower than the initial levels (p = 0.0080) and 1.7 times higher than in treatment-resistant patients of the control group (p = 0.0157). In treatment-sensitive patients, the average EGFR expression was 19.8 times lower (p = 0.0020) than initial values and 14.9 times higher (p = 0.0067) than in treatment-sensitive controls.



© Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Ульянова Е.П. и др., 2020

**Conclusions:** A natural decrease in the EGFR expression in tumor tissues due to the targeted therapy was revealed. However, some patients were resistant to cetuximab, which dictates the need to search for predictors of targeted therapy efficacy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa.

**Keywords:** tongue cancer, cancer of the oral floor mucosa, cetuximab, EGFR, sensitivity, resistance

**For citation:** Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Ulianova E.P., Storozhakova A.E., Abramova N.A., Popova I.L., Teplyakova M.A., Tikhanovskaya N.M., Myagkova V.S., Novoselova K.A., Ryadinskaya L.A., Strakhova L.K., Kalabanova E.A. Study of EGFR expression in tumor tissue in patients with locally advanced oral cavity cancer receiving cetuximab therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):182–189. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-182-189.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта и языка является биологически, фенотипически и клинически гетерогенным заболеванием [1–3], которое на протяжении последнего десятилетия сохраняет лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи. В России за 2018 г. заболеваемость раком полости рта составила 32,6 случаев на 100 000 населения, что на 11,5% выше по сравнению с 2011 г. Летальность в течение первого года после установления диагноза составляет 34,2% [4, с. 7, 28]. Возникновение рака полости рта может быть следствием различных причинных факторов, таких как чрезмерное употребление алкоголя и табака, инфицированность вирусом папилломы человека, ношение некачественных зубных протезов и т. д. [5]. Смертность от данного заболевания чаще всего связана с локорегионарным прогрессированием, реже – отдаленными метастазами [6]. Хирургический метод является предпочтительным для лечения резектабельных форм рака полости рта. Однако даже после проведения радикального оперативного вмешательства частота возникновения рецидивов и метастазов остается довольно высокой [7]. Химиотерапия плоскоклеточного рака языка и слизистой оболочки дна полости рта включают в себя комбинации различных препаратов, таких как препараты платины, таксаны, фторпиримидины и т. д. Однако такое лечение оказывается не столь эффективным, как хотелось бы, в связи с тем, что пациенты приобретают лекарственную устойчивость. Чувствительность к различным агентам напрямую коррелирует с гетерогенностью опухолей [8]. Ангиогенез и активация пути эпидермального фактора роста (EGF) играют важную роль в пролиферации и метастазировании опухоли и имеют потенциальное значение для прогноза и лечения как локализованного, так и рецидивирующего/метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) [9, 10]. Основные терапевтические стратегии блокирования сигнальной сети EGFR на уровне рецепторов включают в себя избирательное блокирование аутокринных лигандов (TGFα и HB-EGF) и избирательное блокирование EGFR-рецепторов с помощью моноклональных антител [11]. Экспрессия эпидермального фактора роста (EGF) и его рецептора (EGFR) коррелирует с плохим прогнозом от лечения, и в 80–90% случаев он экспрессируется при плоскоклеточном раке головы и шеи. Следовательно, это указывает на то, что его избыточная экспрессия связана с увеличением пролиферации, миграции и резистентности к апоптозу [8, 12]. Связывание цетуксимаба с субдоменом III внеклеточной части ERBB1 вызывает интернализацию и последующую деградацию рецептора без его фосфорилирования и активации, что приводит к уменьшению числа рецепторов на клеточной поверхности и препятствует активации последующих сигнальных путей [13]. Цетуксимаб на сегодняшний день является единственным таргетным препаратом, продемонстрировавшим преимущества в общей выживаемости при ПРГШ как при локальных процессах в сочетании с лучевой терапией, так и при рецидивирующем и/или метастатическом процессе в сочетании с химиотерапией [14]. Цетуксимаб – это моноклональное антитело, нацеленное на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), для которого еще не был идентифицирован биомаркер прогнозирования эффективности или устойчивости [15]. Эпидермальный фактор роста (EGFR) является рецепторной тирозинкиназой (РТК), которая служит главным каналом для многих путей роста и дифференцировки клеток при данном заболевании [13, 15]. Более того, ингибирование EGFR стало важной терапевтической мишенью для данной категории больных [3, 16]. В настоящее время мутации в гене EGFR изучены при других видах злокачественных новообразований, тогда как их вклад в патогенез рака полости рта и ответ на проводимую терапию до сих пор не ясны [3, 17–20]. Было продемонстрировано, что миссенс-мутации ECD EGFR могут неожиданно вызывать спонтанное развязывание рецептора, которое стимулирует активацию РТК, и что такие мутации могут быть мишенью для специфических моноклональных антител [21]. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) является одним из наиболее заметных онкогенов при плоскоклеточном раке полости рта. EGFR принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ, и активация его лигандами приводит к трансавтофосфорилированию по многочисленным остаткам тирозина. Связывание адаптерных белков может инициировать разнообразные нижестоящие сигнальные пути, такие как сигнализация MAPK, AKT или STAT. Имеются данные о том, что EGFR экспрессируется или даже сверхэкспрессируется в большинстве ПРГШ, предполагая, что это приведет к увеличению активности базального EGFR [22, 23]. Поскольку передача сигналов EGFR участвует в нескольких клеточных механизмах, приводящих к онкогенности и устойчивости к радио- и химиотерапии, было разработано несколько стратегий ингиби-

рования, таких как ингибирующие антитела или низкомолекулярные ингибиторы [23, 24]. Было показано, что ингибирование моноклональным антителом цетуксимабом улучшает эффективность радио- и химиотерапии [16, 23]. Он одобрен для лечения данных опухолей. Хотя существует огромная вариация в экспрессии EGFR, описанная для опухолей ПРГШ и клеточных линий [25, 26], использование цетуксимаба в данном случае не зависит от статуса EGFR-опухолей. Поэтому неудивительно, что при применении цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией либо цетуксимаба с химиотерапией была выявлена гетерогенность в отношении ответа на лечение, при этом у некоторых пациентов наблюдалась значительная положительная динамика, в то время как у других подобного эффекта обнаружено не было [16, 27, 28]. Поскольку до сих пор неясно, действительно ли повышенная экспрессия EGFR связана с негативным течением плоскоклеточного рака полости рта [23], мы проанализировали связь между изменением экспрессии EGFR в биоптатах опухоли у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта и ответом на проводимую терапию.

## ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Задачей нашего исследования явилось изучение экспрессии EGFR в биоптатах опухолевой ткани у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой оболочки дна полости рта при проведении химиотерапии в сочетании с таргетной терапией цетуксимабом либо при стандартной химиотерапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены данные, полученные от 60 больных местнораспространенным плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта T3-4N0-1M0. По степени дифференцировки в обеих группах в подавляющем большинстве встречался умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак. Средний возраст больных в обеих группах составил 59 ± 2,4 года. В преобладающем большинстве были мужчины – 73,3% и 26,7% женщин в основной группе, в контрольной эти цифры составили 80% мужчин и 20% женщин соответственно. В основную группу вошли 30 пациентов, которым были проведены курсы химиотерапии: цисплатин 100 мг/м$^2$, внутривенно, 1-й день, 5-фторурацил 1000 мг/м$^2$/сут, внутривенно, 96-часовой непрерывной инфузией в сочетании с таргетной терапией (цетуксимаб 400 мг/м$^2$ в 1-й день в нагрузочной дозе, затем по 250 мг/м$^2$ в 8-й и 15-й дни). Контрольную группу составили 30 пациентов, которым была проведена стандартная химиотерапия без таргетного воздействия. В зависимости от эффективности проведенного лечения больные обеих групп были поделены на 2 подгруппы: с чувствительностью, которая включала в себя частичную регрессию и стабилизацию процесса, и резистентностью – прогрессирование заболевания. Оценка эффекта производилась согласно критериям RECIST 1.1. До начала лечения всем больным была выполнена трепанбиопсия опухоли с определением уровня экспрессии EGFR. После 2 курсов была произведена повторная трепанбиопсия с целью определения этого же показателя. Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовалась система детекции Reveal-Polyvalent HRP-DAB DetectionSystem. Мембранная экспрессия EGFR оценивалась полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3, учитывая выраженность реакции и ее локализацию: 0 – отсутствие реакции, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – сильная реакция. EGFR+ считали положительной при оценке 2 и 3. Изучаемые данные проверялись на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро – Уилка. Для анализа корреляции использовали параметрический критерий $\chi^2$ Пирсона. Полученные данные обрабатывали методом статистической обработки с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

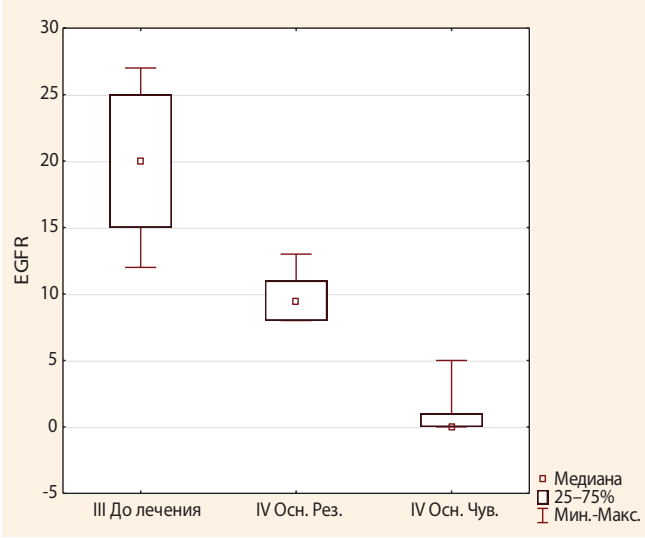
По степени эффективности на фоне проведенного лечения пациенты распределились следующим образом. В основной группе, где применялся препарат цетуксимаб, чувствительность отмечена у 17 больных (56,6%), тогда как в контрольной группе это число составило 12 (40%). Резистентность в основной группе наблюдалась у 13 человек (43,4%), а в группе контроля последняя отмечена у 18 человек (60%). Эти данные, а также сведения об оценке экспрессии EGFR отображены в *табл.*

***Таблица.*** Распределение экспрессии EGFR в исследуемых группах (%, абсолютное число и среднее значение)
***Table.*** EGFR expression in the studied groups (%, absolute number and the average)

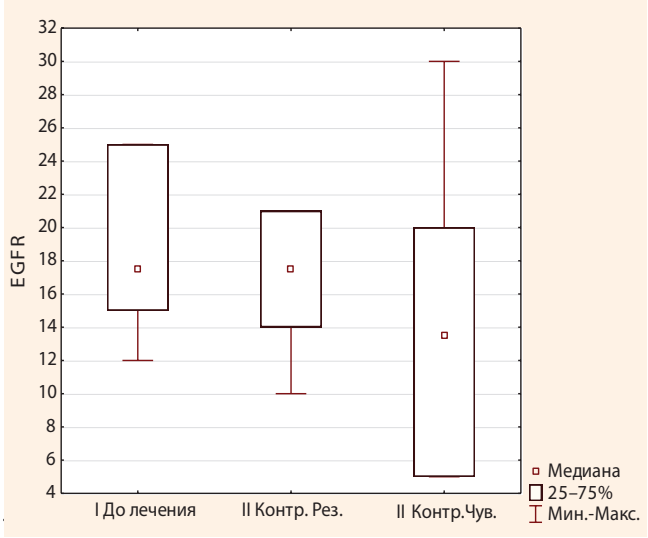
| Экспрессия EGFR | Основная группа (n = 30) | | |
|---|---|---|---|
| | Фоновые значения (n = 30) | Чувствительность (n = 17) | Резистентность (n = 13) |
| EGFR+ | 70% (n = 21) | 10,8 (n = 3) | 30% (n = 9) |
| EGFR- | 30% (n = 9) | 46,7% (n = 14) | 13,3% (n = 4) |
| Средний уровень экспрессии | 19,8 ± 2,6 | 1,0 ± 0,9* **↓ p = 0,002* p = 0,004** | 9,8 ± 0,9* p = 0,008* |
| **Экспрессия EGFR** | **Контрольная группа (n = 30)** | | |
| | Фоновые значения (n = 30) | Чувствительность (n = 12) | Резистентность (n = 18) |
| EGFR+ | 60% (n = 18) | 26,7% (n = 8) | 30% (n = 9) |
| EGFR- | 40% (n = 12) | 13,3% (n = 4) | 30% (n = 9) |
| Средний уровень экспрессии | 18,7 ± 2,5 | 14,9 ± 4,3 | 16,8 ± 2,1 |

Примечание: *Статистически значимые различия по отношению к фоновым значениям.
**Отличия показателей статистически значимы по отношению к подгруппе с резистентностью.

● ***Рисунок 1.*** Диаграмма размаха экспрессии EGFR в опухолевых клетках у пациентов основной группы
● ***Figure 1.*** The range of EGFR expression in tumor cells in patients of the main group




● ***Рисунок 2.*** Диаграмма размаха экспрессии EGFR в опухолевых клетках у пациентов контрольной группы
● ***Figure 2.*** The range of EGFR expression in tumor cells in patients of the control group




Фоновые значения в основной группе находились в пределах от 12 до 27%, в контрольной – от 12 до 25%. После лечения при чувствительности в основной группе эти значения были в диапазоне от отрицательного окрашивания до 5% клеток, тогда как в контрольной группе с аналогичной эффективностью эти значения составили от 5 до 30%. В случае возникновения резистентности после лечения в основной группе разброс количества окрашенных клеток составил от 7 до 12%, а в контрольной группе это число составило от 10 до 21% с аналогичной эффективностью. Данные представлены на *рис. 1* и *2*.

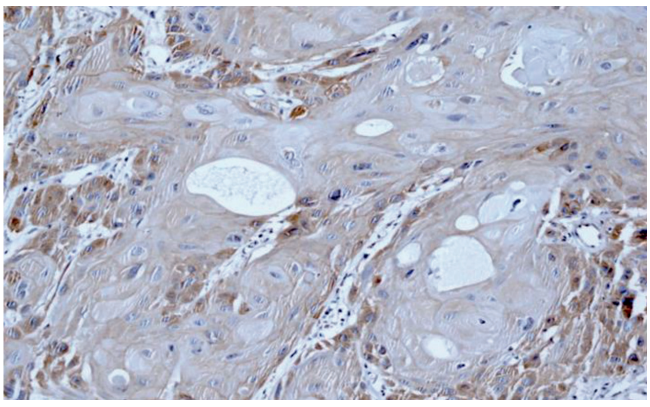
В основной группе при наличии чувствительности к проводимому лечению среднее значение экспрессии EGFR было ниже в 19,8 раза (p = 0,0020) по сравнению с фоновыми значениями, а при резистентности в 2 раза ниже относительно фона (p = 0,0080), а при сравнении двух видов эффективности между собой (чувствительности и резистентности) – в 9,8 раза (p = 0,0042). Данные показатели оказались статистически значимыми. Сравнивая экспрессию EGFR в опухолевых клетках у пациентов между основной и контрольной группами, были получены также статистически значимые результаты: при возникновении чувствительности к химиотерапии и цетуксимабу среднее значение экспрессии EGFR было в 14,9 раза ниже относительно аналогичной эффективности в контрольной группе без таргетного воздействия (p = 0,0067). При наличии резистентности в основной группе среднее значение экспрессии EGFR было в 1,7 раза ниже по сравнению с резистентностью (сравнение основной и контрольной групп) и также показало на достоверную значимость (p = 0,027).

Для наглядности данные о положительной и отрицательной степени экспрессии EFGR в опухолевых клетках при Ув. х 200 представлены на *рис. 3–5*.

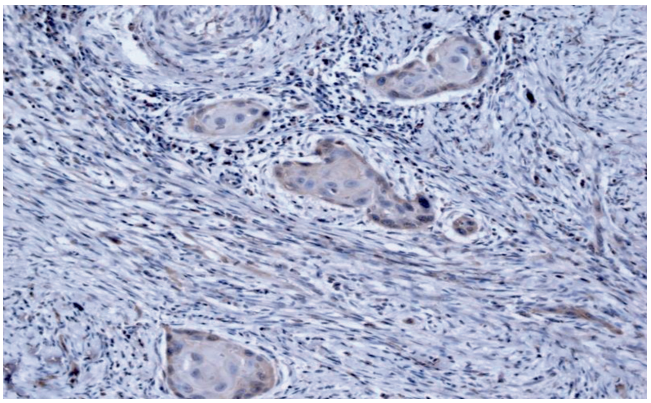
Среднее значение экспрессии EGFR на мембране опухолевых клеток у пациентов контрольной группы как с чувствительностью, так и с резистентностью к химиотерапии по сравнению с фоновыми значениями было ниже в 1,3 и в 1,1 раза соответственно, но различия оказались статистически незначимы (p = 0,6267 и p = 0,6963). Внутри группы между пациентами с чувствительностью и резистентностью разница составляла всего 9,8% и была статистически незначима (p = 0,4680). Следует отметить, что при применении цетуксимаба не у всех пациентов удалось добиться положительного эффекта, несмотря на то что EGFR практически в 100% случаев экспрессируется при плоскоклеточном раке полости рта, что полностью согласуется с данными мировой литературы.

В целом лечение пациенты переносили относительно удовлетворительно. Наблюдались осложнения различной степени выраженности. Чаще всего это были нейтропения, тромбоцитопения 1–2 ст., реже анемия 1–2 ст., интоксикационный синдром 1-й ст. Следует отметить, что лечение блокатором EGFR-цетуксимабом

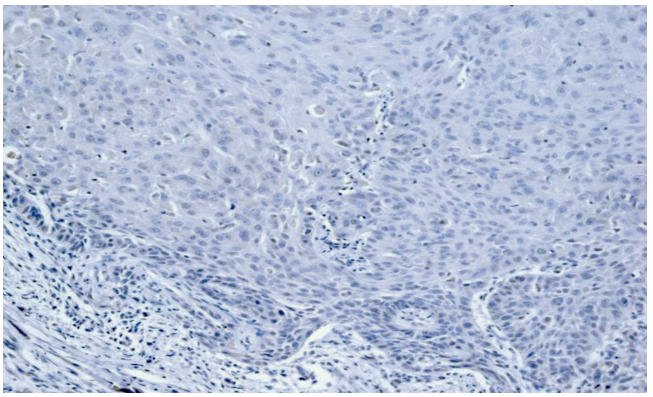
● ***Рисунок 3.*** Положительная экспрессия EGFR (3+) в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп. Ув. х 200
● ***Figure 3.*** Positive expression of EGFR (3+) in tumor cells of patients of the studied groups. Magnification x 200



● ***Рисунок 4.*** Отрицательная экспрессия EGFR (1+) в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп. Ув. х 200
● ***Figure 4.*** Negative expression of EGFR (1+) in tumor cells of patients of the studied groups. Magnification x 200



● ***Рисунок 5.*** Отрицательная экспрессия EGFR(-) в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп. Ув. х 200
● ***Figure 5.*** Negative expression of EGFR(-) in tumor cells of patients of the studied groups. Magnification x 200



сопровождалось специфической кожной токсичностью: акнеподобная сыпь кожи лица, туловища, спины, реже верхних и нижних конечностей 1–3 ст., кожный зуд, сухость кожи и т. д. У всех пациентов специфические для блокаторов EGFR осложнения поддавались медикаментозной коррекции, проводимой согласно рекомендациям RUSSCO.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск предикторов эффективности к той или иной терапии является важной и актуальной проблемой современной онкологии. Некоторые авторы предлагают использовать избыточную экспрессию мутантного p53 в качестве прогностического фактора при раке полости рта [29].

Было показано, что мутация TP53 в ДНК опухоли коррелирует с плохим прогнозом после хирургического лечения ПРГШ. Потеря функции p53 происходит в более чем 90% случаев рака полости рта из-за потери гетерозиготности, взаимодействия с вирусным онкопротеином E6 HPV или повышенной экспрессией MDM2 [2, 30, 31].

Другие авторы предлагают выделение микроРНК в плазме крови, которая, в свою очередь, играет важную роль в процессах клеточной дифференцировки, ангиогенезе, апоптозе и канцерогенезе [30, 32]. Авторы считают, что микроРНК может являться потенциальным предиктором ответа на терапию цетуксимабом, однако исследования, оценивающие диагностическую точность выделения микроРНК, оказались противоречивыми и неубедительными [30, 33].

В других работах показано, что в качестве фактора прогноза при лечении данной категории больных можно рассматривать опухолевую гипоксию. Гипоксическая микросреда способствует развитию опухолевой прогрессии и метастазированию, играет ключевую роль при химиорезистентности и плохом прогнозе. Острый гипоксический стресс приводит к развитию агрессивного фенотипа рака с высокой частотой метастазирования, устойчивостью к терапевтическим агентам и более высокой частотой рецидивов опухоли [30, 34].

Это главным образом опосредуется индуцируемого гипоксией фактором альфа 1 (HIF-1 *& alpha*), который чрезмерно экспрессируется при раке полости рта и играет важную роль в гипоксии, влияя на процессы ангиогенеза и регулировку клеточного метаболизма [34].

Следовательно, HIF-1 *& alpha,* его нижестоящие белки являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при раке полости рта, однако эти данные требуют дальнейших, более глубоких исследований.

Изучение развития резистентности к цетуксимабу у больных плоскоклеточным раком полости рта является важной проблемой. Yuichi Ohnishi et al. ранее были изучены клеточные линии HSC3, HSC4 и SAS и влияние цетуксимаба на их рост [35].

Несмотря на то что цетуксимаб ингибировал все три клеточные линии, однако ингибирование HSC3 и HSC4 было достаточно сильным, в то время как влияние на клетки SAS было умеренным. Белки EGFR локализовались на поверхности клеток и фосфорилировались во всех трех клеточных линиях. Клетки SAS смогли пролиферировать в сывороточной свободной культуре монослоя, а HSC3 и HSC4 не смогли пролиферировать под сывороточными свободными условиями культуры и не смогли сформировать сферы. Таким образом, резистентные к цетуксимабу SAS-клетки не только участвуют в EGFR-независимом росте, но и проявляют стволовые клеточные свойства. Однако рост был EGFR-зависимым в культуре агрегации, и агрегаты клетки SAS стали цетуксимаб-чувствительными. Это говорит о том, что чувствительность цетуксимаба зависит не только от клеточного типа, но и от микроокружения опухоли [35].

В эпоху персонифицированной медицины и лечении злокачественных новообразований на основе выявления биомаркеров важно найти те терапевтические мишени, на которые необходимо воздействовать для достижения максимального ответа на терапию, в особенности для плоскоклеточного рака полости рта, поскольку данная патология является весьма гетерогенной и малоизучен-

ной. Ведутся многочисленные исследования в данном направлении, однако на сегодняшний день все еще не известны предикторы эффективности к таргетной терапии у больных раком полости рта.

## ВЫВОДЫ

При сравнении двух видов терапии нами выявлено, что при применении цетуксимаба происходит закономерное снижение экспрессии EGFR в ткани опухоли. Нами были получены статистически значимые данные, демонстрирующие зависимость возможности получения ответа на проводимую терапию от экспрессии EGFR в опухолевой ткани. Вместе с тем часть больных оказалась резистентной к цетуксимабу, что говорит о необходимости дальнейших, более глубоких исследований в этом направлении.

Поступила / Received 12.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2020
Принята в печать / Accepted 05.06.2020



**Список литературы**


1. Leemans C.R., Snijders P.J.F., Brakenhoff R.H. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(5):269–282. doi: 10.1038/nrc.2018.11.
2. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D., Kostic A.D., Cibulskis K., Sivachenko A. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011;333(6046):1157–1160. doi: 10.1126/science.1208130.
3. Nair S., Trummell H.Q., Rajbhandari R., Thudi N.K., Nozell S.E., Warram J.M. et al. Novel EGFR ectodomain mutations associated with ligand-independent activation and cetuximab resistance in head and neck cancer. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229077. doi: 10.1371/journal.pone.0229077.
4. 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 «НМИРЦ» Минздрава России; 2019. Режим доступа: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
5. Ellington T.D., Henley S.J., Senkomago V., O'Neil M.E., Wilson R.J., Singh S. et al. Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx – United States 2007–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):433–438. doi: 10.15585/mmwr.mm6915a1.
6. Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Владимирова Л.Ю., Льянова А.А., Погорелова Ю.А., Сурикова Е.И., Енгибарян М.А. Изучение инсулиноподобных факторов роста в крови больных плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта при терапии моноклональными антителами – цетуксимабом. *Вопросы онкологии.* 2019;65(5):672–677. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=41271929.
7. Alzahrani R., Obaid A., Al-Hakami H., Alshehri A., Al-Assaf H., Adas R. et al. Locally Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care? *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820920727. doi: 10.1177/1073274820920727.
8. Кит О.И., Франциянц Е.М., Нескубина И.В., Владимирова Л.Ю., Льянова А.А., Погорелова Ю.А. и др. Изучение содержания VEGF-A и TGF-β в биоптатах плоскоклеточного рака языка и слизистой оболочки дна полости рта при полихимиотерапии с моноклональными антителами-цетуксимабом. *Исследования и практика в медицине.* 2019;6(3):20–28. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-2.
9. Subbiah V., Dumbrava E.I., Jiang Y., Thein K.Z., Naing A., Hong D.S. et al. Dual EGFR blockade with cetuximab and erlotinib combined with anti-VEGF antibody bevacizumab in advanced solid tumors: a phase 1 dose escalation triplet combination trial. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9:7. doi: 10.1186/s40164-020-00159-1.
10. Micaily I., Johnson J., Argiris A. An update on angiogenesis targeting in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers Head Neck.* 2020;5:5. doi: 10.1186/s41199-020-00051-9.
11. Северин Е.С., Саватеева М.В. Молекулярно-физиологические механизмы функционирования мембранных рецепторных систем. *Acta Naturae.* 2011;3(1):20–29. Режим доступа: http://actanaturae.ru/2075-8251/article/view/10692/pdf_1.
12. Ma W., Concha-Benavente F., Santegoets S.J.A.M., Welters M.J.P., Ehsan I., Ferris R.L. van der Burg S.H. EGFR signaling suppresses type 1 cytokine-induced T-cell attracting chemokine secretion in head and neck cancer. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203402. doi: 10.1371/journal.pone.0203402.
13. Seiwert T.Y., Jagadeeswaran R., Faoro L., Janamanchi V., Nallasura V., El Dinali M. et al. The MET receptor tyrosine kinase is a potential novel therapeutic target for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2009;69(7):3021–3031. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2881.
14. Gougis P., Moreau Bachelard C., Kamal M., Gan H.K., Borcoman E., Torossian N. et al. Clinical Development of Molecular Targeted Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JNCI Cancer Spectrum.* 2019;3(4):pkz055. doi: 10.1093/jncics/pkz055.
15. Downward J., Yarden Y., Mayes E., Scrace G., Totty N., Stockwell P. et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-*erb*-B oncogene protein sequences. *Nature.* 1984;307(5951):521–527. doi: 10.1038/307521a0.
16. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R.K. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21–28. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0.
17. Binder Z.A., Thorne A.H., Bakas S., Wileyto E.P., Bilello M., Akbari H. et al. Epidermal Growth Factor Receptor Extracellular Domain Mutations in Glioblastoma Present Opportunities for Clinical Imaging and Therapeutic Development. *Cancer Cell.* 2018;34(1):163–177.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2018.06.006.
18. Yu S., Zhang Y., Pan Y., Cheng C., Sun Y., Chen H. The non-small cell lung cancer EGFR extracellular domain mutation, M277E, is oncogenic and drug-sensitive. *Onco Targets Ther.* 2017;10:4507–4515. doi: 10.2147/OTT.S131999.
19. Keller J., Nimnual A.S., Varghese M.S., VanHeyst K.A., Hayman M.J., Chan E.L. A Novel EGFR Extracellular Domain Mutant, EGFRDelta768, Possesses Distinct Biological and Biochemical Properties in Neuroblastoma. *Mol Cancer Res.* 2016;14(8):740–752. doi 10.1158/1541-7786.MCR-15-0477.
20. Arena S., Bellosillo B., Siravegna G., Martinez A., Canadas I., Lazzari L. et al. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2157–2166. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2821.
21. Orellana L., Thorne A.H., Lema R., Gustavsson J., Parisian A.D., Hospital A. et al. Oncogenic mutations at the EGFR ectodomain structurally converge to remove a steric hindrance on a kinase-coupled cryptic epitope. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(20):10009–10018. doi: 10.1073/pnas.1821442116.
22. Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(1):9–22. doi: 10.1038/nrc2982.
23. Kriegs M., Clauditz T.S., Hoffer K., Bartels J., Buhs S., Gerull H. et al. Analyzing expression and phosphorylation of the EGF receptor in HNSCC. *Sci Rep.* 2019;9:13564. doi: 10.1038/s41598-019-49885-5.
24. Harari P.M., Allen G.W., Bonner J.A. Biology of interactions: antiepidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol.* 2007;25(26):4057–4065. doi: 10.1200/JCO.2007.11.8984.
25. Gröbe A., Eichhorn W., Fraederich M., Kluwe L., Vashist Y., Wikner J. et al. Immunohistochemical and FISH analysis of EGFR and its prognostic value in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(3):205–210. doi: 10.1111/jop.12111.
26. Kasten-Pisula U., Saker J., Eicheler W., Krause M., Yaromina A., Meyer-Staeckling S. et al. Cellular and tumor radiosensitivity is correlated to epidermal growth factor receptor protein expression level in tumors without EGFR amplification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1181–1188. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.043.
27. Siano M., Molinari F., Martin V., Martin V., March N., Früh M. et al. Multicenter Phase II Study of Panitumumab in Platinum Pretreated, Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Oncologist.* 2017;22(7):782–e70. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0069.
28. Bossi P., Resteghini C., Paielli N., Licitra L., Pilotti S., Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(45):74362–74379. doi: 10.18632/oncotarget.11413.
29. Cutilli T., Leocata P., Dolo V. Altobelli E. Evaluation of p53 as a prognostic factor for oral cancer surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(8):922–927. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.05.150.
30. Eze N., Lo Y.C., Burtness B. Biomarker driven treatment of head and neck squamous cell cancer. *Cancers Head Neck.* 2017;2:6. doi: 10.1186/s41199-017-0025-1.
31. Haupt Y., Maya R., Kazaz A., Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature.* 1997;387:296–299. doi: 10.1038/387296a0.
32. Kent O., Mendell J. A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. *Oncogene.* 2006;25:6188–6196. doi: 10.1038/sj.onc.1209913.
33. Zhang M., Zhao L.J., Liang W.Q., Mao Z.P. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers in screening of head and neck cancer: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):16562–16576. doi: 10.4238/2015.December.11.3.
34. Nordsmark M., Bentzen S.M., Rudat V., Brizel D., Lartigau E., Stadler P. et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2005;77(1):18–24. doi: 10.1016/j.radonc.2005.06.038.
35. Ohnishi Y., Minamino Y., Kakudo K., Nozaki M. Resistance of oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab is associated with EGFR insensitivity and enhanced stem cell-like potency. *Oncology Reports.* 2014;32(2):780–786. doi: 10.3892/or.2014.3258.

## References


1. Leemans C.R., Snijders P.J.F., Brakenhoff R.H. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(5):269–282. doi: 10.1038/nrc.2018.11.
2. Stransky N., Egloff A.M., Tward A.D., Kostic A.D., Cibulskis K., Sivachenko A. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011;333(6046):1157–1160. doi: 10.1126/science.1208130.
3. Nair S., Trummell H.Q., Rajbhandari R., Thudi N.K., Nozell S.E., Warram J.M. et al. Novel EGFR ectodomain mutations associated with ligand-independent activation and cetuximab resistance in head and neck cancer. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229077. doi: 10.1371/journal.pone.0229077.
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (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 p. (In Russ.) Available at: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
5. Ellington T.D., Henley S.J., Senkomago V., O'Neil M.E., Wilson R.J., Singh S. et al. Trends in Incidence of Cancers of the Oral Cavity and Pharynx - United States 2007-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(15):433–438. doi: 10.15585/mmwr.mm6915a1.
6. Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Vladimirova L.Yu., Lyanova A.A., Pogorelova Yu.A., Surikova E.I., Engibaryan M.A. Study of insulin-like growth factors in the blood of patients with squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral mucosa receiving therapy with monoclonal antibodies – cetuximab. *Voprosy onkologii = Problems in oncology.* 2019;65(5):672–677. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=41271929.
7. Alzahrani R., Obaid A., Al-Hakami H., Alshehri A., Al-Assaf H., Adas R. et al. Locally Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care? *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820920727. doi: 10.1177/1073274820920727.
8. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Neskubina I.V., Vladimirova L.Y., Lyanova A.A., Pogorelova Y.A. et al. Study of VEGF-A and TGF-B levels in bioptates of squamous cell carcinoma of the tongue and mouth floor mucosa in polychemotherapy with monoclonal antibodies – cetuximab. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2019;6(3):20–28. (In Russ.) doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-2.
9. Subbiah V., Dumbrava E.I., Jiang Y., Thein K.Z., Naing A., Hong D.S. et al. Dual EGFR blockade with cetuximab and erlotinib combined with anti-VEGF antibody bevacizumab in advanced solid tumors: a phase 1 dose escalation triplet combination trial. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9:7. doi: 10.1186/s40164-020-00159-1.
10. Micaily I., Johnson J., Argiris A. An update on angiogenesis targeting in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers Head Neck.* 2020;5:5. doi: 10.1186/s41199-020-00051-9.
11. Severin E.S., Savvateeva M.V. Molecular and Physiological Mechanisms of Membrane Receptor Systems Functioning. *Acta Naturae.* 2011;3(1):20–29. (In Russ.) Available at: http://actanaturae.ru/2075-8251/article/view/10692/pdf_1
12. Ma W., Concha-Benavente F., Santegoets S.J.A.M., Welters M.J.P., Ehsan I., Ferris R.L. van der Burg S.H. EGFR signaling suppresses type 1 cytokine-induced T-cell attracting chemokine secretion in head and neck cancer. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0203402. doi: 10.1371/journal.pone.0203402.
13. Seiwert T.Y., Jagadeeswaran R., Faoro L., Janamanchi V., Nallasura V., El Dinali M. et al. The MET receptor tyrosine kinase is a potential novel therapeutic target for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2009;69(7):3021–3031. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2881.
14. Gougis P., Moreau Bachelard C., Kamal M., Gan H.K., Borcoman E., Torossian N. et al. Clinical Development of Molecular Targeted Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JNCI Cancer Spectrum.* 2019;3(4):pkz055. doi: 10.1093/jncics/pkz055.
15. Downward J., Yarden Y., Mayes E., Scrace G., Totty N., Stockwell P. et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-*erb*-B oncogene protein sequences. *Nature.* 1984;307(5951):521–527. doi: 10.1038/307521a0.
16. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R.K. et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):21–28. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0.
17. Binder Z.A., Thorne A.H., Bakas S., Wileyto E.P., Bilello M., Akbari H. et al. Epidermal Growth Factor Receptor Extracellular Domain Mutations in Glioblastoma Present Opportunities for Clinical Imaging and Therapeutic Development. *Cancer Cell.* 2018;34(1):163–177.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2018.06.006.
18. Yu S., Zhang Y., Pan Y., Cheng C., Sun Y., Chen H. The non-small cell lung cancer EGFR extracellular domain mutation, M277E, is oncogenic and drug-sensitive. *Onco Targets Ther.* 2017;10:4507–4515. doi: 10.2147/OTT.S131999.
19. Keller J., Nimnual A.S., Varghese M.S., VanHeyst K.A., Hayman M.J., Chan E.L. A Novel EGFR Extracellular Domain Mutant, EGFRDelta768, Possesses Distinct Biological and Biochemical Properties in Neuroblastoma. *Mol Cancer Res.* 2016;14(8):740–752. doi 10.1158/1541-7786.MCR-15-0477.
20. Arena S., Bellosillo B., Siravegna G., Martinez A., Canadas I., Lazzari L. et al. Emergence of Multiple EGFR Extracellular Mutations during Cetuximab Treatment in Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2157–2166. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2821.
21. Orellana L., Thorne A.H., Lema R., Gustavsson J., Parisian A.D., Hospital A. et al. Oncogenic mutations at the EGFR ectodomain structurally converge to remove a steric hindrance on a kinase-coupled cryptic epitope. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(20):10009–10018. doi: 10.1073/pnas.1821442116.
22. Leemans C.R., Braakhuis B.J., Brakenhoff R.H. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(1):9–22. doi: 10.1038/nrc2982.
23. Kriegs M., Clauditz T.S., Hoffer K., Bartels J., Buhs S., Gerull H. et al. Analyzing expression and phosphorylation of the EGF receptor in HNSCC. *Sci Rep.* 2019;9:13564. doi: 10.1038/s41598-019-49885-5.
24. Harari P.M., Allen G.W., Bonner J.A. Biology of interactions: antiepidermal growth factor receptor agents. *J Clin Oncol.* 2007;25(26):4057–4065. doi: 10.1200/JCO.2007.11.8984.
25. Gröbe A., Eichhorn W., Fraederich M., Kluwe L., Vashist Y., Wikner J. et al. Immunohistochemical and FISH analysis of EGFR and its prognostic value in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(3):205–210. doi: 10.1111/jop.12111.
26. Kasten-Pisula U., Saker J., Eicheler W., Krause M., Yaromina A., Meyer-Staeckling S. et al. Cellular and tumor radiosensitivity is correlated to epidermal growth factor receptor protein expression level in tumors without EGFR amplification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(4):1181–1188. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.043.
27. Siano M., Molinari F., Martin V., Martin V., March N., Früh M. et al. Multicenter Phase II Study of Panitumumab in Platinum Pretreated, Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Oncologist.* 2017;22(7):782–e70. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0069.
28. Bossi P., Resteghini C., Paielli N., Licitra L., Pilotti. S, Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(45):74362–74379. doi: 10.18632/oncotarget.11413.
29. Cutilli T., Leocata P., Dolo V. Altobelli E. Evaluation of p53 as a prognostic factor for oral cancer surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(8):922–927. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.05.150.
30. Eze N., Lo Y.C., Burtness B. Biomarker driven treatment of head and neck squamous cell cancer. *Cancers Head Neck.* 2017;2:6. doi: 10.1186/s41199-017-0025-1.
31. Haupt Y., Maya R., Kazaz A., Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature.* 1997;387:296–299. doi: 10.1038/387296a0.
32. Kent O., Mendell J. A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. *Oncogene.* 2006;25:6188–6196. doi: 10.1038/sj.onc.1209913.
33. Zhang M., Zhao L.J., Liang W.Q., Mao Z.P. Identification of microRNAs as diagnostic biomarkers in screening of head and neck cancer: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):16562–16576. doi: 10.4238/2015.December.11.3.
34. Nordsmark M., Bentzen S.M., Rudat V., Brizel D., Lartigau E., Stadler P. et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2005;77(1):18–24. doi: 10.1016/j.radonc.2005.06.038.
35. Ohnishi Y., Minamino Y., Kakudo K., Nozaki M. Resistance of oral squamous cell carcinoma cells to cetuximab is associated with EGFR insensitivity and enhanced stem cell-like potency. *Oncology Reports.* 2014;32(2):780–786. doi: 10.3892/or.2014.3258.



***Информация об авторах:***

**Льянова Аза Ахметовна,** врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-8723-5897; РИНЦ: SPIN: 5292-6017; e-mail: blackswan-11@mail.ru

**Владимирова Любовь Юрьевна,** д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4236-6476; РИНЦ: SPIN: 4857-6202; e-mail: vlu@aaanet.ru

**Ульянова Елена Петровна,** научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-5226-0152; e-mail: uljanova_elena@lenta.ru

**Сторожакова Анна Эдуардовна,** к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0965-0264; e-mail: maymur@list.ru
**Абрамова Наталия Александровна,** к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-7793-9794; Scopus Author ID: 57215521055; e-mail: pylulkin@mail.ru
**Попова Ирина Леонидовна,** к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4865-8832; e-mail: sofira09@rambler.ru
**Теплякова Мария Андреевна,** врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-1957-4931; e-mail: teplyakpva0308@gmail.com
**Тихановская Наталья Михайловна,** врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-5139-2639; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru
**Мягкова Валерия Сергеевна,** врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-8481-8795; e-mail: Karnauhova.valeria@gmail.com
**Новоселова Кристина Александровна,** к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-7059-9026; e-mail: knovoselova@me.com
**Рядинская Людмила Алексеевна,** к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-5964-2513; e-mail: riadinskaya10@mail.ru
**Страхова Лариса Константиновна,** младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-9517-246X; e-mail: strachova@outlook.com
**Калабанова Елена Александровна,** к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0158-3757; Scopus Author ID: 57046062200; e-mail: alenakalabanova@mail.ru

***Information about the authors:***

**Aza A. Lyanova,** oncologist, Tumor Medical Therapy Department No.1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-8723-5897; e-mail: blackswan-11@mail.ru
**Lubov Yu. Vladimirova,** Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Section of Tumor Medical Therapy, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4236-6476; e-mail: vlu@aaanet.ru
**Elena P. Ulianova,** Tumor Immunophenotyping Laboratory Researcher, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-5226-0152; e-mail: uljanova_elena@lenta.ru
**Anna E. Storozhakova,** Cand. of Sci. (Med.), Head of Tumor Medical Therapy Department No. 2, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0965-0264; e-mail: maymur@list.ru
**Natalia A. Abramova,** Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, Section of Tumor Medical Therapy, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-7793-9794; Scopus Author ID: 57215521055; e-mail: pylulkin@mail.ru
**Irina L. Popova,** Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, Section of Tumor Medical Therapy, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4865-8832; e-mail: sofira09@rambler.ru
**Maria A. Teplyakova,** oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-1957-4931; e-mail: teplyakpva0308@gmail.com
**Natalya M. Tikhanovskaya,** oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-5139-2639; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru
**Valeria S. Myagkova,** oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-8481-8795; e-mail: Karnauhova.valeria@gmail.com
**Kristina A. Novoselova,** Cand. of Sci. (Med.), oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-7059-9026; e-mail: knovoselova@me.com
**Ludmila A. Ryadinskaya,** Cand. of Sci. (Med.), oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-5964-2513; e-mail: riadinskaya10@mail.ru
**Larisa K. Strakhova,** Junior Researcher Head of Section of Tumor Medical Therapy, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-9517-246X; e-mail: strachova@outlook.com
**Elena A. Kalabanova,** Cand. of Sci. (Med.), oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 2, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0158-3757; Scopus Author ID: 57046062200; e-mail: alenakalabanova@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-190-195



Оригинальная статья / Original article

# Собственный опыт химиолучевой терапии у больных локализованным мелкоклеточным раком легкого. Ретроспективная оценка

**А.Е. Кузьминов,** e-mail: alexkouzminov@mail.ru
**Т.Н. Борисова,** ORCID: 0000-0002-5570-684X, e-mail: tborisova111@gmail.com
**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
**Т.Д. Барболина,** e-mail: katan4ik@list.ru
**К.К. Лактионов,** ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

**Резюме**

**Введение.** В современных рекомендациях по лечению локализованного мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) предпочтение отдается так называемой «ранней» химиолучевой терапии (ХЛТ), которая имеет ряд ограничений из-за выраженной токсичности. Что касается профилактического облучения головного мозга (ПОГМ), то, несмотря на достоверные данные о необходимости его проведения, ПОГМ не удается провести всем больным в связи с частыми отказами самих пациентов и наличием сопутствующей неврологической патологии. В статье представлен собственный опыт терапии больных локализованным МРЛ с анализом накопленных данных.

**Материалы и методы.** Проведена ретроспективная оценка результатов лечения больных локализованным МРЛ. В анализ включены данные о 63 пациентах. 47 больных получили одновременную ХЛТ, 16 – последовательную. Сначала оценены результаты одновременной ХЛТ. «Раннюю» ХЛТ получили 27 человек, «позднюю» ХЛТ – 20 человек.

**Результаты.** Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе «ранней» ХЛТ составила 9,5 мес. (95% ДИ 4,2–14,9), а в группе «поздней» ХЛТ – 11,8 мес. (6,4–17,1). Различие статистически не достоверно. Медиана общей выживаемости (ОВ) оказалась больше в группе «ранней» ХЛТ, несмотря на то, что ВБП была меньше. Медиана ОВ в группе «ранней» ХЛТ составила 27,9 мес. (95% ДИ 2,1–53,7), а в группе «поздней» – 24,8 мес. (95% ДИ 13,3–36,1). Различие статистически не достоверно. ПОГМ в группе больных с одновременной ХЛТ получили 26 больных (55%). Результаты ОВ показывают крайне важное значение ПОГМ у больных локализованным МРЛ. Медиана ОВ у больных, получивших ПОГМ, составила 45,9 мес. (95% ДИ 21,2–70,5), у больных не получивших ПОГМ, – 21,7 мес. (95% ДИ 14,3–29). Различие статистически достоверно, p = 0,01. Что касается осложнений, то в группе «ранней» ХЛТ чаще отмечались эзофагиты 2 ст. – 57% в группе «ранней» ХЛТ и 42% в группе «поздней» ХЛТ, эзофагит 3 ст. отмечен у 1 больного в каждой группе, различие не достоверно. Гематологическая токсичность 3–4 ст. отмечена у 5 больных в группе «ранней» ХЛТ и у 2 больных в группе «поздней» ХЛТ, различие также не достоверно. Медиана ОВ в группе больных, получивших последовательную ХЛТ, составила 27,1 мес. (95% ДИ 18,2–37,6), а медиана ОВ в группе больных, получивших одновременную ХЛТ, – 27,9 мес. (95% ДИ 18,9–36,9).

**Выводы.** Полученные данные показывают недостоверное преимущество «ранней» ХЛТ перед «поздней» относительно ОВ. При этом различия в медиане времени до прогрессирования, как местного, так и общего, не было получено. Крайне важным представляется проведение ПОГМ у больных локализованным МРЛ, т. к. выживаемость у оцененной группы больных увеличилась вдвое.

**Ключевые слова:** локализованный мелкоклеточный рак легкого, профилактическое облучение головного мозга, ранняя химиолучевая терапия, поздняя химиолучевая терапия, одновременная химиолучевая терапия, последовательная химиолучевая терапия

**Для цитирования:** Кузьминов А.Е., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Реутова Е.В., Барболина Т.Д., Лактионов К.К. Собственный опыт химиолучевой терапии у больных локализованным мелкоклеточным раком легкого. Ретроспективная оценка. *Медицинский совет*. 2020;(9):190–195. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-190-195.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Firsthand experience of chemoradiotherapy in patients with localized small cell lung cancer. Retrospective assessment

**Aleksandr E. Kuzminov,** e-mail: alexkouzminov@mail.ru
**Tatiana N. Borisova,** ORCID: 0000-0002-5570-684X, e-mail: tborisova111@gmail.com
**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
**Tatyana D. Barbolina,** e-mail: katan4ik@list.ru
**Konstantin K. Laktionov,** ORCID: 0000-0003-4469-502X, e-mail: lkoskos@mail.ru

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



© Кузьминов А.Е., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Реутова Е.В., Барболина Т.Д., Лактионов К.К., 2020

**Abstract**

**Introduction.** In modern recommendations for the treatment of localized small cell lung cancer (SCLC), preference is given to so-called «early» chemoradiotherapy (CRT), which has a number of limitations due to its pronounced toxicity. With regard to prophylactic brain irradiation (PBI), although there is reliable evidence that it is necessary, PBI cannot be performed on all patients due to the frequent refusals of the patients themselves and the accompanying neurological pathology. The article presents own experience of therapy of patients with localized SCLC with the analysis of accumulated data.

**Materials and methods.** Retrospective assessment of treatment results of patients with localized SCLC was carried out. The analysis included data on 63 patients. 47 patients received simultaneous CRT and 16 patients received consecutive CRT. The results of simultaneous CRT were evaluated first. 27 patients received "early" CRT, while 20 patients received "late" CRT.

**Results.** The PFS median for the group of early CRT was 9.5 months (95% CI 4.2–14.9) and for the group of "late" CRT it was 11.8 months (6.4–17.1). The difference is statistically unreliable. The median of total survival rate was higher in the group of "early" CRT, despite the fact that PFS was lower. The OS median in the group of "early" CRT was 27.9 months (95% CI 2.1–53.7), and in the group of "late" – 24.8 months (95% CI 13.3–36.1). The difference is statistically unreliable. Prophylactic brain irradiation (PBI) in the group of patients with simultaneous CRT was received by 26 patients (55%). The results of overall survival show the crucial importance of PBI in patients with localized SCLC. The OS median in patients who received PBI was 45.9 months (95% CI 21.2–70.5), in patients who did not receive PBI – 21.7 months (95% CI 14.3–29). The difference is statistically significant, p = 0.01. As for complications, 2nd degree esophagitis was recorded more frequently in the group of early CRT – 57% in the group of early CRT and 42% in the group of late CRT, 3rd degree esophagitis was recorded in 1 patient in each group, the difference is not significant. Grade 3–4 hematological toxicity was observed in 5 patients in the group of early CRT and 2 patients in the group of late CRT, the difference is also unreliable. The OS median in the group of patients who received consecutive CRT was 27.1 months (95% CI 18.2–37.6), and the OS median in the group of patients who received simultaneous CRT was 27.9 months (95% CI 18.9–36.9).

**Conclusions.** The obtained data show an unreliable advantage of the "early" CRT over the "late" CRT in terms of overall survival. However, no differences in median time before progression of both local and general ones were obtained. It is extremely important to perform PBI in patients with localized SCLC, as the survival rate in the assessed group of patients doubled.

**Keywords:** localized small cell lung cancer, prophylactic brain irradiation, early chemoradiotherapy, late chemoradiotherapy, simultaneous chemoradiotherapy, consecutive chemoradiotherapy

**For citation:** Kuzminov A.E., Borisova T.N., Breder V.V., Reutova E.V., Barbolina T.D., Laktionov K.K. Firsthand experience of chemoradiotherapy in patients with localized small cell lung cancer. Retrospective assessment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):190–195. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-190-195.

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

## ВВЕДЕНИЕ

При первичном обращении 30% больных мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) имеют локализованную форму болезни, т. е. стадию по системе TNM I–IIIБ. При этом опухолевый процесс не должен выходить за пределы одного радиационного поля, т. е. истинно локализованным может считаться опухолевый процесс, не выходящий за пределы одного гемоторакса. Таким образом, МРЛ с метастазами в контрлатеральные надключичные лимфоузлы и лимфоузлы корня контрлатерального легкого не может считаться локализованным. Медиана продолжительности жизни больных локализованным МРЛ невелика и составляет 16–24 мес., а 5-летняя выживаемость – лишь 15–25%. Стандартом лечения при неоперабельном локализованном МРЛ является химиолучевая терапия (ХЛТ) с использованием этопозида и цисплатина или карбоплатина. В нескольких метаанализах было показано, что ХЛТ эффективнее лучевой терапии (ЛТ) [1, 2], и результаты становятся еще лучше, если ХЛТ проводить одновременно, а не последовательно [3, 4]. Больше данных свидетельствует о преимуществе «ранней» ХЛТ перед «поздней», когда ЛТ начинается одновременно с 1 или 2 курсом ХТ, – эти данные основаны на нескольких рандомизированных исследованиях [3, 5–7]. Интерпретация данных этих исследований затруднена, т. к. в них используются различные определения «ранней» и «поздней» лучевой терапии, различные режимы ХТ и ЛТ. Большинство исследований, показавших преимущество «ранней» перед «поздней» ХЛТ, использовали режим гиперфракционирования и платиносодержащие схемы ХТ. Крайне важным для реализации преимущества ранней ХЛТ является сохранение дозоинтенсивности ХТ, т. е. все запланированные курсы ХТ должны быть проведены [8, 9]. Важным прогностическим фактором является время от начала любого лечения до завершения ЛТ: увеличение этого периода коррелирует со снижением общей выживаемости (ОВ) на 1,9% каждую следующую неделю [6, 10].

«Ранняя» ХЛТ не подходит всем пациентам. У больных с большим объемом опухоли и плохим общим состоянием при «ранней» ХЛТ повышается риск как острой, так и отсроченной токсичности. Массивные опухоли требуют большого объема облучения, что повышает частоту и выраженность пульмонитов и эзофагитов. Поэтому в таком случае требуется проведение индукционной терапии для сокращения опухоли до приемлемых для облучения размеров. В нескольких рандомизированных исследованиях было показано, что облучение фактического объема опухоли после проведенной индукционной ХТ, а не исходного, не влияет на частоту местных рецидивов [8, 11, 12].

В 1999 г. Turrisi et al. представили данные об увеличении 5-летней выживаемости на 10% у больных, получавших «раннюю» ХЛТ (ДЛТ начиналась с первым курсом ХТ) в режиме гиперфракционирования – 1,5 Гр 2 р/сут, 30 фракций (СОД 45 Гр), в сравнении со стандартным режимом ХЛТ – 1,8 Гр 1 р/сут, 25 фракций (СОД 45 Гр) [13]. С тех пор суммарная доза стандартного режима ХЛТ воз-

росла до 60–66 Гр, а проведенное в 2016 г. исследование CONVERT по сравнению ХЛТ в режиме гиперфракционирования с СОД 45 Гр и стандартного режима ХЛТ с СОД 66 Гр не подтвердило преимущества ХЛТ в режиме гиперфракционирования, при этом токсичность режимов достоверно не отличалась [14]. Таким образом, оба режима ХЛТ на сегодняшний день могут применяться, и решение о применении того или иного метода может быть принято, исходя из предпочтений больного и возможности онкологического центра организовать облучение 2 р/сут.

Как известно, при локализованном МРЛ применяется профилактическое облучение головного мозга (ПОГМ). Обусловлено это очень высокой частотой метастатического поражения головного мозга, которая превышает 50% к 2 годам наблюдения [15]. При ПОГМ у больных локализованным МРЛ, достигших полного или частичного эффекта после ХЛТ, частота метастатического поражения головного мозга после 3 лет наблюдения снижается с 59 до 33%, что сопровождается достоверным увеличением 3-летней выживаемости с 15% до 21% [16–18].

Побочные эффекты ПОГМ в виде нейрокогнитивных нарушений развиваются у 30–60% больных [17, 19–21]. Поэтому у больных с нарушением функции центральной нервной системы к назначению ПОГМ следует подходить осторожно. Стандартная суммарная очаговая доза при ПОГМ составляет 25 Гр за 10 фракций. Увеличение суммарной очаговой дозы не улучшает отдаленные результаты, но увеличивает смертность [21] и нейротоксичность [17].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной статье мы представляем собственные результаты лечения больных локализованным МРЛ, которые отражают спорные на сегодняшний день моменты терапии.

Проведена ретроспективная оценка результатов лечения больных локализованным МРЛ. В анализ включены данные о 63 пациентах. 47 больных получили одновременную ХЛТ, 16 – последовательную.

Средний возраст больных составил 57 лет (39–73). Периферический рак не характерен для МРЛ и был диагностирован всего у 7 (11%) больных, у 56 (89%) – центральный. Основную массу больных составили мужчины – 57 (90%), женщин было всего 6 (10%). В комбинации с ЛТ 24 пациента получили ХТ: этопозид + цисплатин, 13 пациентов – этопозид + карбоплатин, 17 пациентов – иринотекан + цисплатин, 5 пациентов – иринотекан + карбоплатин, оставшиеся 5 пациентов получали ХТ (паклитаксел + производное платины, CAV и гемцитабин + цисплатин). Таким образом, 37 больных (59%) получили этопозид + производное платины, 23 больных (375) –иринотекан + производное платины. Среднее количество курсов ХТ до начала ЛТ составило 3 (1–9), а среднее количество курсов ХТ за весь этап лечения – 5 (1–10). Среднее значение суммарной очаговой дозы ДЛТ составило 42 Гр (25–62).

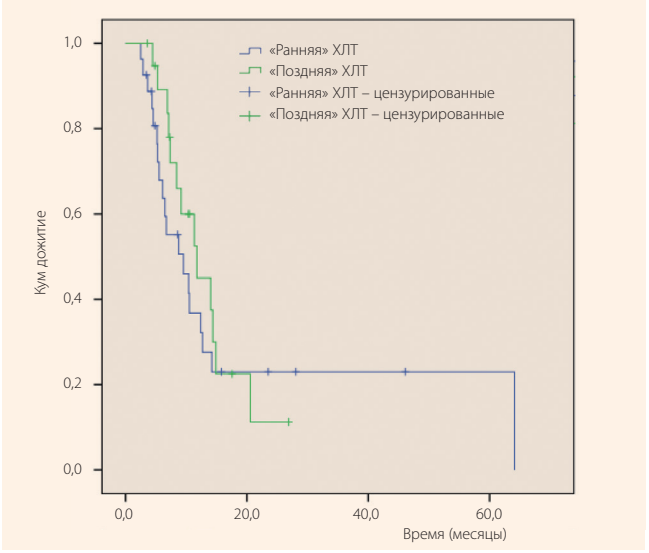
Сначала оценены результаты одновременной ХЛТ. «Раннюю» ХЛТ получили 27 человек, а «позднюю» ХЛТ – 20 человек.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

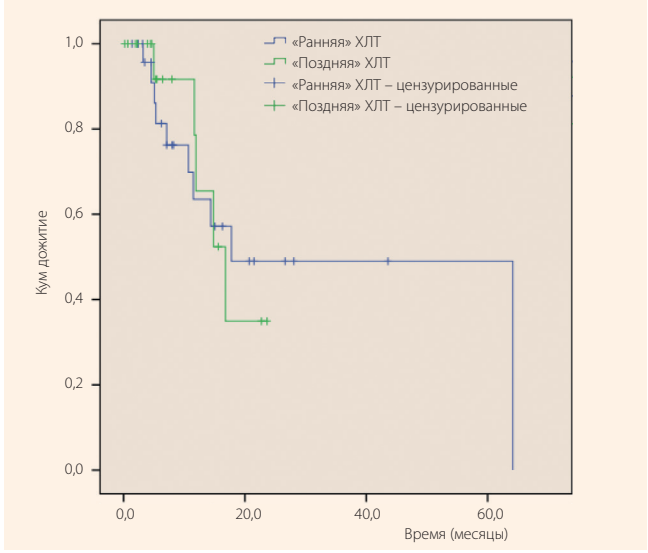
Медиана ВБП в группе «ранней» ХЛТ составила 9,5 мес. (95% ДИ 4,2–14,9), а в группе «поздней» ХЛТ – 11,8 мес. (6,4–17,1). Различие статистически не достоверно (*рис. 1*).

Была оценена ВБП в отношении местного рецидива. Медиана ВБП (местный рецидив) в группе «ранней» ХЛТ составила 17,8 мес. (95% ДИ 0–39,4), «поздней» ХЛТ – 16,8 мес. (95% ДИ 11–22,6). Различие статистически не достоверно (*рис. 2*).

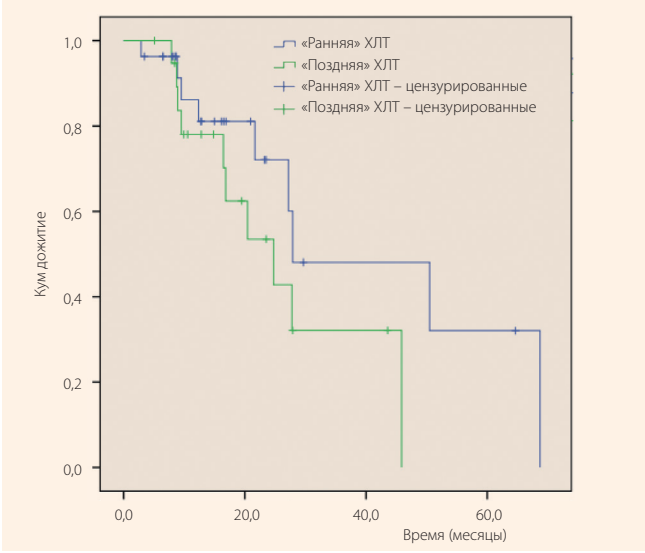
● ***Рисунок 1.*** Выживаемость без прогрессирования в группах «ранней» и «поздней» ХЛТ
● ***Figure 1.*** Survival rate without progression in “early” and “late” CRT groups




● ***Рисунок 2.*** Выживаемость без прогрессирования (местный рецидив) в группах «ранней» и «поздней» ХЛТ
● ***Figure 2.*** Survival rate without progression (local recurrence) in early and late CRT groups



● ***Рисунок 3.*** Общая выживаемость в группах «ранней» и «поздней» ХЛТ
● ***Figure 3.*** Total survival rate in early and late CRT groups




Медиана ОВ оказалась больше в группе «ранней» ХЛТ, несмотря на то, что ВБП была меньше. Медиана ОВ в группе «ранней» ХЛТ составила 27,9 мес. (95% ДИ 2,1–53,7), а в группе «поздней» – 24,8 мес. (95% ДИ 13,3–36,1). Различие статистически не достоверно (*рис. 3*).

ПОГМ в группе больных с одновременной ХЛТ получили 26 больных (55%). Результаты ОВ показывают крайне важное значение ПОГМ у больных локализованным МРЛ. Медиана ОВ у больных, получивших ПОГМ, составила 45,9 мес. (95% ДИ 21,2–70,5), у больных, не получивших ПОГМ, – 21,7 мес. (95% ДИ 14,3–29). Различие статистически достоверно, p = 0,01 (*рис. 4*).

Что касается осложнений, то в группе «ранней» ХЛТ чаще отмечались эзофагиты 2 ст. – 57% в группе «ранней» ХЛТ и 42% в группе «поздней» ХЛТ, эзофагит 3 ст. отмечен у 1 больного в каждой группе. Но различие в частоте эзофагитов 2 ст. не достоверно. Гематологическая токсичность 3–4 ст. отмечена у 5 больных в группе «ранней» ХЛТ и у 2 больных в группе «поздней» ХЛТ, различие также не достоверно.

Медиана ОВ в группе больных, получивших последовательную ХЛТ, составила 27,1 мес. (95% ДИ 18,2–37,6), а медиана ОВ в группе больных, получивших одновременную ХЛТ, – 27,9 мес. (95% ДИ 18,9–36,9).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Объем статистической выборки невелик, тем не менее, несмотря на отсутствие статистической достоверности, прослеживается тенденция к преимуществу «ранней» ХЛТ перед «поздней». В то же время последовательная ХЛТ также показывает хорошие результаты. Однако прямое сравнение последовательной и одновременной ХЛТ на ретроспективном материале не совсем корректно, т. к. группа последовательной ДЛТ исключает больных с рефрактерным течением болезни, т. е. с прогрессированием на фоне ХТ, и таким образом является отобранной группой больных. Процент больных с рефрактерным течением не так высок (около 15%), тем не менее проведение одновременной ХЛТ позволит повысить эффективность лечения у этих больных, т. к. прогрессирование болезни до начала ЛТ значительно ухудшает прогноз. Последовательная ХЛТ остается хорошей опцией для пожилых и ослабленных больных и больных с плохой переносимостью ХТ.

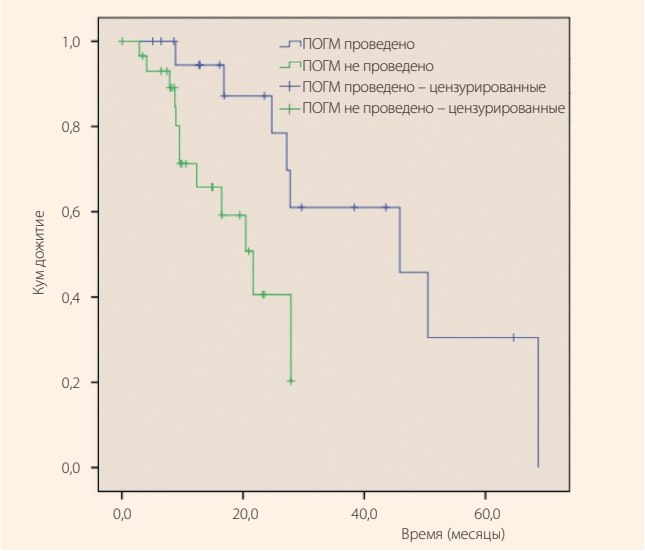
«Ранняя» ХЛТ возможна только в случае небольшого объема опухолевых масс, когда возможно провести адекватное 3D-планирование, также общее состояние больного должно быть удовлетворительным (ECOG 0–1). В нашей группе больных из 63 человек лишь 27 человек получили «раннюю» ХЛТ, что составило 43%. То есть менее половины больных удовлетворяют критериям для проведения «ранней» ХЛТ. Нельзя также забывать и об административных проблемах относительно своевременной организации «ранней» ХЛТ. В условиях большого потока больных в онкологических центрах своевременно провести «раннюю» ХЛТ иногда бывает затруднительно.

Статистически достоверных различий в отношении ВБП не было получено. Возможно, это связано с достаточно разнородными значениями суммарной очаговой дозы, которая колебалась от 25 до 62 Гр.

Что касается переносимости, то при «ранней» ХЛТ действительно возрастает частота эзофагитов 2 ст., но современное 3D-планирование ЛТ позволяет избежать эзофагитов 3 и 4 ст., что ранее встречалось гораздо чаще. К сожалению, нет возможности уменьшить частоту гематологической токсичности при «ранней» ХЛТ, т. к. гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ) с профилактической целью противопоказан при одновременной ХЛТ.

Полученные данные по выживаемости больных в зависимости от проведения ПОГМ превосходят по значи-

● ***Рисунок 4.*** Общая выживаемость в группе больных с одновременной ХЛТ в зависимости от проведения ПОГМ
● ***Figure 4.*** Total survival rate in the group of patients with simultaneous CRT as a function of PBI implementation



мости данные литературы. Так, увеличение выживаемости, по данным литературы, при проведении ПОГМ составляет около 35%, а по полученным у нас данным – около 50%, что подчеркивает крайнюю важность проведения ПОГМ у больных локализованным МРЛ. Ограничением к проведению ПОГМ является наличие неврологических отклонений (вследствие перенесенного инсульта или травмы головного мозга, клинически значимого атеросклероза сосудов головного мозга и др.), также нередки и отказы больных.

## ВЫВОДЫ

Полученные при ретроспективной оценке данные указывают на недостоверное преимущество «ранней» ХЛТ перед «поздней» относительно ОВ. Вероятно, достоверность не была достигнута из-за недостаточного количества больных в статистической выборке. При этом различия в медиане ВБП как локального, так и общего, не было получено. При «ранней» ХЛТ статистически недостоверно возрастает частота эзофагитов 2 ст. и гематологической токсичности 3–4 ст. Современное 3D-планирование позволяет избежать эзофагитов 3–4 ст. Крайне важным представляется проведение ПОГМ у больных локализованным МРЛ, т. к. медиана выживаемости у оцененной группы больных увеличилась вдвое. Последовательная ХЛТ остается хорошей опцией для пожилых и ослабленных больных и больных с плохой переносимостью ХТ.

Поступила / Received 20.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2020
Принята в печать / Accepted 19.06.2020

**Список литературы / References**


1. Warde P., Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):890–895. doi: 10.1200/JCO.1992.10.6.890.
2. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C., Johnson D.H., Perry M.C., Souhami R.L. et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1618–1624. doi: 10.1056/NEJM199212033272302.
3. Fried D.B., Morris D.E., Poole C., Rosenman J.G., Halle J.S., Detterbeck F.C. et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4837–4845. doi: 10.1200/JCO.2004.01.178.
4. Stinchcombe T.E., Gore E.M. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist*. 2010;15(2):187–195. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0298.
5. Murray N., Coy P., Pater J.L., Hodson I., Arnold A., Zee B.C. et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1993;11(2):336–344. doi: 10.1200/JCO.1993.11.2.336.
6. Pijls-Johannesma M., De Ruysscher D., Vansteenkiste J., Kester A., Rutten I., Lambin P. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(5):461–473. doi: 10.1016/j.ctrv.2007.03.002.
7. Spiro S.G., James L.E., Rudd R.M., Trask C.W., Tobias J.S., Snee M. et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3823–3830. doi: 10.1200/JCO.2005.05.3181.
8. Schild S.E., Bonner J.A., Shanahan T.G., Brooks B.J., Marks R.S., Geyer S.M. et al. Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(4):943–951. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.01.055.
9. De Ruysscher D., Lueza B., Le Péchoux C., Johnson D.H., O'Brien M., Murray N. et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(10):1818–1828. doi: 10.1093/annonc/mdw263.
10. De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M., Minken A., Wanders R., Lutgens L. et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1057–1063. doi: 10.1200/JCO.2005.02.9793.
11. Bonner J.A., Sloan J.A., Shanahan T.G., Brooks B.J., Marks R.S., Krook J.E. et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2681–2681. doi: 10.1200/JCO.1999.17.9.2681.
12. Kies M.S., Mira J.G., Crowley J.J., Chen T.T., Pazdur R., Grozea P.N. et al. Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1987;5(4):592–600. doi: 10.1200/JCO.1987.5.4.592.
13. Turrisi A.T., Kim K., Blum R., Sause W.T., Livingston R.B., Komaki R. et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340:265–271. doi: 10.1056/NEJM199901283400403.
14. Faivre-Finn C., Snee M., Ashcroft L., Ashcroft L., Appel W., Barlesi F. et al. Concurrent Once-Daily Versus Twice-Daily Chemoradiotherapy in Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer (CONVERT): An Open-Label, Phase 3, Randomised, Superiority Trial *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1116–1125. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30318-2.
15. Arriagada R., Le Chevalier T., Borie F., Rivière A., Chomy P., Monnet I. et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(3):183–190. doi: 10.1093/jnci/87.3.183.
16. Aupérin A., Arriagada R., Pignon J.P., Le Péchoux C., Gregor A., Stephens R.J. et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;341(7):476–484. doi: 10.1056/NEJM199908123410703.
17. Wolfson A.H., Bae K., Komaki R., Meyers C., Movsas B., Le Pechoux C. et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1):77–84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.013.
18. Zhang W., Jiang W., Luan L., Wang L., Zheng X., Wang G. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014;14:793. doi: 10.1186/1471-2407-14-793.
19. Sun A., Bae K., Gore E.M., Movsas B., Wong S.J., Meyers C.A., Bonner J.A. et al. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non–small-cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol*. 2010;29(3):279–286. doi: 10.1200/JCO.2010.29.6053.
20. Gondi V., Paulus R., Bruner D.W., Meyers C.A., Gore E.M., Wolfson A. et al. Decline in tested and self-reported cognitive functioning after prophylactic cranial irradiation for lung cancer: pooled secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group randomized trials 0212 and 0214. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(4):656–664. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.02.033.
21. Le Péchoux C., Dunant A., Senan S., Wolfson A., Quoix E., Faivre-Finn C. et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):467–474. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70101-9.

***Информация об авторах:***

**Кузьминов Александр Евгеньевич,** к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: alexkouzminov@mail.ru

**Борисова Татьяна Николаевна,** к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

**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. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; РИНЦ: SPIN: 9846-4360; e-mail: vbreder@yandex.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. 24; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

**Барболина Татьяна Дмитриевна,** врач-онколог, отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: katan4ik@list.ru

**Лактионов Константин Константинович,** д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

***Information about the authors:***

**Aleksandr E. Kuzminov,** Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), 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: alexkouzminov@mail.ru

**Tatiana N. Borisova,** Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiological Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, 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; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

**Valeriy V. Breder,** Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, 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; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Elena V. Reutova,** Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, 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; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

**Tatyana D. Barbolina,** oncologist, the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), 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: katan4ik@list.ru

**Konstantin K. Laktionov,** Dr. of Sci. (Med), Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), 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; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-196-204

Оригинальная статья / Original article

Оригинальные исследования

# Биопсихосоциальный подход в реабилитации больных операбельным раком молочной железы

**В.А. Клюге**[1]✉, e-mail: valeriya.klyuge@mail.ru
**Т.Ю. Семиглазова**[1,2]
**П.В. Криворотько**[1]
**Е.В. Мельникова**[3]
**В.В. Семиглазов**[1,3]
**К.О. Кондратьева**[1]
**С.Г. Назарова**[1]
**М.А. Тынкасова**[1]
**Б.С. Каспаров**[1]
**Б.М. Адхамов**[4]
**Р.С. Песоцкий**[1]
**К.Ю. Зернов**[1]
**Д.В. Ковлен**[4]
**В.Ф. Семиглазов**[1,2]
**А.М. Беляев**[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[4] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

**Резюме**

**Актуальность:** более 60% случаев приходится на ранний рак молочной железы (рРМЖ). Приоритетным является излечение больных ранним РМЖ при условии сохранения максимального качества жизни (КЖ). В процессе или после комплексного лечения более половины пациентов с рРМЖ сообщают о возникновении функциональных нарушений, снижающих качество жизни.

**Цель:** оценить бессобытийную выживаемость (БСВ) больных рРМЖ, подвергающихся реабилитации в рамках биопсихосоциального подхода в ходе комплексного противоопухолевого лечения.

**Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 228 больных рРМЖ, получивших комплексное лечение с 2015 по 2019 г. В проспективной части исследования 114 больных подвергались реабилитационным мероприятиям в рамках биопсихосоциального подхода, рассматривающего как биологические особенности ограничения функционирования, так и психосоциальные нарушения, со всеми пациентами основной группы проводила работу мультидисциплинарная команда специалистов. В контрольную группу были подобраны ретроспективно 114 больных по методике «попарного отбора» и подвергались физической и психологической реабилитации по назначению врача. Пациенты в обеих группах были разделены на подгруппы в зависимости от наличия предоперационной химиотерапии в анамнезе. Оценка бессобытийной выживаемости проводилась за 2-летний период наблюдения. В качестве цензурируемых событий принимались события: рецидив, метастазы, возникновение другого онкологического заболевания, новое сопутствующее заболевание, обострение сопутствующей патологии, смерть.

**Результаты:** Реабилитационные мероприятия в рамках биопсихосоциальной модели улучшают показатели БСВ больных рРМЖ. Применение биопсихосоциального подхода в реабилитации увеличило БСВ на 3,8 месяца. По результатам многофакторного анализа, снижение риска наступления события у больных рРМЖ, подвергавшихся реабилитации в рамках биопсихосоциального подхода, при наличии неоадъювантной химиотерапии, составило 28%, у больных молодой возрастной группы (25–44 года) – 29% и у больных в менопаузе – 25%.

**Ключевые слова:** реабилитация, рак молочной железы, биопсихосоциальная модель, психологическая реабилитация, бессобытийная выживаемость

**Для цитирования:** Клюге В.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В., Мельникова Е.В., Семиглазов В.В., Кондратьева К.О., Назарова С.Г., Тынкасова М.А., Каспаров Б.С., Адхамов Б.М., Песоцкий Р.С., Зернов К.Ю., Ковлен Д.В., Семиглазов В.Ф., Беляев А.М. Биопсихосоциальный подход в реабилитации больных операбельным раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;(9):196–204. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-196-204.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

# Biopsychosocial approach in the rehabilitation of patients with operable breast cancer

**Valeria A. Kluge**[1]✉, e-mail: valeriya.klyuge@mail.ru
**Tatiana Yu. Semiglazova**[1,2]
**Petr V. Krivorotko**[1]
**Elena V. Melnikova**[3]
**Vladislav V. Semiglazov**[1,3]
**Kristina O. Kondrateva**[1]
**Svetlana G. Nazarova**[1]
**Margarita A. Tynkasova**[1]
**Boris S. Kasparov**[1]
**Bahtiyar M. Adhamov**[4]
**Roman S. Pesotsky**[1]
**Konstantin Yu. Zernov**[1]
**Denis V. Kovlen**[4]
**Vladimir F. Semiglazov**[1,2]
**Aleksey V. Belyaev**[1,2]

[1] Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia
[2] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia
[3] Pavlov First St Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia
[4] Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

**Abstract**

**The relevance:** more than 60% of cases are due to early breast cancer (EBC). Priority is the treatment of patients with early breast cancer, provided that the maximum quality of life (QL) is maintained. During or after complex treatment, more than half of patients with EBC report the occurrence of functional disorders that reduce the QL.

**Aim:** to evaluate the event-free survival rate (EFS) of EBC patients undergoing rehabilitation within the framework of a biopsychosocial approach in the course of complex antitumor treatment.


© Клюге В.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В. и др., 2020

**Materials and methods:** the study involved 228 patients with EBC who received complex treatment from 2015 to 2019. In the prospective part of the study, 114 patients were subjected to rehabilitation measures in the framework of a biopsychosocial approach that considers both biological features of functional restriction and psychosocial disorders, a multidisciplinary team of specialists worked with all patients. In the control group, 114 patients were selected retrospectively and underwent physical and psychological rehabilitation as prescribed by a doctor. Patients of both groups are divided into subgroups depending on the availability of preoperative chemotherapy. Event-free survival was assessed over a 2-year follow-up period. Events were accepted as censored events: relapse, metastases, the occurrence of another cancer, a new concomitant disease, an exacerbation of concomitant pathology, and death.
**Results:** Rehabilitation measures within the framework of the biopsychosocial model improve the indicators of EFS in patients with EBC. The use of a biopsychosocial approach in rehabilitation increased EFS by 3.8 months. The results of multivariate analysis, reducing the risk of occurrence of the event EBC patients undergoing rehabilitation within the framework of the biopsychosocial approach in the presence of neoadjuvant chemotherapy was 28%, in patients of younger age group (25–44 years) was 29%, in patients in menopause – 25%.

**Keywords:** rehabilitation, breast cancer, biopsychosocial model, psychological rehabilitation, event-free survival

**For citation:** Kluge V.A., Semiglazova T.Yu., Krivorotko P.V., Melnikova E.V., Semiglazov V.V., Kondrateva K.O., Nazarova S.G., Tynkasova M.A., Kasparov B.S., Adkhamov B.M., Pesotsky R.S., Zernov K.Yu., Kovlen D.V., Semiglazov V.F., Belyaev A.M. Biopsychosocial approach in the rehabilitation of patients with operable breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):196–204. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-196-204.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) лидирует в структуре онкологической заболеваемости и смертности в России и мире [1, 2]. Комплексное лечение раннего РМЖ, основными задачами которого являются излечение пациентов и сохранение качества их жизни на максимально высоком уровне, – длительный и многоэтапный процесс. В ходе комплексного лечения больные ранним РМЖ сталкиваются с проблемами, которые могут ухудшать психологическое и физическое функционирование, а также снижать общее качество жизни [3–9]. Более 60% пациентов сообщают о функциональных нарушениях во время или после завершения лечения РМЖ [4, 10–12]. Поэтому специалисты в области медицинской реабилитации больных РМЖ являются неотъемлемыми членами мультидисциплинарной команды.

Реабилитация больных предполагает длительный восстановительный процесс с учетом многих факторов и должна начинаться с момента постановки онкологического диагноза[1] [13, 14]. Термин «биопсихосоциальная модель реабилитации» включает в себя теорию о том, что в патогенезе какого-либо расстройства у человека играют важную роль как биологические (генетические, анатомические, физиологические, биохимические и др.) нарушения, так и психологические факторы, включающие в себя психические процессы, индивидуальные психологические особенности личности и поведения, а также социальные, в частности социально-экономические, факторы (социальное микроокружение, культурные факторы и др.) [15–19]. Для наиболее целостного определения функционального статуса пациента реабилитационный диагноз формулируется в соответствии с категориями Международной классификации функционирования (МКФ), отражающей биопсихосоциальную модель функционирования, инвалидности и здоровья и включающей в себя описание физических и психосоциальных проблем пациента, а также учитывающей факторы внешней среды[2] [20–27].

Выявление факторов, влияющих на эффективность реабилитации, является крайне важным для предоставления конкретных, основанных на фактических данных рекомендаций в отношении реабилитационных мероприятий у больных ранним РМЖ. В настоящее время разрабатываются рекомендации по физической нагрузке на различных этапах противоопухолевого лечения. Метаанализ, включающий 44 исследования лечебной физической нагрузки у больных РМЖ, выявил значимое положительное влияние на функциональный статус упражнений на сопротивление по сравнению с аэробными тренировками [28]. Практически не изучена значимость применения лечебных физических упражнений у больных ранним РМЖ во время химиотерапии – основного фактора, определяющего возникновение и степень выраженности усталости. Не описано влияние реабилитационных мероприятий на бессобытийную выживаемость больных РМЖ.

Таким образом, актуальность исследования биопсихосоциального подхода в реабилитации больных ранним РМЖ обусловлена недостаточной изученностью теоретических и практических аспектов реабилитации у данной категории пациентов, а также дальнейшим научным обоснованием рекомендаций с целью повышения эффективности реабилитационного процесса. Все вышеизложенное определило актуальность исследования, направленного на изучение влияния биопсихосоциальной модели реабилитации на бессобытийную выживаемость больных ранним раком молочной железы, получавших комплексное лечение.

[1] Официальный сайт Ассоциации онкологов России. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_molochnoj_zhelezy.pdf;
Официальный сайт Международной классификации функционирования. Режим доступа: http://apps.who.int/classifications/icfbrowser.

[2] Официальный сайт Международной классификации функционирования. Режим доступа: http://apps.who.int/classifications/icfbrowser.

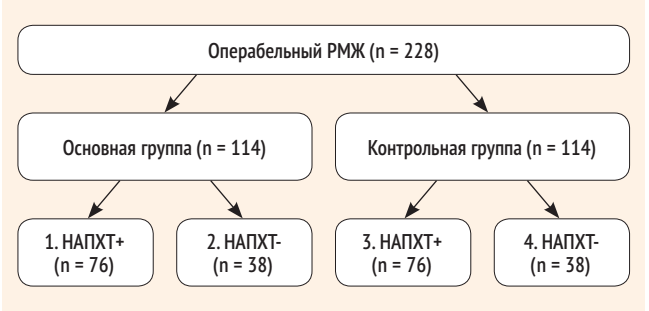
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа проведена на базе отделения реабилитации, хирургического отделения опухолей молочной железы и клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Материалы исследования включали сведения о 228 больных ранним РМЖ, получивших комплексное лечение заболевания, из них 114 больных были включены в проспективное исследование и на протяжении лечения подвергались реабилитационным мероприятиям в рамках биопсихосоциального подхода и 114 были подобраны в контрольную группу ретроспективно по методике попарного отбора и подвергались физической и психологической реабилитации по назначению врача. Научно-исследовательская работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Все больные до включения в научно-исследовательскую работу подписывали информированное согласие на основе ознакомления.

Пациенты распределены на подгруппы в зависимости от наличия неоадъювантной химиотерапии и участия в реабилитационных мероприятиях. Химиотерапия проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению рака молочной железы[3].

Реабилитационные мероприятия в основной группе пациентов проводились в соответствии с биопсихосоциальной моделью. Основная группа включала в себя 114 больных и была поделена на две подгруппы с учетом наличия неоадъювантного химиотерапевтического лечения (НАПХТ): подгруппа пациентов, получавших НАПХТ, составила 76 человек (далее в тексте – подгруппа 1); подгруппа пациентов, не получавших НАПХТ, составила 38 человек (далее в тексте – подгруппа 2) (*рис. 1*).

● ***Рисунок 1.*** Распределение больных ранним РМЖ по подгруппам – биопсихосоциальная модель реабилитации *versus* реабилитация по назначению врача
● ***Figure 1.*** Distribution of patients with early breast cancer into subgroups – biopsychosocial model of rehabilitation versus rehabilitation by prescription




На основании изучения метаанализов и литературных данных разработан комплекс лечебных физических упражнений, который проводился пациентам на всех этапах лечения: предоперационном (предреабилитация), раннем (1-й этап) и отсроченном (2-й этап) послеоперационном и амбулаторном (3-й этап)[4] [28].

Контрольная группа пациентов была сформирована ретроспективно по методике попарного отбора: были подобраны больные, сопоставимые по возрасту, лечению в соответствии с биологическим подтипом и стадией заболевания. Пациенты контрольной группы подвергались физической и психологической реабилитации по назначению врача и не принимали участие в реабилитационных мероприятиях в соответствии с биопсихосоциальной моделью. Подробная характеристика больных представлена в *табл. 1*.

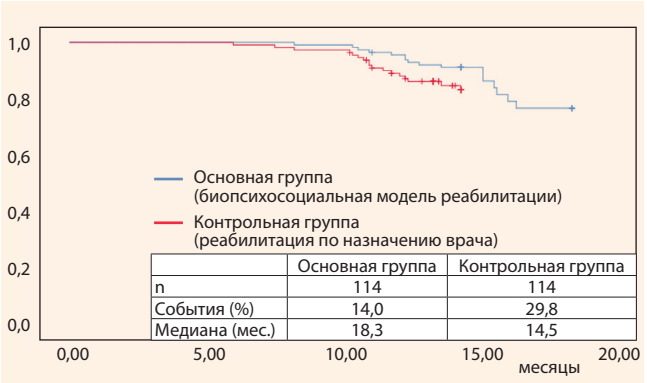
Бессобытийная выживаемость рассчитывалась за 2-летний период наблюдения. С учетом количества пациентов в подгруппах, неравномерности распределения выборки был использован коэффициент Каплан – Мейера, t-критерий Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. В качестве цензурируемых событий принимались любые события из категорий: рецидив основного заболевания, обострение либо появление сопутствующей патологии, возникновение другого онкологического заболевания, смерть.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного анализа бессобытийная выживаемость выше в группе пациентов, получавших реабилитацию в рамках биопсихосоциальной модели (ОР = 0,91, 95% ДИ [0,83; 0,99]; p = 0,0034) (*рис. 2*).

Подробная характеристика выявленных нежелательных событий представлена в *табл. 2*.

● ***Рисунок 2.*** Двухлетняя бессобытийная выживаемость больных ранним РМЖ в группе биопсихосоциальной модели реабилитации *versus* контрольная группа
● ***Figure 2.*** Two-year event-free survival of patients with early breast cancer in the biopsychosocial rehabilitation model versus control group




| | Основная группа | Контрольная группа |
|---|---|---|
| n | 114 | 114 |
| События (%) | 14,0 | 29,8 |
| Медиана (мес.) | 18,3 | 14,5 |

Медиана бессобытийной выживаемости в группе пациентов, получавших реабилитационные мероприятия в рамках биопсихосоциального подхода, составила 18,3 мес. Общее количество событий в основной группе больных

[3] Официальный сайт Ассоциации онкологов России. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_molochnoj_zhelezy.pdf.

[4] Официальный сайт Ассоциации онкологов России. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_molochnoj_zhelezy.pdf.

● ***Таблица 1.*** Характеристика больных ранним РМЖ в группе биопсихосоциальной модели реабилитации versus контрольная группа
● ***Table 1.*** Characteristics of patients with early breast cancer in the biopsychosocial rehabilitation model versus control group

| Критерий оценки | | Общее число пациентов (n = 228) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | биопсихосоциальная модель реабилитации n = 114 | | реабилитация по назначению лечащего врача n = 114 | |
| | | группа №1 НАПХТ+ n = 76 | группа №2 НАПХТ- n = 38 | группа №3 НАПХТ+ n = 76 | группа №4 НАПХТ- n = 38 |
| Стадия заболевания | IIa | 18 (23,68%) | 27 (71,05%) | 18 (23,68%) | 27 (71,05%) |
| | IIb | 23 (30,26%) | 12 (31,58) | 23 (30,26%) | 12 (31,58) |
| | IIIa | 34 (44,74%) | – | 34 (44,74%) | – |
| Биологический подтип опухоли | Люминальный A | 16 (21,05%) | 29 (76,31%) | 16 (21,05%) | 29 (76,31%) |
| | Люминальный B | 23 (30,26%) | 4 (10,53%) | 23 (30,26%) | 4 (10,53%) |
| | Трижды негативный | 19 (25%) | – | 19 (25%) | – |
| | HER2+ | 18 (23,68%) | 5 (13,16%) | 18 (23,68%) | 5 (13,16%) |
| Объем оперативного вмешательства | Органосохраняющая операция | 31 (40,78%) | 21 (55,26%) | 33 (43,42%) | 23 (60,53%) |
| | Радикальная мастэктомия | 35 (46,05%) | 10 (26,31%) | 30 (39,47) | 11 (28,95%) |
| | Радикальная мастэктомия с реконструктивно-пластическим компонентом | 10 (13,16%) | 7 (18,42%) | 13 (17,10%) | 6 (15,79%) |

составило 18 (15,79%). События в основной группе были представлены: рецидивом основного заболевания у 12 пациентов (8,33%), обострением хронического заболевания у 4 пациентов (2,78%), при этом обострение гипертонической болезни выявлено у 1 пациента (0,88%), развитие остеопороза – у 3 пациентов (2,63%), обострение сахарного диабета – у 1 пациента (0,88%), смерть по причине обострения сопутствующего заболевания – у 1 пациента (0,88%).

Медиана бессобытийной выживаемости в группе пациентов, получавших реабилитационные мероприятия по назначению врача, составила 14,5 мес. Общее количество событий в контрольной группе пациентов составило 31 (27,19%). События были представлены рецидивом основного заболевания у 16 пациентов (11,11%), обострением хронического заболевания у 11 пациентов (9,65%), при этом обострение гипертонической болезни выявлено у 3 пациентов (2,63%), развитие тромбоэмболических осложнений – у 2 пациентов (1,75%), развитие остеопороза – у 4 пациентов (3,51%), развитие остеопении – у 1 пациента (0,88%), обострение сахарного диабета – у 1 пациента (0,88%) и смерть по причине обострения сопутствующего заболевания – у 3 пациентов (2,63%).

Пациенты, получавшие реабилитационные мероприятия в рамках биопсихосоциального подхода, в менопаузе показывали снижение медианы БСВ до 10,3 мес.; у подгруппы больных вне менопаузы средние значения БСВ составляли 15,6 мес.

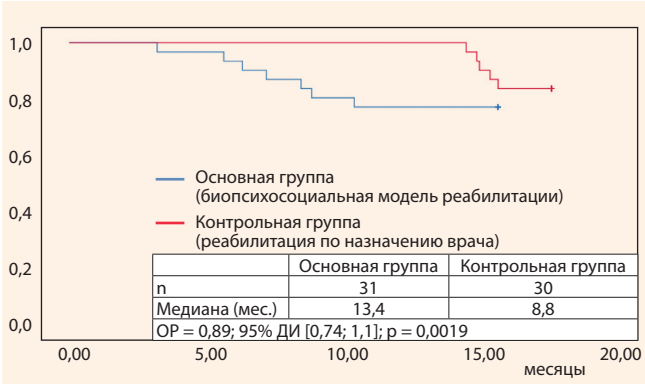
В контрольной группе больных, получавших реабилитацию по назначению врача, наблюдается значительное снижение медианы БСВ до 5,8 мес. среди пациентов в менопаузе. Пациенты контрольной группы вне менопаузы показывают среднюю медиану БСВ = 10,9 мес.

● ***Таблица 2.*** Характеристика нежелательных событий у больных ранним РМЖ в группе биопсихосоциальной модели реабилитации versus контрольная группа
● ***Table 2.*** Description of undesirable events in patients with early breast cancer in the biopsychosocial rehabilitation model versus control group

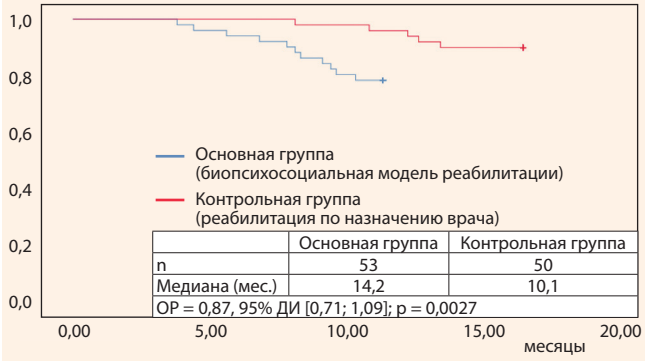
| Событие | | Основная группа (n = 114) | Контрольная группа (n = 114) |
|---|---|---|---|
| Общее количество событий | | 18 (15,79%) | 31 (27,19%) |
| Рецидив основного заболевания | | 12 (8,33%) | 16 (11,11%) |
| Обострение хронического заболевания: | Гипертоническая болезнь, ТЭЛА | 1 (0,88%) | 5 (4,38%) |
| | Остеопороз/ остеопения | 3 (2,63%) | 5 (4,38%) |
| | Сахарный диабет | 1 (0,88%) | 1 (0,88%) |
| Смерть по причине обострения сопутствующего заболевания | | 1 (0,88%) | 3 (2,63%) |
| Возникновение другого онкологического заболевания | | 0 | 1 (0,88%) |

При анализе БСВ пациентов с рРМЖ, получавших реабилитацию в рамках биопсихосоциальной модели, выявлена корреляция в зависимости от возраста: у пациентов молодого возраста (до 44 лет) медиана БСВ составила 14,2 мес., у пациентов среднего возраста (до 60 лет) – 13,4 мес., у пациентов пожилого возраста – 9,8 мес.; в группе больных, получавших реабилитацию по назначению врача, – 10,1, 8,8 и 6,7 мес. соответственно (*рис. 3–5*).

● ***Рисунок 3.*** Оценка бессобытийной выживаемости больных ранним РМЖ молодого возраста в группе биопсихосоциальной модели реабилитации *versus* контрольная группа
● ***Figure 3.*** Evaluation of event-free survival of early breast cancer patients of young age in the biopsychosocial rehabilitation model versus control group



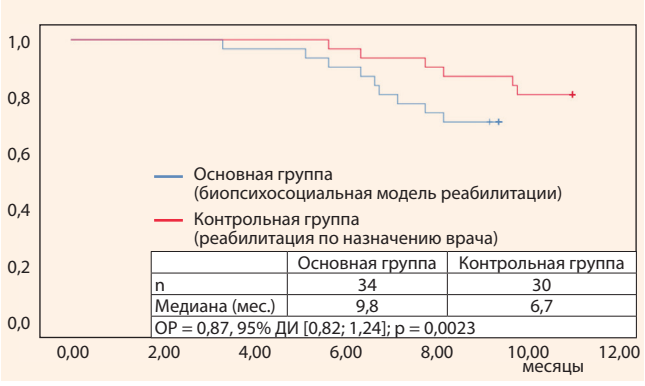

● ***Рисунок 4.*** Оценка бессобытийной выживаемости больных ранним РМЖ среднего возраста в группе биопсихосоциальной модели реабилитации *versus* контрольная группа
● ***Figure 4.*** Evaluation of event-free survival of middle-aged early breast cancer patients in the biopsychosocial rehabilitation model versus control group




Также был проведен многофакторный анализ бессобытийной выживаемости больных ранним РМЖ в группе биопсихосоциальной модели реабилитации *versus* контрольная группа. Ключевыми факторами, влияющими на бессобытийную выживаемость, были: неоадъювантная химиотерапия (ОР = 0,79, 95% ДИ [0,69; 0,94]; p = 0,0025), возраст (ОР = 0,87, 95% ДИ [0,71; 1,09]; p = 0,0027) и менопаузальный статус (ОР = 0,85, 95% ДИ [0,84; 0,95]; p = 0,0022). Полученные результаты влияния реабилитационных мероприятий в рамках биопсихосоциальной модели на бессобытийную выживаемость больных операбельным раком молочной железы опубликованы впервые.

В исследовании R.A. Cannioto et al. произведена оценка безрецидивной выживаемости и риска смерти у 1340 больных раком молочной железы в зависимости от интенсивности физических упражнений. Больные РМЖ, получавшие физическую реабилитацию в течение года с момента постановки диагноза, имели статистически значимое снижение риска рецидива (ОР = 0,59, 95% ДИ [0,42–0,82]; p = 0,001) и смерти (ОР = 0,51, 95% ДИ

● ***Рисунок 5.*** Оценка бессобытийной выживаемости больных ранним РМЖ пожилого возраста в группе биопсихосоциальной модели реабилитации versus контрольная группа
● ***Figure 5.*** Evaluation of event-free survival of elderly patients with early breast cancer in the biopsychosocial rehabilitation model versus control group

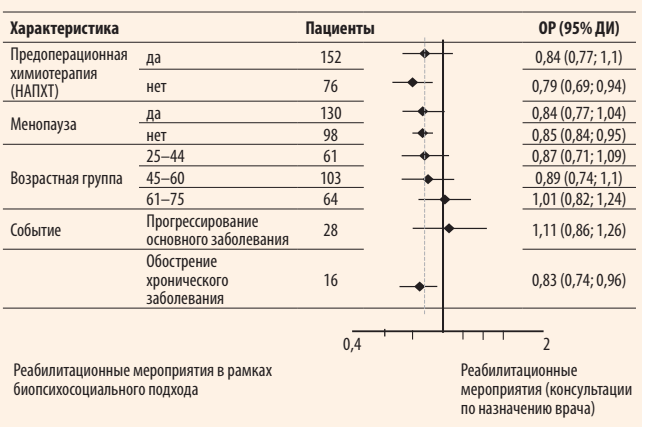



[0,34–0,77]; p = 0,001); различия увеличивались с течением времени – при двухлетнем наблюдении риск рецидива (ОР = 0,45, 95% ДИ [0,31-0,65]; p < 0,001) и смерти (ОР = 0,32, 95% ДИ [0,19–0,52]; p < 0,001) [29]. Представленные авторами данные подтверждают результаты проведенного исследования в отношении влияния реабилитационных мероприятий на снижение риска рецидива основного заболевания, обострения сопутствующей патологии и смерти от обострения хронического заболевания (*рис. 6*).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, реабилитация больных ранним раком молочной железы должна осуществляться в рамках биопсихосоциальной модели, учитывая как биологические (генетические, анатомические, физиологические, биохимические и др.) нарушения, так и психологические

● ***Рисунок 6.*** Многофакторный анализ бессобытийной выживаемости больных ранним РМЖ в группе «биопсихосоциальной модели реабилитации» versus контрольная группа
● ***Figure 6.*** Multiple factor analysis of event-free survival of early breast cancer patients in the "biopsychosocial rehabilitation model" versus control group



факторы, включающие в себя психические процессы, индивидуальные психологические особенности личности и поведения, а также социальные.

Реабилитационные мероприятия должны осуществляться на всех этапах лечения больных ранним раком молочной железы мультидисциплинарной командой специалистов, включающей обязательно врача-онколога, реабилитолога, психолога, специалиста ЛФК, медицинский персонал, родственников пациента. Реабилитационные мероприятия в рамках биопсихосоциальной модели улучшают показатели БСВ в группе пациентов с ранним раком молочной железы: БСВ составила 18,3 мес. против 14,5 мес. контрольной группы (ОР = 0,91, 95% ДИ [0,83; 0,99]; p = 0,0034). При многофакторном анализе ключевыми факторами, влияющими на БСВ, были: неоадъювантная химиотерапия (ОР = 0,79, 95% ДИ [0,69; 0,94]; p = 0,0025), возраст (ОР = 0,87, 95% ДИ [0,71; 1,09]; p = 0,0027) и менопаузальный статус (ОР = 0,85, 95% ДИ [0,84; 0,95]; p = 0,0022).

Поступила / Received 17.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2020
Принята в печать / Accepted 15.06.2020



**Список литературы**


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; 2019. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
3. Ness K.K., Wall M.M., Oakes J.M., Robison L.L., Gurney J.G. Physical performance limitations and participation restrictions among cancer survivors: A population-based study. *Annals of Epidemiology*. 2006;16(3):197–205. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.01.009.
4. Cormier J.N., Askew R.L., Mungovan K.S., Xing Y., Ross M.I., Armer J.M. Lymphedema Beyond Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cancer-Related Secondary Lymphedema. *Cancer*. 2010;116(22):5138–5149. doi: 10.1002/cncr.25458.
5. Alfano C.M., Smith A.W., Irwin M.L., Bowen D.J., Sorensen B., Reeve B.B. et al. Physical activity, longterm symptoms, and physical health-related quality of life among breast cancer survivors: A prospective analysis. *J Cancer Surviv*. 2007;1(2):116–128. doi: 10.1007/s11764-007-0014-1.
6. De Jong N., Candel M.J.J.M., Schouten H.C., Abu-Saad H.H., Courtens M. A course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2005;16(3):372–382. doi: 10.1093/annonc/mdi095.
7. Irwin M.L., Crumley D., McTiernan A., Bernstein L., Baumgartner R., Gilliland F.D. et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: The health, eating, activity, and lifestyle (HEAL) study. *Cancer*. 2003;97(7):1746–1757. doi: 10.1002/cncr.11227.
8. Семиглазов В.Ф. (ред.). *Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы*. М.: Специальное Издательство Медицинских Книг (СИМК); 2020. 232 с.
9. Perry S., Kowalski T., Chang C. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. *Health Qual. Life Outcomes*. 2007;5:24. doi: 10.1186/1477-7525-5-24.
10. Dawes D.J., Meterissian S., Golberg M., Mayo N.E. Impact of lymphoedema on arm function and healthrelated quality of life in women following breast cancer surgery. *J Rehabil Med*. 2008;40(8):651–658. doi: 10.2340/16501977-0232.
11. Ryan J.L., Carroll J.K., Ryan E.P., Mustian K.M., Fiscella K., Morrow G.R. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007; 12(1):22–34. doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-22.
12. Hartvig P., Aulin J., Hugerth M., Wallenberg S., Wagenius G. Fatigue in cancer patients treated with cytotoxic drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12(3):155–164. doi: 10.1177/1078155206070774.
13. McNeely M.L., Campbell K.L., Rowe B.H., Klassen T.P., Mackey J.R., Courneya K.S. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006;175(1):34–41. doi: 10.1503/cmaj.051073.
14. Glaessel A., Kirchberger I., Stucki G., Cieza A. Does the comprehensive international classification of functioning, disability and health (ICF) core set for breast cancer capture the problems in functioning treated by physiotherapists in women with breast cancer? *Physiotherapy*. 2011;97(1):33–46. doi: 10.1016/j.physio.2010.08.010.
15. Fava G.A., Sonino N. The biopsychosocial model thirty years later. *Psychother Psychosom*. 2008;77(1):1–2. doi: 10.1159/000110052.
16. Goedendorp M.M., Gielissen M.F., Verhagen C.A., Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21(1):CD006953. doi: 10.1002/14651858.CD006953.pub2.
17. Холмогорова А.Б., Рычкова О.В. 40 лет биопсихосоциальной модели: что нового? *Социальная психология и общество*. 2017;8(4):8–31. doi: 10.17759/sps.2017080402.
18. Schmidt M.E., Chang-Claude J., Vrieling A., Heinz J., Flesch-Janys D., Steindorf K. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv*. 2012;6(1):11–19. doi: 10.1007/s11764-011-0197-3.
19. Charavel M., Bremond A., Courtial I. Psychosocial profile of women seeking breast reconstruction. *Eur J Obstet Gynecol*. 1997;74(1):31–35. doi: 10.1016/s0301-2115(96)02675-9.
20. Семиглазова Т.Ю., Клюге В.А., Каспаров Б.С., Кондратьева К.О., Крутов А.А., Зернова М.А. и др. Международная модель реабилитации онкологических больных. *Медицинский Совет*. 2018;(10):108–116. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-108-116.
21. Brach M., Cieza A., Stucki G., Füssl M., Cole A., Ellerin B. et al. ICF Core Sets for breast cancer. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2004;(44):121–127. doi: 10.1080/16501960410016811.
22. Семиглазова Т.Ю., Карицкий А.П., Чулкова В.А., Пестерева Е.В. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни. *Вопросы онкологии*. 2015;61(2):180–184. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=23388180.
23. Brown J.C., Huedo-Medina T.B., Pescatello L.S., Pescatello M.S., Ferrer R.A., Johnson B.T. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(1):123–133. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0988.
24. Fors E.A., Bertheussen G.F., Thune I., Juvet L.K., Elvsaas I.-K., Oldervoll L. et al. Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. *Psychooncology*. 2011;20(9):909–918. doi: 10.1002/pon.1844.
25. Travier N., Velthuis M.J., Steins Bisschop C.N., van den Buijs B., Monninkhof E.M., Backx F. et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Med*. 2015;13:121. doi: 10.1186/s12916-015-0362-z.
26. van Waart H., Stuiver M.M., van Harten W.H., Geleijn E., Kieffer J.M., Buffart L.M. et al. Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the paces randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1918–1927. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1081.
27. Newell S.A., Sanson-Fisher R.W., Savolainen N.J. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):558–584. doi: 10.1093/jnci/94.8.558.
28. Каспаров Б.С., Семиглазова Т.Ю., Ковлен Д.В., Пономаренко Г.Н., Клюге В.А., Крутов А.А. и др. Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации больных раком молочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(4):5–12. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-5-12.
29. Cannioto R.A., Hutson A., Dighe S., McCann W., McCann S.E., Zirpoli G.R. et al. Physical activity before, during and after chemotherapy for high-risk breast cancer: relationships with survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020. doi: 10.1093/jnci/djaa0.

## References


1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia; 2019. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
3. Ness K.K., Wall M.M., Oakes J.M., Robison L.L., Gurney J.G. Physical performance limitations and participation restrictions among cancer survivors: A population-based study. *Annals of Epidemiology*. 2006;16(3):197–205. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.01.009.
4. Cormier J.N., Askew R.L., Mungovan K.S., Xing Y., Ross M.I., Armer J.M. Lymphedema Beyond Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cancer-Related Secondary Lymphedema. *Cancer*. 2010;116(22):5138–5149. doi: 10.1002/cncr.25458.
5. Alfano C.M., Smith A.W., Irwin M.L., Bowen D.J., Sorensen B., Reeve B.B. et al. Physical activity, longterm symptoms, and physical health-related quality of life among breast cancer survivors: A prospective analysis. *J Cancer Surviv*. 2007;1(2):116–128. doi: 10.1007/s11764-007-0014-1.
6. De Jong N., Candel M.J.J.M., Schouten H.C., Abu-Saad H.H., Courtens M. A course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2005;16(3):372–382. doi: 10.1093/annonc/mdi095.
7. Irwin M.L., Crumley D., McTiernan A., Bernstein L., Baumgartner R., Gilliland F.D. et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: The health, eating, activity, and lifestyle (HEAL) study. *Cancer*. 2003;97(7):1746–1757. doi: 10.1002/cncr.11227.
8. Semiglazov V.F. (ed.). *International Guidelines for the Treatment of Early Breast Cancer*. Moscow: Spetsialnoe Izdatelstvo Meditsinskikh Knig (SIMK); 2020. 232 p. (In Russ.)
9. Perry S., Kowalski T., Chang C. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. *Health Qual. Life Outcomes*. 2007;5:24. doi: 10.1186/1477-7525-5-24.
10. Dawes D.J., Meterissian S., Golberg M., Mayo N.E. Impact of lymphoedema on arm function and healthrelated quality of life in women following breast cancer surgery. *J Rehabil Med*. 2008;40(8):651–658. doi: 10.2340/16501977-0232.
11. Ryan J.L., Carroll J.K., Ryan E.P., Mustian K.M., Fiscella K., Morrow G.R. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist*. 2007; 12(1):22–34. doi: 10.1634/theoncologist.12-S1-22.
12. Hartvig P., Aulin J., Hugerth M., Wallenberg S., Wagenius G. Fatigue in cancer patients treated with cytotoxic drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12(3):155–164. doi: 10.1177/1078155206070774.
13. McNeely M.L., Campbell K.L., Rowe B.H., Klassen T.P., Mackey J.R., Courneya K.S. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006;175(1):34–41. doi: 10.1503/cmaj.051073.
14. Glaessel A., Kirchberger I., Stucki G., Cieza A. Does the comprehensive international classification of functioning, disability and health (ICF) core set for breast cancer capture the problems in functioning treated by physiotherapists in women with breast cancer? *Physiotherapy*. 2011;97(1):33–46. doi: 10.1016/j.physio.2010.08.010.
15. Fava G.A., Sonino N. The biopsychosocial model thirty years later. *Psychother Psychosom*. 2008;77(1):1–2. doi: 10.1159/000110052.
16. Goedendorp M.M., Gielissen M.F., Verhagen C.A., Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21(1):CD006953. doi: 10.1002/14651858.CD006953.pub2.
17. Kholmogorova A.B., Rychkova O.V. 40 years of Bio-Psycho-Social model: what's new? *Sotsialnaya psikhologiya i obshchestvo = Social Psychology and Society*. 2017;8(4):8–31. (In Russ.) doi: 10.17759/sps.2017080402.
18. Schmidt M.E., Chang-Claude J., Vrieling A., Heinz J., Flesch-Janys D., Steindorf K. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv*. 2012;6(1):11–19. doi: 10.1007/s11764-011-0197-3.
19. Charavel M., Bremond A., Courtial I. Psychosocial profile of women seeking breast reconstruction. *Eur J Obstet Gynecol*. 1997;74(1):31–35. doi: 10.1016/s0301-2115(96)02675-9.
20. Semiglazova T.Y., Kluge V.A., Kasparov B.S., Kondratieva K.O., Krutov A.A., Zernova M.A. et al. The international model of rehabilitation of cancer patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Countil*. 2018;(10):108–116. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-108-116.
21. Brach M., Cieza A., Stucki G., Füssl M., Cole A., Ellerin B. et al. ICF Core Sets for breast cancer. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2004;(44):121–127. doi: 10.1080/16501960410016811.
22. Semiglazova T.Yu., Kariczkij A.P., Chulkova V.A., Pestereva E.V. Reabilitaciya onkologicheskogo bol`nogo kak osnova povy`sheniya kachestva ego zhizni. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2015;61(2):180–184. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=23388180.
23. Brown J.C., Huedo-Medina T.B., Pescatello L.S., Pescatello M.S., Ferrer R.A., Johnson B.T. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(1):123–133. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0988.
24. Fors E.A., Bertheussen G.F., Thune I., Juvet L.K., Elvsaas I.-K., Oldervoll L. et al. Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. *Psychooncology*. 2011;20(9):909–918. doi: 10.1002/pon.1844.
25. Travier N., Velthuis M.J., Steins Bisschop C.N., van den Buijs B., Monninkhof E.M., Backx F. et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. *BMC Med*. 2015;13:121. doi: 10.1186/s12916-015-0362-z.
26. van Waart H., Stuiver M.M., van Harten W.H., Geleijn E., Kieffer J.M., Buffart L.M. et al. Effect of low-intensity physical activity and moderate- to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the paces randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1918–1927. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1081.
27. Newell S.A., Sanson-Fisher R.W., Savolainen N.J. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):558–584. doi: 10.1093/jnci/94.8.558.
28. Kasparov B.S., Semiglazova T.Y., Kovlen D.V., Ponomarenko G.N., Klyuge V.A. et al. Scientometric analysis of evidence-based studies of physical factors in the rehabilitation of breast cancer patients. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors*. 2018;8(4):5–12. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-5-12.
29. Cannioto R.A., Hutson A., Dighe S., McCann W., McCann S.E., Zirpoli G.R. et al. Physical activity before, during and after chemotherapy for high-risk breast cancer: relationships with survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020. doi: 10.1093/jnci/djaa0.



***Информация об авторах:***

**Клюге Валерия Алексеевна,** врач-онколог клинико-диагностического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-8378-8750; e-mail: valeriya.klyuge@mail.ru

**Семиглазова Татьяна Юрьевна,** заведующая отделом – ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; д.м.н., доцент кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

**Криворотько Петр Владимирович,** заведующий хирургическим отделением опухолей молочной железы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; д.м.н., профессор кафедры онкологии, врач-онколог, заведующий отделением, врач – пластический хирург, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-4898-9159; e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

**Мельникова Елена Валентиновна,** заместитель главного врача, руководитель Регионального сосудистого центра, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №26»; 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2; профессор кафедры физических методов лечения и спортивной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; главный внештатный специалист по медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Российской Федерации в Северо-Западном федеральном округе; ORCID: 0000-0002-2076-4062; e-mail: melnikovae2002@mail.ru

**Семиглазов Владислав Владимирович,** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0002-8825-5221; e-mail: oncology.spbgmu@mail.ru

**Кондратьева Кристина Орхановна,** медицинский психолог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-3987-1703; e-mail: cris.condratiewa@yandex.ru

**Назарова Светлана Георгиевна,** младший научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-0792-1120; e-mail: isnazarova@mail.ru

**Тынкасова Маргарита Александровна,** инструктор – методист по лечебной физкультуре, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-3193-6608; e-mail: zernova-margarita@yandex.ru

**Каспаров Борис Сергеевич,** к.м.н., заведующий клинико-диагностическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-0341-3823; e-mail: boriankasparov@mail.ru

**Адхамов Бахтияр Марксович,** к.м.н., ассистент кафедры общественного здоровья и экономики военного здравоохранения, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6661-7220; e-mail: bahtiyar.marks@gmail.com

**Песоцкий Роман Сергеевич,** аспирант научного отделения опухолей молочной железы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2573-2211; e-mail: shipmeback@gmail.com

**Зернов Константин Юрьевич,** к.м.н., врач-онколог хирургического отделения опухолей молочной железы, врач – пластический хирург отделения онкологии и реконструктивной хирургии, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2138-3982; e-mail: konstantin_zernov@hotmail.com

**Ковлен Денис Викторович,** д.м.н., начальник клиники курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-6773-9713; e-mail: denis.kovlen@mail.ru

**Семиглазов Владимир Федорович,** д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки, председатель Общества онкологов Санкт-Петербурга, профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; заведующий научным отделением, главный научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-0077-9619; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

**Беляев Алексей Михайлович,** д.м.н., профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; заведующий кафедрой онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-4636-4200; e-mail: oncl@rion.spb.ru

***Information about the authors:***

**Valeria A. Kluge,** Oncologist of the Clinical Diagnostic Unit, Postgraduate Student of the Scientific Department of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-8378-8750; e-mail: valeriya.klyuge@mail.ru

**Tatiana Yu. Semiglazova,** head of department, Leading Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Dr. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

**Petr V. Krivorotko,** head of the Surgical Department of Breast Cancer, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of Oncology, oncologist, head of the Department, plastic surgeon, leading researcher,

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-4898-9159; e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

**Elena V. Melnikova,** Deputy Chief Physician, Head of the Regional Vascular Center, St Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "City Hospital №26"; 2, Kostyushko St., St Petersburg, 196247, Russia; Professor of the Department of Physical Treatment and Sports Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First St Petersburg State Medical University " of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chief Freelance Specialist for Medical Rehabilitation of the Ministry of Health of the Russian Federation in the Northwestern Federal District; ORCID: 0000-0002-2076-4062; e-mail: melnikovae2002@mail.ru

**Vladislav V. Semiglazov,** Dr. of Sci. (Med), Professor, head of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pavlov First St Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-8825-5221; e-mail: oncology.spbgmu@mail.ru

**Kristina O. Kondrateva,** medical psychologist, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-3987-1703; e-mail: cris.condratiewa@yandex.ru

**Svetlana G. Nazarova,** Junior Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-0792-1120; e-mail: isnazarova@mail.ru

**Margarita A. Tynkasova,** physical therapist, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-3193-6608; e-mail: zernova-margarita@yandex.ru

**Boris S. Kasparov,** Cand. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Unit, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-0341-3823; e-mail: boriankasparov@mail.ru

**Bahtiyar M. Adhamov,** Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Public Health and Military Health Economics, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6661-7220; e-mail: bahtiyar.marks@gmail.com

**Roman S. Pesotsky,** Postgraduate Student of the Scientific Department of Breast Cancer, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2573-2211; e-mail: shipmeback@gmail.com

**Konstantin Yu. Zernov,** Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Breast Cancer Surgery Department, plastic surgeon of the Oncology and Reconstructive Surgery Department, 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, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2138-3982; e-mail: konstantin_zernov@hotmail.com

**Denis V. Kovlen,** Dr. of Sci. (Med), Head of the Clinic of Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy named after S.M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6773-9713; e-mail: denis.kovlen@mail.ru

**Vladimir F. Semiglazov,** Dr. of Sci. (Med), Professor, Corresponding Member of the RAS, Honoured Scientist, Chairman of the Society of Oncologists of St Petersburg, Professor of the Oncology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Head of the Research Department, Chief Researcher of the Breast Cancer Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-0077-9619; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

**Aleksey V. Belyaev,** Dr. of Sci. (Med), Professor, director, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; head of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-4636-4200; e-mail: oncl@rion.spb.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-206-212



Оригинальная статья / Original article

# Особенности лабораторных данных в ранней диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников

**Н.В. Спиридонова**[1], ORCID: 0000-0003-3390-8034, e-mail: nvspiridonova@mail.ru
**А.А. Демура**[2]✉, ORCID: 0000-0001-8808-9684, e-mail: Lina281@ya.ru

[1] Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89
[2] Самарский областной клинический онкологический диспансер; 443029, Россия, Самара, ул. Солнечная, д. 50

**Резюме**

На данный момент выделяют огромное количество факторов риска развития опухолевого процесса в яичниках. Применение методов лабораторной диагностики позволяет заподозрить наличие нарушения равновесия в организме и наличие новообразований. Целью нашей работы явилось оценить изменения в лабораторных анализах крови как предиктора развития онкологического опухолевого процесса в яичниках у пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет). Проведены сбор и обработка лабораторных данных 168 амбулаторных и стационарных пациенток репродуктивного возраста, прооперированных на базе отделения онкогинекологии ГБУЗ СОКОД по поводу опухолей и опухолевидных образований яичников в 2012–2015 гг. Статистический анализ проведен с помощью статистического пакета SPSS21, номер лицензии 20130626-3 (An IBM Company, США) и Microsoft Excel (Microsoft, США). Для достижения поставленной в работе цели пациентки были разделены на группы согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013 г. Проводилось исследование клинического анализа крови и биохимического анализа крови на дооперационном и раннем послеоперационном этапах лечения. Проведена оценка показателей титра СА-125 в два этапа как качественного и количественного показателя, а также исследование на наличие генетической мутации в генах BRCA 1-м и 2-м путем взятия образца крови. В заключение можно сделать вывод о том, что на основании лабораторных данных невозможно проводить дифференциальную диагностику между опухолями и опухолевидными образованиями яичников. При оценке изменений в общеклинических анализах крови достоверных изменений не выявлено. В проведенной нами работе в группе пациенток репродуктивного возраста выявлено отсутствие наличия мутаций в генах BRCA 1 и 2. Выявлено достоверное повышение опухолевого маркера титра СА-125 ($p = 0,015$) в группе пациенток 18–40 лет с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

**Ключевые слова:** лабораторные данные, факторы риска, опухоли яичников, репродуктивный возраст, дифференциальная диагностика, специфические симптомы

**Благодарности:** М.В. Комаровой, к.б.н., доценту Самарского университета, за помощь в статистической обработке результатов исследования.

**Для цитирования:** Спиридонова Н.В., Демура А.А. Особенности лабораторных данных в ранней диагностике опухолей и опухолевидных образований яичников. *Медицинский совет*. 2020;(9):206–212. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-206-212.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Features of laboratory data in the early diagnosis of tumors and ovarian tumours

**Natalya V. Spiridonova**[1], ORCID: 0000-0003-3390-8034, e-mail: nvspiridonova@mail.ru
**Alina A. Demura**[2]✉, ORCID: 0000-0001-8808-9684, e-mail: Lina281@ya.ru

[1] Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia
[2] Samara Regional Clinical Oncological Dispensary; 50, Solnechnaya St., Samara, 443029, Russia

**Abstract**

At the moment, there are a huge number of risk factors for the development of a tumor process in the ovaries. One of the fundamental niches that allow us to suspect the presence of an imbalance in the body, and the presence of neoplasms is laboratory diagnostics. The purpose of our work was to evaluate changes in laboratory blood tests as a predictor of the development of oncological tumor process in the ovaries in patients of reproductive age (18-40 years). The collection and processing of laboratory data of 168 outpatient and inpatient medical histories of patients of reproductive age, operated on the basis of the Department of oncogynecology of the sbuz SOKOD for tumors and ovarian tumours from 2012 to 2015. Statistical analysis was performed using the statistical package SPSS21, license number 20130626-3 (An IBM Company; USA) and Microsoft Excel (Microsoft; USA). To achieve this goal, the patients were divided into groups according to the who morphological classification of 2013. A study of clinical blood analysis and biochemical blood analysis at the preoperative and early postoperative stages of treatment was conducted. The CA-125 titer was evaluated in two stages: as a qualitative and quantitative indicator. A study was also conducted for the presence of a genetic mutation in the BRCA 1 and 2 genes by taking a blood sample. In conclusion, we can conclude that on the basis of laboratory data it is impossible to conduct a differential diagnosis between tumors and tumor-like formations of



© Спиридонова Н.В., Демура А.А., 2020

the ovaries. When evaluating changes in General clinical blood tests, no significant changes were detected. Our work in a group of patients of reproductive age revealed the absence of mutations in the BRCA 1 and 2 genes. There was a significant increase in the tumor marker of the CA-125 titer (p = 0.015) in a group of patients with tumors and ovarian tumours aged 18–40 years.

**Keywords:** laboratory data, risk factors, ovarian tumors, reproductive age, differential diagnosis, specific symptoms

**Acknowledgments:** M.V. Komarova, Cand. of Sci. (Bio.), associate Professor of Samara University for assistance in statistical processing of research results.

**For citation:** Spiridonova N.V., Demura A.A. Features of laboratory data in the early diagnosis of tumors and ovarian tumours. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):206–212. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-206-212.

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



## ВВЕДЕНИЕ

Проблеме опухолей яичников и их раннему выявлению отводится немаловажная роль в современной онкогинекологии, особенно в группе пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет). На данный момент в современных исследованиях выделяют огромное количество предрасполагающих факторов риска развития онкологического опухолевого процесса в яичниках. Применение методов лабораторной диагностики позволяет заподозрить наличие нарушения равновесия в организме и наличие новообразований, с этой целью используются лабораторные методы исследования крови, такие как общий и биохимический анализ крови, исследование титров опухолевых маркеров, исследование крови на наличие мутаций в генах BRCA 1 и 2.

Первые скрининговые осмотры женщин начали проводить в 1980-х гг., они включали в себя только трансабдоминальное сканирование органов малого таза, что являлось малоэффективным способом диагностики. В 1990 г. I. Jacobs включил в свою скрининговую модель ультразвуковое трансвагинальное сканирование и исследование онкомаркера CA-125 [1]. С 1999 по 2009 г. проведено исследование «The International Ovarian Tumor Analysis» (IOTA), целью которого было создание правил и разработка моделей для характеристики яичниковых образований. Диагностические модели могли применяться врачами независимо от их квалификационных категорий и позволяли лучше понять генез опухоли яичника и роль CA-125 и других онкомаркеров. Однако в работах некоторых авторов доказано, что повышение уровня титра CA-125 может наблюдаться при эпителиальных опухолях негинекологической локализации, различных воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, циррозе печени, беременности, эндометриозе и т. д. [2]. Также доказано, что нормальные уровни титра CA-125, как правило, выше у женщин пременопаузального возраста, что увеличивает вероятность ложноположительных результатов при использовании их в данной группе женщин [3]. Еще одной из причин ложноположительных результатов определения уровня титра CA-125 могут быть различные нарушения функции печени и почек [4] и нарушения на преаналитическом этапе (неправильная транспортировка, неподготовленность пациента). «Идеальных» онкомаркеров в настоящее время не существует, а именно мы имеем в виду такой маркер, специфичность и чувствительность которого составляет 100% [5].

Генетические факторы, возможно, имеют самую сильную и самую последовательную связь с повышенным риском развития рака яичников. По мнению многих авторов, по меньшей мере 10% всех эпителиальных овариальных раков являются наследственными, причем большинство (около 90%) из них связаны с мутациями в генах BRCA, 10% – с мутациями, связанными с синдромом Линча [6]. Многие авторы считают, что мутации в генах BRCA несут ответственность за развитие 10–15% опухолей яичников [7]. Также известно, что у 10–18% больных раком органов женской репродуктивной системы выявляются семейные и наследственные формы этих новообразований [8].

Целью нашей работы явилось оценить изменения в лабораторных анализах крови как предиктора развития онкологического опухолевого процесса в яичниках у пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведены сбор и обработка лабораторных данных 168 амбулаторных и стационарных пациенток репродуктивного возраста (18–40 лет), прооперированных на базе отделения онкогинекологии Самарского областного клинического онкологического диспансера по поводу опухолей и опухолевидных образований яичников в 2012–2015 гг. Для достижения поставленной в работе цели пациентки были разделены на группы согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013 г. – 101 (60,1%) пациентка – с доброкачественными образованиями, 24 (14,3%) – с пограничными опухолями, 43 (25,6%) – со злокачественными опухолями. Средний возраст пациенток с доброкачественными опухолями яичников – 31,00 ± 0,66 года, с пограничными опухолями яичников – 31,79 ± 1,21 года, со злокачественными опухолями – 33,23 ± 0,98 года; p = 0,163. Наша работа проведена с соблюдением всех этических стандартов (комитет по биоэтике при СамГМУ от 12.09.2018, протокол №194). Добровольное согласие на участие в исследовании подписано всеми участниками.

Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS21, номер лицензии 20130626-3 (An IBM Company, США) и Microsoft Excel (Microsoft, США). Описательные статистики для количественных признаков представлены в виде среднего и его ошибки (M ± m), для номинальных признаков – в виде абсолютного значения

и процентов. Для сравнения групп применяли ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса (количественные признаки) и критерий хи-квадрат Пирсона (номинальные признаки). В случае размерности таблицы сопряженности использовали поправку Йетса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводилось исследование клинического анализа крови на дооперационном и раннем послеоперационном этапах лечения. При оценке показателей гемограммы на до- и послеоперационном этапах, таких как гемоглобин, средний показатель количества эритроцитов крови, средний показатель гематокрита, средний объем эритроцита, средний объем гемоглобина в одном эритроците, средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците, количество лейкоцитов и тромбоцитов крови, в выделенных нами группах пациенток (*табл. 1 и 2*) показатели варьировались в пределах нормы. При проведении сравнительной характеристики показателей гемограммы доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей в группах пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников при помощи сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса значимых отличий не выделено, также не выявлено наиболее значимых показателей, которые мы могли бы использовать как диагностический критерий в группах пациенток ($p > 0,05$).

При оценке лейкоцитарной формулы на до- и послеоперационном этапах в группах пациенток практически все показатели варьировались в пределах нормы, за исключением количества моноцитов. При проведении сравнительной характеристики показателей лейкоформулы в группах пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников при помощи сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса значимых отличий друг от друга не выделено, за исключением достоверного повышения количества моноцитов ($p = 0,04$), а также достоверного отличия количества моноцитов при сравнении пограничных и злокачественных опухолей яичников в выделенных нами группах пациенток.

При изучении белкового гомеостаза плазмы крови в до- и послеоперационном периодах в выделенных нами группах пациенток (*табл. 3*) уровень общего белка в результатах крови при дооперационном обследовании варьировался в пределах нормы, при сравнительной характеристике между выделенными группами пациенток по морфологическому признаку достоверных различий не выявлено. При дооперационном обследовании выявлено достоверное повышение уровня общего билирубина в крови ($p = 0,011$), также выявлено достоверное отличие уровня билирубина при сравнении доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников в группах пациенток, в особенности при переходе из пограничного процесса в злокачественный ($p = 0,003$). В результатах послеоперационного обследования показатели общего билирубина крови соответствуют норме; $p = 1,0$. Уровень содержания мочевины в крови при дооперационном обследовании также достоверно повышен ($p = 0,027$), при межгрупповой оценке значимых различий не выявлено. В результатах послеоперационного обследования уровень мочевины крови в пределах нормы;

***Таблица 1.*** Общий анализ крови при дооперационном обследовании
***Table 1.*** General analysis of blood at the preoperative examination

| | Доброкачественные | Пограничные | Злокачественные | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ | pK-У |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HB | 128,07 ± 1,38 | 129,06 ± 2,55 | 125,18 ± 2,77 | 0,921 | 0,377 | 0,459 | 0,642 |
| Эритроциты | 4,35 ± 0,03 | 4,24 ± 0,06 | 4,13 ± 0,10 | 0,090 | 0,077 | 0,546 | 0,087 |
| HCT | 36,66 ± 0,40 | 37,21 ± 0,79 | 35,77 ± 0,73 | 0,527 | 0,346 | 0,223 | 0,442 |
| MCV | 80,55 ± 0,92 | 82,79 ± 1,33 | 81,53 ± 1,31 | 0,244 | 0,749 | 0,498 | 0,498 |
| MCH | 29,45 ± 0,38 | 30,39 ± 0,60 | 30,11 ± 0,56 | 0,237 | 0,513 | 0,721 | 0,455 |
| MCHC | 364,75 ± 1,56 | 366,66 ± 2,99 | 367,52 ± 3,34 | 0,474 | 0,499 | 0,905 | 0,669 |
| Лейкоциты | 7,43 ± 0,25 | 7,36 ± 0,40 | 7,27 ± 0,61 | 0,811 | 0,261 | 0,258 | 0,447 |
| Тромбоциты | 254,68 ± 8,41 | 276,74 ± 11,18 | 262,53 ± 19,66 | 0,055 | 0,780 | 0,081 | 0,134 |
| Время свертывания | 3,97 ± 0,09 | 3,99 ± 0,25 | 4,07 ± 0,17 | 0,957 | 0,563 | 0,817 | 0,859 |
| Нейтрофилы | 60,04 ± 1,11 | 61,38 ± 2,97 | 59,77 ± 2,18 | 0,600 | 0,893 | 0,717 | 0,870 |
| Лимфоциты | 30,13 ± 0,90 | 30,00 ± 2,37 | 28,65 ± 1,74 | 0,807 | 0,274 | 0,763 | 0,580 |
| Моноциты | 7,07 ± 0,44 | 6,17 ± 0,80 | 8,67 ± 0,67 | 0,274 | 0,040 | 0,023 | 0,040 |
| Базофилы | 0,74 ± 0,07 | 0,51 ± 0,12 | 0,99 ± 0,32 | 0,227 | 0,796 | 0,221 | 0,419 |
| Эозинофилы | 2,01 ± 0,16 | 2,09 ± 0,33 | 1,92 ± 0,36 | 0,731 | 0,352 | 0,340 | 0,555 |

Примечание. $P_{1-2}$, $p_{1-3}$, $p_{2-3}$ – межгрупповые сравнения, pK-У – сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса.

● ***Таблица 2.*** Общий анализ крови в послеоперационном периоде
● ***Table 2.*** General blood analysis in the postoperative period

| | Доброкачественные | Пограничные | Злокачественные | $p_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ | pK-У |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HB | 120,63 ± 1,40 | 120,25 ± 3,35 | 115,44 ± 2,86 | 0,942 | 0,125 | 0,312 | 0,303 |
| Эритроциты | 4,05 ± 0,04 | 3,96 ± 0,11 | 3,81 ± 0,10 | 0,493 | 0,027 | 0,343 | 0,088 |
| HCT | 34,50 ± 0,42 | 34,45 ± 1,01 | 33,15 ± 0,85 | 0,915 | 0,202 | 0,322 | 0,416 |
| MCV | 81,07 ± 0,96 | 81,83 ± 1,22 | 81,12 ± 1,33 | 0,928 | 0,654 | 0,402 | 0,843 |
| MCH | 29,80 ± 0,39 | 30,19 ± 0,65 | 30,03 ± 0,47 | 0,947 | 0,989 | 0,933 | 0,997 |
| MCHC | 366,03 ± 1,54 | 366,09 ± 2,42 | 369,63 ± 2,65 | 0,654 | 0,256 | 0,451 | 0,493 |
| Лейкоциты | 9,23 ± 0,34 | 9,15 ± 0,61 | 10,48 ± 0,84 | 0,811 | 0,239 | 0,308 | 0,454 |
| PLT | 235,67 ± 7,73 | 277,50 ± 25,57 | 278,27 ± 19,20 | 0,031 | 0,023 | 0,853 | 0,018 |
| Время свертывания | 4,32 ± 0,37 | 3,75 ± 0,25 | 4,36 ± 0,17 | 0,319 | 0,926 | 0,029 | 0,201 |
| Нейтрофилы | 66,35 ± 1,24 | 69,11 ± 2,87 | 71,11 ± 2,87 | 0,160 | 0,086 | 0,534 | 0,123 |
| Лимфоциты | 23,94 ± 1,04 | 21,43 ± 2,39 | 19,31 ± 2,66 | 0,163 | 0,039 | 0,437 | 0,069 |
| Моноциты | 7,47 ± 0,37 | 7,15 ± 0,77 | 7,73 ± 0,73 | 0,830 | 0,969 | 0,835 | 0,973 |
| Базофилы | 0,72 ± 0,09 | 0,83 ± 0,13 | 0,57 ± 0,15 | 0,346 | 0,522 | 0,207 | 0,448 |
| Эозинофилы | 1,54 ± 0,17 | 1,54 ± 0,38 | 1,39 ± 0,35 | 0,512 | 0,547 | 0,687 | 0,707 |

Примечание. $P_{1-2}$, $p_{1-3}$, $p_{2-3}$ – межгрупповые сравнения, p – сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса.

● ***Таблица 3.*** Биохимический анализ крови в до- и послеоперационном периодах (1 – до операции, 2 – после операции)
● ***Table 3.*** Biochemical blood analysis in the pre-and postoperative period (1 – before the operation, 2 – after the operation)

| | Доброкачественные | Пограничные | Злокачественные | $P_{1-2}$ | $p_{1-3}$ | $p_{2-3}$ | pK-У |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Общий белок[1] | 72,81 ± 0,52 | 73,59 ± 0,96 | 73,58 ± 1,02 | 0,651 | 0,394 | 0,831 | 0,669 |
| Билирубин общий[1] | 12,86 ± 0,50 | 13,98 ± 1,51 | 10,52 ± 0,49 | 0,456 | 0,012 | 0,003 | 0,011 |
| Мочевина[1] | 3,90 ± 0,09 | 4,22 ± 0,31 | 4,55 ± 0,20 | 0,528 | 0,008 | 0,133 | 0,027 |
| Креатинин[1] | 81,87 ± 0,97 | 84,04 ± 2,53 | 87,88 ± 3,00 | 0,732 | 0,222 | 0,599 | 0,477 |
| $K^1+$ | 4,44 ± 0,11 | 4,52 ± 0,15 | 4,93 ± 0,21 | 0,413 | 0,062 | 0,104 | 0,121 |
| Глюкоза[1] | 4,53 ± 0,09 | 4,51 ± 0,14 | 5,05 ± 0,34 | 0,814 | 0,138 | 0,207 | 0,280 |
| ПТИ[1] | 106,22 ± 1,57 | 108,11 ± 4,74 | 107,31 ± 3,47 | 0,910 | 0,734 | 0,884 | 0,952 |
| Фибриноген[1] | 3,27 ± 0,10 | 3,88 ± 0,36 | 4,04 ± 0,26 | 0,137 | 0,005 | 0,495 | 0,013 |
| МНО[1] | 0,98 ± 0,01 | 0,97 ± 0,02 | 0,98 ± 0,02 | 0,784 | 0,545 | 0,833 | 0,837 |
| Общий белок[2] | 71,00 ± 0,00 | 69,00 ± 0,00 | 60,50 ± 2,63 | 0,157 | 0,060 | 0,157 | 0,086 |
| Билирубин[2] | 8,75 ± 3,55 | 7,50 ± 0,00 | 7,93 ± 0,60 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| Мочевина[2] | 3,15±0,15 | 2,00 ± 0,00 | 3,63 ± 0,42 | 0,221 | 0,355 | 0,157 | 0,235 |
| Креатинин[2] | 81,00 ± 0,00 | 77,00 ± 0,00 | 95,25 ± 12,02 | 0,157 | 0,340 | 0,468 | 0,472 |
| $K^2+$ | 4,10 ± 0,50 | 4,25 ± 0,35 | 4,13 ± 0,19 | 0,683 | 0,812 | 0,639 | 0,864 |
| Глюкоза[2] | 3,77 ± 0,03 | 5,45 ± 0,35 | 4,47 ± 0,43 | 0,076 | 0,369 | 0,248 | 0,169 |
| $Na^2+$ | 142,50 ± 2,50 | 144,00 ± 1,00 | 139,00 ± 3,11 | 0,683 | 0,481 | 0,165 | 0,369 |
| ПТИ[2] | 112,50 ± 13,50 | 106,00 ± 5,00 | 102,33 ± 3,71 | 1,000 | 0,564 | 0,564 | 0,779 |
| Фибриноген[2] | 3,65 ± 0,45 | 4,30 ± 0,00 | 3,65 ± 0,21 | 0,102 | 0,814 | 0,060 | 0,127 |

Примечание. $P_{1-2}$, $p_{1-3}$, $p_{2-3}$ – межгрупповые сравнения, p – сравнения по однофакторному дисперсионному анализу Краскела – Уоллиса.

p = 0,235. При оценке уровня содержания креатинина крови на до- и послеоперационном этапах показатели варьировались в пределах нормы; p = 0,472.

При анализе минерального гомеостаза крови уровень содержания калия в сыворотке крови в результатах до- и послеоперационного обследования также варьировался в пределах нормы; p = 0,864.

Содержание глюкозы в крови при оценке результатов до- и послеоперационного обследования варьировалось в пределах нормы; p = 0,28 и p = 0,169.

При оценке свертывающей системы крови протромбиновый индекс по Квику при до- и послеоперационном обследовании варьировался в пределах нормы; p = 0,779. Уровень фибриногена по результатам дооперационного обследования достоверно повышен (p = 0,013), при межгрупповой оценке выявлены значимые различия лишь при сравнении доброкачественного и злокачественного процесса; p = 0,005. По результатам послеоперационного обследования уровень фибриногена в пределах нормы; p = 0,127.

Проведена оценка показателей титров опухолевых маркеров, в результате показатели разделились следующим образом (*рис. 1*): доброкачественные опухоли – 46,22 ± 12,73 ед/мл при норме титра СА-125 до 35 ед/мл и 37,69 ± 18,66 ед/мл при норме титра СА-125 до 24 ед/мл; пограничные опухоли – 73,50 ± 25,26 и 46,47 ± 13,57 ед/мл при норме до 35 и 24 ед/мл соответственно; злокачественные опухоли – 312,54 ± 115,83 и 28,44 ± 7,18 ед/мл при норме до 35 и 24 ед/мл соответственно. При оценке количественных показателей титра СА-125 при доброкачественных опухолях показатели достоверно ниже.

В дальнейшем для определения значимости данного признака в заданной группе пациенток с диагностической точки зрения мы проводили оценку титров опухолевых маркеров как качественного показателя (*рис. 2*). В результате выявили достоверное повышение титра СА-125 (p = 0,015), что указывает на значимость данного диагностического признака и возможность его использования для ранней диагностики опухолевого процесса в яичниках.

В рамках исследования на наличие генетической мутации в генах BRCA 1 и 2 путем взятия образца крови в итоге к нам обратилось 10 пациенток. Из них у 9 пациенток со злокачественными опухолями, согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013 г., 8 имели серозную эпителиальную опухоль, 1 – эпителиальную эндометриоидную, 1 – опухоль стромы полового тяжа. Также обратилась 1 пациентка с пограничной опухолью яичников, у которой, согласно морфологической классификации ВОЗ от 2013 г., выявлена эпителиальная серозная опухоль. В проведенной нами работе в группе пациенток репродуктивного возраста выявлено отсутствие наличия мутаций в генах BRCA 1 и 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По мнению современных авторов, на данный момент опухолевый процесс в яичниках зачастую протекает бессимптомно [9]. В некоторых работах авторы указывают на отсутствие специфических симптомов, легкость перехода опухоли из одной категории в другую (эволюционирование опухолей), особенности распространения опухоли: имплантационный, гематогенный, лимфогенный пути метастазирования [10, 11]. Поэтому в настоящее время для предварительной диагностики неопластического процесса в яичниках все чаще авторы обращают свое внимание на новые аспекты лабораторной диагностики.

Особое внимание в настоящее время в диагностике опухолевого процесса в яичниках современные авторы уделяют общеклиническим анализам крови. В нашем исследовании при оценке лейкоформулы выявлено достоверное повышение содержания моноцитов (p = 0,04). Содержание моноцитов может периодически повышаться из-за множества причин: плотного завтрака, стресса или, к примеру, во время менструаций, поэтому в случае небольших отклонений этот показатель диагностического значения не имеет. Но при выявлении значительного моноцитоза особое внимание клинического врача должно быть уделено поиску очага воспаления, особенно учитывая, что на данный момент одной из теорий развития неопластического процесса в яичниках у пациенток молодого возраста является наличие хронического очага воспаления в органах малого таза [12].

**Рисунок 1.** Анализ количественных результатов титра СА-125
**Figure 1.** Analysis of quantitative results of the CA-125 titer

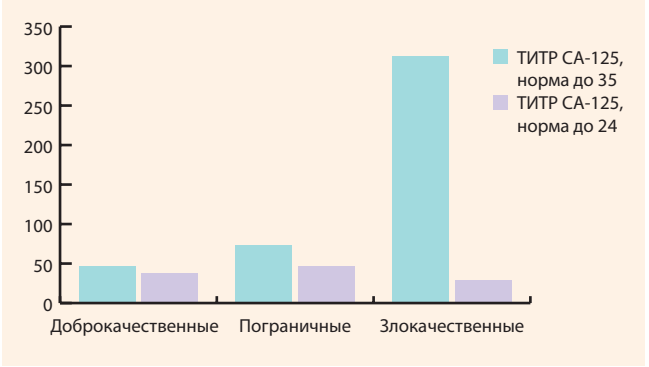
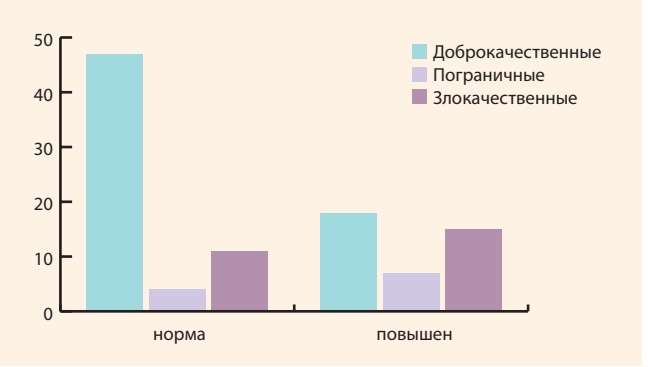



**Рисунок 2.** Анализ качественных результатов титра СА-125
**Figure 2.** Analysis of qualitative results of the CA-125 titer



В ряде работ современных авторов при изучении белкового гомеостаза плазмы крови не выявлено значимых различий в значениях изучаемых показателей в зависимости от типа злокачественных новообразований.

Согласно клиническим рекомендациям по лечению рака яичников, маточной трубы и первичного рака брюшины Ассоциации онкологов России от 2019 г., в биохимическом анализе крови рекомендуется тщательно оценивать показатели, характеризующие работу печени и почек [13]. И действительно, в нашем исследовании при дооперационном обследовании выявлено достоверное повышение уровня общего билирубина в крови ($p = 0,011$), а в результатах послеоперационного обследования показатели общего билирубина крови соответствуют норме.

При исследовании содержания мочевины крови при дооперационном обследовании ее уровень достоверно повышен ($p = 0,027$), а при оценке результатов послеоперационного обследования соответствует норме. Это, в свою очередь, подтверждает теорию о том, что значимое повышение уровня мочевины в плазме крови при отсутствии повышения креатинина указывает на активации процессов катаболизма белков у онкологических пациентов [14]. Также при исследовании крови выявлено достоверное повышение содержания фибриногена ($p = 0,013$).

Особое место в современной диагностике опухолевого процесса в яичниках занимает исследование крови на опухолевые маркеры. Однако невысокая чувствительность данного метода вызывает ряд сомнений у многих авторов, особенно в случае применения данного метода в качестве скринингового исследования [15]. В нашем исследовании выявлено достоверное повышение опухолевого маркера титра CA-125 ($p = 0,015$) в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников, что указывает на значимость данного диагностического признака и возможность его дальнейшего использования для ранней диагностики неопластического процесса в яичниках.

Наследственность играет важную роль в развитии опухолевого процесса различной этиологии, в т. ч. в яичниках. Согласно данным Ассоциации онкологов России, частота мутаций генов BRCA 1 и 2 при указанных гистологических типах составляет около 15%, но в нашем исследовании в группе из 9 пациенток репродуктивного возраста выявлено отсутствие наличия мутаций в генах BRCA 1 и 2. Учитывая преимущество наличия эпителиальных опухолей в исследуемой группе пациенток, хочется отметить, что данная особенность может являться характерной для опухолей эпителиального типа, что также доказано в исследованиях современных авторов [16].

## ВЫВОДЫ

1. На основании лабораторных данных невозможно проводить дифференциальную диагностику между опухолями и опухолевидными образованиями яичников.
2. При оценке изменений в общеклинических анализах крови в качестве предиктора развития онкологического опухолевого процесса в яичниках в группе пациенток 18–40 лет достоверных изменений не выявлено, данные анализы не могут являться маркером возникновения опухолей яичников в указанной группе.
3. В группе пациенток репродуктивного возраста выявлено отсутствие мутаций в генах BRCA 1 и 2. Учитывая преимущество наличия эпителиальных опухолей в исследуемой группе пациенток, хочется отметить, что данная особенность может являться характерной для опухолей эпителиального типа, что доказано в исследованиях современных авторов.
4. Выявлено достоверное повышение опухолевого маркера титра CA-125 ($p = 0,015$) в группе пациенток с опухолями и опухолевидными образованиями яичников, что указывает на значимость данного диагностического признака и возможность его использования для ранней диагностики опухолевого процесса в яичниках у женщин репродуктивного возраста.

Поступила / Received 01.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2020
Принята в печать / Accepted 17.06.2020

**Список литературы**

1. Przybycin C.G., Kurman R.J., Ronnett B.M., Shih Ie.M., Vang R. Are all pelvic (non uterina) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol.* 2010;34(10):1407–1416. doi: 10.1097/pas.0b013e3181ef7b16.
2. Манухин И.Б., Кушлинский Н.Е., Высоцкий М.М., Кайтукова Е.Р., Харлова О.Г. Роль молекулярно-биологических факторов в патогенезе опухолей яичников и выборе объема хирургического вмешательства. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2006;5(3):27–32. Режим доступа: http://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2006/tom-5-nomer-3/11566.
3. Fujiwara H., Suzuki M., Takeshima N., Takizawa K., Kimura E., Nakanishi T. et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. *Tumor Biol.* 2015;36(2):1045–1053. doi: 10.2478/hukin-2018-0066.
4. Ерлыкина Е.И., Копытова Т.В., Алясова А.В., Горшкова Т.Н., Терентьев И.Г., Пименов В.Г. и др. Интегральный анализ биохимических параметров плазмы крови как средство оптимизации диагностики злокачественных новообразований эпителиальных тканей. *Современные технологии в медицине.* 2013;5(3):51–56. Режим доступа: http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2013/3/1003/pdf.
5. Порханова Н.В. Значение биомаркеров для формирования групп риска и ранней диагностики опухолей (на примере рака яичников и рака молочной железы). *Практическая онкология.* 2011;12(4):155–165. Режим доступа: https://practical-oncology.ru/journal/znachenie-biomarkerov-dlya-formirovaniya-grupp-riska-i-ranney-diagnostiki-opukholey-na-primere-raka-yaichnikov-i-raka-molochnoy-zhelezy.
6. Prat J., Ribé A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol.* 2005;36(8):861–870. doi: 10.1016/j.humpath.2005.06.006.
7. Моисеенко В.М., Волков Н.М. Особенности лечения пациентов с наследственными опухолями. *Практическая онкология.* 2014;15(3):118–125. Режим доступа: https://practical-oncology.ru/journal/osobennosti-lecheniya-patsientov-s-nasledstvennymi-opukholyami.
8. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы. *Онкогинекология.* 2012;(1):24–31. Режим доступа: https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2012_1/01_12_C24.pdf.
9. Okamura H., Katabuchi H. Detailed morphology of the human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability. *Ital J Anat Embryol.* 2001;106(2 Suppl 2):263–276. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11732586.

10. Chiaffarino F., Parazzini F., Surace M., Benzi G., Chiantera V., Vecchia C.L. Diet and risk of seromucinous benign ovarian cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(2):196–200. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00115-5.
11. Skirnisdottir I., Garmo H., Wilander E., Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1897–1901. doi: 10.1002/ijc.23724.
12. Жорданиа К.И., Паянидини Ю.Г., Калиничева Е.В. Новая парадигма в этиологии серозного рака яичников. *Российский биотерапевтический журнал*. 2014;13(2):95–102. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21981436.
13. Ашрафян Л.А., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Кузнецов В.В., Коломиец Л.А. и др. *Рак яичников/рак маточной трубы/первичный рак брюшины: клинические рекомендации*. М.; 2019. 73 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf.
14. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В., Сельчук В.Ю. Нутритивная недостаточность и методы ее лечения у онкологических больных. *Практическая онкология*. 2009;10(1):49–57. Режим доступа: https://practical-oncology.ru/journal/nutritivnaya-nedostatochnost-i-metody-ee-lecheniya-u-onkologicheskikh-bolnykh.
15. Buys S.S., Partridge E., Black A., Johnson C.C., Lamerato L., Isaacs C. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (plco) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295–2303. doi: 10.1001/jama.2011.766.
16. Singer G., Oldt R. 3rd, Cohen Y., Wang B.G., Sidransky D., Kurman R.J., Shih Ie.-M. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(6):484–486. doi: 10.1093/jnci/95.6.484.

## References

1. Przybycin C.G., Kurman R.J., Ronnett B.M., Shih Ie.M., Vang R. Are all pelvic (non uterina) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1407–1416. doi: 10.1097/pas.0b013e3181ef7b16.
2. Manukhin I.B., Kushlinsky N.E., Vysotsky M.M., Kaitukova E.R., Kharlova O.G. The Role of molecular and biological factors in the pathogenesis of ovarian tumors and the choice of the volume of surgical intervention. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Questions of gynecology, obstetrics and Perinatology*. 2006;5(3):27–32. (In Russ.) Available at: http://www.phdynasty.ru /katalog/ zhurnaly/ voprosy-ginekologii-akusherstva-i-perinatologii/2006/tom-5-nomer-3/11566.
3. Fujiwara H., Suzuki M., Takeshima N., Takizawa K., Kimura E., Nakanishi T. et al. Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. *Tumor Biol*. 2015;36(2):1045–1053. doi: 10.2478/hukin-2018-0066.
4. Erlykina E.I., Kopytova T.V., Alyasova A.V., Gorshkova T.N., Terentiev I.G., Pimenov V.G. et al. Integral Analysis of Blood Plasma Biochemical Parameters as an Optimizing Diagnostic Technique of Epithelial Tissue Malignant Neoplasms. *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine*. 2013;5(3):51–56. (In Russ.) Available at: http://www.stm-journal.ru/ru/numbers/2013/3/1003/pdf.
5. Porkhanova N.V. The Significance of biomarkers for the formation of risk groups and early diagnosis of tumors (for example, ovarian cancer and breast cancer). *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2011;12(4):155–165. (In Russ.) Available at: https://practical-oncology.ru/journal/znachenie-biomarkerov-dlya-formirovaniya-grupp-riska-i-ranney-diagnostiki-opukholey-na-primere-raka-yaichnikov-i-raka-molochnoy-zhelezy.
6. Prat J., Ribé A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2005;36(8):861–870. doi: 10.1016/j.humpath.2005.06.006.
7. Moiseenko V.M., Volkov N.M. Features of treatment of patients with hereditary tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2014;15(3):118–125. (In Russ.) Available at: https://practical-oncology.ru/journal/osobennosti-lecheniya-patsientov-s-nasledstvennymi-opukholyami.
8. Akulenko L.V. Clinical lecture: on hereditary cancer of the female reproductive system. *Oncogynecology*. 2012;(1):24–31. (In Russ.) Available at: https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2012_1/01_12_C24.pdf.
9. Okamura H., Katabuchi H. Detailed morphology of the human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability. *Ital J Anat Embryol*. 2001;106(2 Suppl 2):263–276. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11732586.
10. Chiaffarino F., Parazzini F., Surace M., Benzi G., Chiantera V., Vecchia C.L. Diet and risk of seromucinous benign ovarian cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110(2):196–200. doi: 10.1016/s0301-2115(03)00115-5.
11. Skirnisdottir I., Garmo H., Wilander E., Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1897–1901. doi: 10.1002/ijc.23724.
12. Zhordania K.I., Paladini Y.G., Kalinicheva E.V. New paradigm in the etiology of serous ovarian cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*. 2014;13(2):95–102. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21981436.
13. Ashrafyan L.A., Tyulyandina A.S., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Kuznetsov V.V., Kolomiets L.A. et al. *Ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer: clinical recommendations*. Moscow; 2019. 73 p.. (In Russ.) Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/ rak_jaichnikov_matochnoj_truby.pdf.
14. Snegovoy A.V., Saltanov A.I., Manziuk L.V., Selchuk V.Yu. Nutritional insufficiency and methods of its treatment in cancer patients. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2009;10(1):49–57. (In Russ.) Available at: https://practical-oncology.ru/journal/nutritivnaya-nedostatochnost-i-metody-ee-lecheniya-u-onkologicheskikh-bolnykh.
15. Buys S.S., Partridge E., Black A., Johnson C.C., Lamerato L., Isaacs C. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the prostate, lung, colorectal and ovarian (plco) cancer screening randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295–2303. doi: 10.1001/jama.2011.766.
16. Singer G., Oldt R. 3rd, Cohen Y., Wang B.G., Sidransky D., Kurman R.J., Shih Ie.-M. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(6):484–486. doi: 10.1093/jnci/95.6.484.

***Информация об авторах:***

**Спиридонова Наталья Владимировна,** д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443096, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: nvspiridonova@mail.ru

**Демура Алина Андреевна,** соискатель, кафедра акушерства и гинекологии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; гинеколог-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; 443029, Россия, Самара, ул. Солнечная, д. 50; e-mail: Lina281@ya.ru

***Information about the authors:***

**Natalya V. Spiridonova,** Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Institute for Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara,443099, Russia; e-mail: nvspiridonova@mail.ru

**Alina A. Demura,** соискатель, кафедра акушерства и гинекологии Института профессионального образования, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara,443099, Russia Gynecologist Oncologist, State Budgetary Health Institution "Samara Regional Clinical Oncological Dispensary"; 50, Solnechnaya St., Samara, 443029, Russia; e-mail: Lina281@ya.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-213-224



Обзорная статья / Review article

# Ведение больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции

**М.Ю. Федянин,** ORCID: 0000-0001-5615-7806, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

**Резюме**

Ограничение оказания онкологический помощи в условиях эпидемии наблюдается в большинстве стран мира. Это связано, прежде всего, с появившейся в первых небольших публикациях из Китая информацией о повышенной восприимчивости онкологических пациентов и повышенном риске тяжелого течения новой инфекции, что привело к отмене плановых операций, отсрочке начала адъювантной терапии, переводу консультаций специалистов в формат телемедицины. Свой вклад внесли и случаи заболевания медицинского персонала, и перепрофилирование клинических подразделений и целых клиник, которые ранее оказывали помощь онкологическим больным, на лечение пациентов с COVID-19. Это все породило чувство страха перед неизвестностью у онкологов и больных. В данной статье представлен опыт лечения вирусной инфекции у онкологических больных разных стран. Рассмотрены рекомендации противоопухолевых обществ различных стран мира по оказанию терапии онкологическим пациентам. На примере рака толстой кишки рассмотрены подходы к лечению, которые в условиях повышенной эпидемической опасности позволят проводить нашим пациентам полноценное противоопухолевое лечение. Обоснована необходимость проведения короткого курса лучевой терапии совместно с химиотерапией на предоперационном этапе лечения местнораспространенного рака прямой кишки, уменьшения числа курсов адъювантной химиотерапии при 3-й стадии рака ободочной кишки. Определены приоритеты в выборе первой и последующих линий терапии метастатических опухолей; отсутствие необходимости удаления бессимптомной первичной опухоли при неоперабельных метастазах; возможности иммунотерапии при опухолях с микросателлитной нестабильностью высокого уровня; комбинации таргетной терапии при опухолях с мутацией в гене *BRAF*.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, COVID-19, SARS-CoV-2, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия

**Для цитирования:** Федянин М.Ю. Ведение больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2020;(9):213–224. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-213-224.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Practical recommendation for treatment of patients with colon cancer during covid-19 pandemic

**Mikhail Yu. Fedyanin,** ORCID: 0000-0001-5615-7806, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

**Abstract**

Restrictions on the cancer care in an epidemic are observed in the most countries of the world. The first small publications gave information of the increased susceptibility of cancer patients to a new infection which led to the postpone of elective surgery, initiation of adjuvant therapy, and the transfer of specialist consultations to telemedicine. The cases of infections of medical personnel, as well as the reassignment of clinical units and clinics that previously assisted cancer patients to the treatment of patients with COVID-19, also contributed. This article presents the experience of treating viral infections in cancer patients from different countries. On the example of colon cancer, treatment approaches are considered that, in conditions of increased epidemic danger, will allow our patients to provide effective antitumor treatment. We recommend to use short course of radiotherapy with chemotherapy in patients with locally-advanced rectal tumors; short course of adjuvant chemotherapy in stage 3 colon cancer; rational decisions for choosing regimen in 1$^{st}$ and subsequent lines of systemic therapy in patients with metastatic disease.

**Keywords:** colorectal cancer, COVID-19, SARS-CoV-2, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy

**For citation:** Fedyanin M.Yu. Practical recommendation for treatment of patients with colon cancer during covid-19 pandemic *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):213–224. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-213-224.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

© Федянин М.Ю., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

При знакомстве с работами, опубликованными докторами из эпицентра коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, и затрагивающими течение болезни у онкологических пациентов, становится понятным, почему большинство противораковых обществ по всему миру рекомендовали вводить ограничение к активному противоопухолевому лечению. Так, первая работа включала анализ результатов течения инфекции у 18 онкологических пациентов. Авторы посчитали, что такая частота встречаемости онкопатологии (1%, 95% ДИ 0,61–1,65) среди 1 590 пациентов с инфекцией была практически в 4 раза выше, чем в общей популяции в Китае, – 285,83 (0,29%) на 100 000 населения [1]. Эти 18 пациентов были старше больных без онкологических заболеваний (63,1 против 48,7 лет), чаще являлись курильщиками (22% против 7%); поступали с более выраженной одышкой и большей площадью поражения легочной паренхимы. Риск осложненного течения был в 3,56 раза выше в сравнении с обычными пациентами (95% ДИ 1,65–7,69) и повышался, если в течение последнего месяца проводилась химиотерапия или хирургическое лечение (ОШ 5,34, 95% ДИ 1,80–16,18; p = 0,0026). Авторы работы предложили следующие рекомендации по ведению онкологических больных в условиях данной эпидемической вспышки: отложить начало адъювантного лечения и плановой хирургии при стабильно текущих онкологических заболеваниях; принять меры защиты пациентов с онкологическими заболеваниями или с таковыми в анамнезе с целью уменьшения риска заражения; проводить более интенсивное наблюдение и лечение пациентов данной группы в случае инфицирования, особенно в пожилом возрасте или при сопутствующей патологии [2].

Вторая работа уже из другой клиники города Ухань включала результаты лечения инфекции SARS-CoV-2 у 12 пациентов с онкологическими заболеваниями из 1 524 больных (0,79%). Авторы вновь подчеркивают, что онкологические заболевания среди инфицированных встречались чаще, чем в общей популяции (0,37%), и относительный шанс инфицирования у онкологических пациентов был в 2,31 раза выше (95% ДИ 1,89–3,02). Медиана возраста составила 66 лет, у 58,3% был немелкоклеточный рак легких, 41,7% проводилась системная терапия. Течение инфекции у 3 больных осложнилось развитием тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), 1 больному понадобился перевод в отделение интенсивной терапии, 3 пациента погибли. Авторы работы отметили более высокую встречаемость инфекции SARS-Cov-2 у больных немелкоклеточном раком легкого старше 60 лет: 4,3% против 1,8% в возрасте ⩽ 60 лет. Именно в этой работе прозвучала возможная взаимосвязь риска инфицирования данным вирусом с иммунокомпрометированным состоянием онкологических пациентов [3]. Как и в предыдущей работе, было рекомендовано уменьшить число госпитализаций и частоту визитов пациентов в онкологические клиники с целью снизить риск их инфицирования, но если требуется немедленное лечение, то необходимо разработать специальные протоколы изоляции данных больных [4].

Еще один опыт лечения онкологических пациентов с COVID-19 из трех клиник города Ухань включал уже 28 больных. Средний возраст составил 65 лет; сопутствующая патология диагностирована у 39,2%; 25% имели рак легкого, 14,3% – рак пищевода, 10,7% – рак молочной железы; у 35,7% была 4-я стадия болезни. В течение последних 14 дней противоопухолевая терапия проводилась 21,4% больных. При этом у 28,6% инфицирование произошло при нахождении в клинике по поводу основного заболевания. Течение инфекции осложнилось у 53,6%, 21,4% больных были переведены в отделение интенсивной терапии; у 35,7% были выявлены жизнеугрожающие осложнения, 28,6% погибли. Проведя многофакторный анализ (на данных 28 пациентов), авторы пришли к выводу, что риск осложненного течения инфекции был выше, если пациенту в течение последних 2 недель проводилась любая противоопухолевая терапия (ОР 4,079, 96% ДИ 1,086–15,322, p = 0,037), так же как и при наличии по данным КТ пятнистых/очаговых уплотнений по типу матового стекла (ОР 5,438, 95% ДИ 1,498–19,748, p = 0,01). И хотя исследователи отметили риск тяжелого течения инфекции у онкологических пациентов, тем не менее они не призывали, как в предыдущих работах, отказываться от противоопухолевого лечения онкологических пациентов в условиях эпидемии, но рекомендовали уменьшить интенсивность терапии, применять менее гематологически токсичные схемы, особенно у ослабленных пациентов; скринировать всех пациентов на наличие вируса, включая выполнение КТ грудной клетки; всех пациентов перед началом противоопухолевого лечения в течение 7 дней изолировать в обсервационных палатах; применять строгие меры по индивидуальной защите персонала и пациентов [5].

И в последней работе из города Ухань уже обобщен опыт лечения 37 онкологических пациентов с инфекцией. Авторы отметили, что заболеваемость COVID-19 среди онкологических больных составила 2,7% (37 из 1 380), что в 6 раз больше, чем в общей популяции (0,45%, 50,006 из 11 081 000). Средний возраст пациентов составил 62 года; у 32,4% отмечена сопутствующая патология; чаще встречался рак толстой кишки (29,7%); у 35,1% в течение последнего месяца проводилось любое противоопухолевое лечение. Тяжелое течение инфекции зарегистрировано у 54,1% больных. При этом не выявлено факторов, по которым различались бы группы пациентов с легким и тяжелым течением инфекции, за исключением одышки как симптома, характерного для последней группы. Авторы рекомендовали только тщательное наблюдение за онкологическими пациентами в условиях эпидемии [6].

По-видимому, именно результаты этих работ, так же как страх онкологов, вызванный риском заражения персонала и пациентов, и определили характер ранних рекомендаций ведущих противораковых обществ по лечению больных раком толстой кишки в условиях эпидемии. Кратко смысл их можно выразить так: находиться дома и принимать капецитабин, желательно в редуцированной дозе, связь с врачом поддерживать только посредством

телемедицины[1] [7, 8]. Ряд других обществ разделили пациентов на 3 категории в зависимости от того, на сколько можно отсрочить лечение больным раком толстой кишки. Только в условиях симптомного онкологического процесса, требующего немедленного вмешательства, рекомендовано принимать пациента в клинике. Вторая степень приоритетности отдана пациентам с впервые диагностированным раком толстой кишки без симптомов или необходимостью купирования серьезных нежелательных явлений противоопухолевого лечения. И наконец, к последней группе относятся пациенты, находящиеся под динамическим наблюдением; требующие назначения 3-й и последующих линий лечения; с прогрессированием рака толстой кишки без необходимости выполнения хирургического лечения[2].

Однако отметим, что данные рекомендации основывались на ретроспективных исследованиях, которые включали 18–37 пациентов, и в большей степени отражали непонимание и страх экспертов. В дальнейшем накапливался опыт работы онкологических клиник вне Китая и выводы исследований стали более осмысленными. Так, по сообщениям из второго центра эпидемии – Италии, в онкологическом отделении университетской клиники города Модены с 23 февраля по 30 марта 1 257 пациентов с онкологическими заболеваниями находились на противоопухолевом лечении. Зарегистрировано всего 9 случаев инфекции COVID-19 среди пациентов (0,71%) и 3 случая – среди медперсонала (1,66%). Все 9 пациентов получали противоопухолевое лечение в амбулаторных условиях. Медиана возраста составила 74 года (65–86 лет), и у всех была сопутствующая патология. Смертность среди 9 больных с инфекцией составила 22% против 8% в общей популяции в Италии без онкологических заболеваний в возрасте 70–79 лет и 14,8% – в возрасте ⩾ 80 лет. Следует отметить, что клиника не прекращала прием пациентов в период эпидемической вспышки и даже продолжала проводить высокодозную химиотерапию. Авторы работы подчеркивают необходимость продолжения лечения больных со злокачественными опухолями даже в условиях эпидемии, но с соблюдением мер по минимизации инфицирования пациентов и персонала. Для этого были внедрены в работу клиники следующие правила:

- обеспечить средствами индивидуальной защиты и доступом к дезинфицирующим средствам всех посетителей клиники;
- контакт с помощью средств связи с пациентом перед визитом в клинику для исключения наличия у него любых признаков инфекции: кашля, першения в горле, лихорадки или любых других гриппоподобных симптомов. Пациентам с симптомами визит переносится;
- ограничение визитов сопровождающих лиц (только в случае крайней необходимости);
- полностью запретить визиты посетителей в отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и в палаты круглосуточного стационара гематологических отделений;
- увеличить интервалы между приемами с целью уменьшения длительности ожидания пациентами приема медицинским персоналом;
- перенести рутинные визиты пациентов, которые находятся не на активном противоопухолевом лечении, а контакт с ними осуществлять посредством телемедицины;
- соблюдение ограничений образа жизни для пациентов и сотрудников;
- ограничить доступ в клинику, оставив только 1 вход;
- организовать сортировочные станции вне стен клиники для скрининга пациентов и посетителей на симптомы COVID;
- организовать зоны ожидания пациентов с соблюдением дистанции не менее 1 м;
- организовать отдельную зону в приемном отделении клиники для онкологических пациентов, у которых выявлены респираторные симптомы;
- обеспечить весь персонал клиники средствами индивидуальной защиты и доступом к дезинфицирующим средствам;
- обучить персонал клиники распознаванию симптомов инфекции, процедурам скрининга на симптомы заболевания и правильному использованию средств индивидуальной защиты;
- уменьшить в клинике число сотрудников немедицинских специальностей, организовать их дистанционную работу;
- организовать заседание мультидисциплинарных групп с помощью средств связи [9].

В исследовании TERAVOLT проведен анализ результатов лечения 200 пациентов с COVID и опухолями грудной локализации (75,5% – НМРЛ и 73,5% – IV стадии). Из 200 пациентов 152 (76%) были госпитализированы; 66 (33,3%) больных погибли – большинство не были переведены в ОРИТ; ХОБЛ и более 1 сопутствующей патологии повышали шанс госпитализации и смерти [10]. Обновленные данные, представленные через месяц на конференции ASCO-2020, уже включали результаты лечения 428 пациентов. Авторы установили, что на риск смерти пациентов с опухолями торакальной локализации влияли возраст, соматический статус и наличие сопутствующих заболеваний. Предшествующее (до диагноза вирусной инфекции) назначение стероидов или антикоагулянтов, проведение химиотерапии как самостоятельного метода лечения или в комбинации с нахождением пациентов в палатах интенсивной терапии также повышали риск смерти. Такие факторы, как стадия, индекс массы тела, факт курения и тип опухоли, не влияли на риск смерти [11]. На примере данной работы видно, что пациенты с онкологическими заболеваниями не являются приоритетными для перевода в отделения интенсивной терапии при ухудшении состояния.

Еще в одной работе было отобрано 105 онкологических пациентов и 536 больных без онкопатологии с COVID соответствующего возраста. Авторы исследования выявили, что пациенты с онкогематологическими заболе-

[1] Principles of management of colorectal cancer patients during covid-19 pandemic. V. 2; 01.05.2020. Available at: https://www.nccn.org/covid-19/default.aspx.
[2] ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: colorectal cancer (CRC). ESMO guidelines. Cancer patient management during COVID-19 pandemic. Available at: https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era.

ваниями, раком легкого или метастатическим раком любой локализации имели выше риск тяжелого течения COVID. Среди больных неметастатическим раком частота тяжелых осложнений была аналогичной общей популяции. И если проведение хирургического лечения или иммунотерапии в течение последних 40 дней статистически незначимо увеличивало риск тяжелых осложнений, то проведение лучевой терапии не оказывало влияния на данный исход. Однако эти выводы, как и в работах из Китая, основаны на данных 8 пациентов после оперативного лечения и 6 человек, которым проводилась иммунотерапия [12].

Дальнейшее накопление данных из других стран позволило изменить риторику выступлений. Так, в апреле 2020-го были представлены результаты работы Института онкологии имени Гюстава Русси в условиях распространения вирусной инфекции. Из 7 251 онкологического пациента 1 302 были тестированы на COVID-19: 12% из 1 302 имели позитивный тест (рак молочной железы, опухоли ЖКТ, опухоли мочеполовой системы, головы и шеи, онкогинекологические злокачественные опухоли). При этом 41% пациентов находился в ремиссии. Только 15 пациентов (11%) с позитивным тестом были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Исследователи отметили, что риск ухудшения состояния был повышен при онкогематологических заболеваниях, уровне С-реактивного бека более 50, химиотерапии в последние 3 месяца. Несмотря на то что 14,6% пациентов с позитивным тестом погибли, авторы пришли к выводу, что частота заболеваемости, агрессивного течения и летальных исходов среди пациентов с онкологическими заболеваниями во Франции аналогична общей популяции, а тестирование и меры защиты позволяют проводить онкологическим больным адекватное противоопухолевое лечение [13]. В продолжение данного подхода уже в другой работе авторы дали рекомендации по ведению онкологических пациентов в определенных клинических ситуациях. Если в процессе противоопухолевой терапии поднимается температура более 37,4 °С, которая не проходит после прекращения терапии, нужно сделать тест на COVID. Если у пациента, которому проводится иммунотерапия, по КТ признаки пульмонита, нужно сделать тест на COVID. Но при этом нельзя останавливать для всех пациентов оказание медицинской помощи [14].

В Великобритании с 8 марта 2020 г. был запущен проект по мониторингу коронавирусной инфекции в онкологии (UK Coronavirus Cancer Monitoring Project (UKCCMP)). Были собраны данные 800 пациентов с активным онкологическим заболеванием и симптомной вирусной инфекцией COVID-19. Практически у половины больных были метастазы, чаще встречались опухоли ЖКТ, гематологические новообразования, рак молочной железы, опухоли органов торакальной локализации. Интересно, что среди классических симптомов вирусной инфекции (лихорадка, кашель, одышка) 6% случаев составляла диарея, 5% – тошнота и рвота, только 1% – аносмия. Легкое течение инфекции зарегистрировано у 52% больных, при этом только 12% пациентов не были госпитализированы, 39% потребовалась оксигенотерапия, только 7% были переведены в отделения интенсивной терапии, из них 23 человека погибли (2,8% от всех пациентов). Однако общая смертность составила 226 человек (23%), в большинстве случаев причиной смерти значилась инфекция COVID-19 (93%). Среди погибших пациентов чаще выявлялась сопутствующая патология, в частности артериальная гипертензия (41% против 27%) и сердечно-сосудистые заболевания (21% против 11%), преобладали лица мужского пола (33% против 20%), медиана возраста была выше (73 против 66 лет). При этом проведение химиотерапии в течение последних 4 недель не влияло на исход инфекции, то же касалось иммунотерапии, таргетной и лучевой терапии [15].

Через несколько недель в рамках конференции ASCO-2020 на отдельной сессии были также представлены результаты лечения онкологических пациентов различных клиник в условиях эпидемической вспышки вирусной инфекции. Консорциум исследователей из США, Канады и Испании собрал данные по течению инфекции у 1 035 пациентов с онкологическими заболеваниями. В анализ было включено 928 больных, средний возраст составил 66 лет (57–76), 49% – женщины, 82% – пациенты с солидными опухолями. При этом 48% пациентов находились в ремиссии/без признаков болезни, еще у 34% был достигнут контроль онкологического заболевания в процессе лечения, только у 12% отмечалось прогрессирование в момент инфицирования. У 50% пациентов течение вирусной инфекции потребовало госпитализации, еще 14% были переведены в отделения интенсивной терапии, 13% пациентов погибли от разных причин в течение 30 дней с момента диагностирования инфекции. К факторам, ассоциированным с риском смерти, исследователи отнесли пожилой возраст (ОШ 1,84 на каждые 10 лет, 95% ДИ 1,53–2,21), мужской пол (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,07–2,48), курение (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,03–2,47), функциональный статус ECOG 2 (ОШ 3,89, 95% ДИ 2,11–7,18), прогрессирование онкологического заболевания (ОШ 5,2, 95% ДИ 2,77–9,77), проведение терапии гидроксихлорохином и азитромицином (ОШ 2,93, 95% ДИ 1,79–4,79). При этом смертность была выше на северо-востоке США в сравнении со Средним Западом США и Канадой [16]. Отметим, что факт проведения предшествующей терапии не представлен в ряду факторов, увеличивающих риск смерти, не представлено и сравнение с популяцией пациентов с инфекцией, но без онкологического заболевания. В связи с этим интересны результаты работы из клиники Нью-Йорка, в которой исследователи отобрали 334 (4%) пациента с онкологическими заболеваниями из 5 688 больных с инфекцией COVID-19. Без стратификации по возрасту: онкологических больных чаще приходилось переводить на ИВЛ (ОР 1,89), но смертность в сравниваемых группах не различалась. При стратификации по возрасту: риск интубирования увеличивался только в группе пациентов от 66 до 80 лет, а пациенты моложе 50 лет чаще умирали. Однако смертность в группе старше 50 лет была ниже в сравнении с пациентами аналогичного возраста без онкологического заболевания [17].

Анализ представленных работ показывает, что если в странах и клиниках организованы противоэпидемические мероприятия на должном уровне, то это не должно отражаться на предоставлении противоопухолевого лечения онкологическим пациентам, особенно в странах, где данная помощь оказывается не в многопрофильных клиниках, а в специализированных стационарах. При этом введение крайне ограничительных мероприятий в отношении онкологических заболеваний может привести к значимым потерям на популяционном уровне за счет отсрочки в постановке диагноза и, соответственно, увеличения стадии болезни, снижения распространения скрининговых процедур по выявлению онкологических и предраковых заболеваний, применения нестандартных и малоэффективных подходов в лечении, снижения набора или приостановки проведения клинических исследований в онкологии, не говоря уже о временном прекращении работы исследовательских лабораторий [18]. И это уже начинает происходить. Так, по результатам наблюдательного исследования в Нидерландах значимо – на 26% – снизилось число постановок диагнозов онкологических заболеваний, исключая опухоли кожи, для которых данный показатель снизился на 60% [19].

Таким образом, соблюдая противоэпидемические мероприятия, не допуская пересечения потоков пациентов с онкологическими заболеваниями и с COVID-19, возможно проводить противоопухолевое лечение в полном объеме. А от нас, как клиницистов, требуется предложить такие варианты лечения, которые уменьшат число визитов пациента в клинику, снизив тем самым риск инфицирования, без отрицательного влияния на эффективность терапии. Рассмотрим, что можно применить в клинике у больных раком толстой кишки.

## РАННИЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

Местнораспространенный рак прямой кишки в некоторых случаях требует проведения предоперационной (химио-)лучевой терапии. При этом лучевая терапия обладает рядом преимуществ в условиях эпидемической вспышки. Отделения лучевой терапии не требуют применения респираторов, специализированной одежды и палат интенсивной терапии, т. е. могут оставаться доступными даже в условиях дефицита коечного фонда. В некоторых случаях лучевая терапия может использоваться в качестве альтернативы хирургии. Накоплен большой опыт в конвертации многих стандартных графиков фракционирования на более короткие, гипофракционные, которые включают меньше посещений центра лучевой терапии, тем самым снижая риски инфицирования для пациента. В отличие от химиотерапии, большинство схем лучевой терапии не вызывают тяжелой иммуносупрессии, особенно при гипофракционировании [20].

Для лечения местнораспространенного рака прямой кишки в нашей стране часто применяется длинный курс химиолучевой терапии (ХЛТ). В то же время сегодня есть возможность альтернативного подхода – применять короткий курс лучевой терапии: 5 фракций по 5 Гр с аналогичными пролонгированному классическому курсу ХЛТ показателями переносимости, локального контроля и выживаемости [21–24]. Однако в рекомендациях применение данного гипофракционного подхода, учитывая критерии включения в большинство исследований и мнение лучевых терапевтов, не распространялось на опухоли с Т4 или с вовлечением мезоректальной фасции. В то же время появилась информация о необходимости ожидания сроков реализации ХЛТ – 6–8 недель. Данная рекомендация по срокам ожидания реализации эффекта ХЛТ основана на результатах исследования Lyon R90-01, в котором авторы выявили значимое уменьшение опухоли в размерах при длительном интервале (6–8 недель) в сравнении с группой с коротким интервалом времени до операции (2 недели): 71,7% против 53,1%, p = 0,007 [25]. Более того, по результатам более современного исследования C.P. Probst et al., хоть и ретроспективного, на выборке в 17 255 больных показано, что частота полных патоморфологических эффектов была значимо выше при интервале между двумя методами лечения более 8 недель в сравнении с интервалом в 6 недель – 13,2% против 8,7%, p < 0,001 [26]. Аналогичные находки описаны и в отношении короткого курса предоперационной лучевой терапии (5 х 5 Гр) [27]. Выявленные закономерности особенно актуальны в контексте возможности наблюдения за пациентами, у которых достигнут полный клинический эффект. С целью достижения полного клинического эффекта во многих клиниках стали ожидать реализации эффекта ХЛТ и 3, и 4 месяца [28]. Однако C.P. Probst et al. уже показали, что после 11 недель ожидания частота достижения полного патоморфологического эффекта выходит на плато приблизительно в 11%. Более того, увеличение интервала более 7 недель не приводит к значимому увеличению частоты органосохраняющих операций (92,4% против 89,9%, p = 0,078), это также не влияло на безрецидивную и общую выживаемость [29]. Аналогичные данные были получены и в проспективном рандомизированном исследовании GRECCAR-6: удлинение интервала с 7 до 11 недель между окончанием ХЛТ и хирургическим этапом не приводит к увеличению частоты достижения ypT0N0M0, не влияет на безрецидивную и общую выживаемость, на частоту рецидивов и метастазирование, при хорошем ответе на ХЛТ удлинение интервала не дает никаких преимуществ. При отсутствии стратегии по отказу от хирургии операцию можно выполнять в сроки 7–8 недель с момента завершения ХЛТ [30]. Тем не менее можно безопасно для пациента заполнить данный интервал времени несколькими курсами химиотерапии. Это, как надеялись исследователи, может привести как к увеличению частоты достижения полных патоморфозов, так и к увеличению продолжительности жизни, поскольку все курсы адъювантной (послеоперационной) химиотерапии можно провести предоперационно [31]. Кроме этого, вероятно, химиотерапия расширит возможности применения короткого курса лучевой терапии и при опухолях Т4.

Но на первом этапе необходимо было определить оптимальную последовательность применения компонентов лечения: сначала химиотерапия, затем лучевая

терапия и хирургия или сначала лучевая терапия, затем химиотерапия, затем хирургия. Приведем результаты наиболее крупных рандомизированных несравнительных исследований, посвященных данному вопросу. В исследовании CAO/ARO/AIO-12 306 пациентов рандомизировали в группу 3 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX, затем пролонгированного курса ХЛТ и хирургии и группу ХЛТ, затем 3 курсов FOLFOX, затем хирургии. В качестве критерия эффективности было принято контрольное значение частоты полных патоморфозов на уровне 25%. Исследователи показали, что именно вариант, когда химиотерапия назначается после ХЛТ определяет достижение данного показателя, тогда как в обратной последовательности частота полных патоморфозов составила 17%. При этом и частота нежелательных явлений 3–4-й степени, связанных с ХЛТ, была на 10% ниже [32]. В исследовании OPRA также сравнили различные последовательности ЛТ и химиотерапии, в 1-й группе – группе консолидации – проводили пролонгированный курс ХЛТ, затем 16–18 недель лечения режимом FOLFOX или XELOX, затем хирургическое лечение; во 2-й группе – группе индукции – химиотерапия в таком же объеме предшествовала ХЛТ. Всего было рандомизировано 307 пациентов. Выиграла бы та последовательность, которая достигла показателей 3-летней выживаемости без признаков болезни в 85%. Предварительный анализ результатов исследования продемонстрировал, что обе последовательности показали одинаковую 3-летнюю выживаемость без признаков болезни: 77% против 78% соответственно. Однако если проводить консолидирующую химиотерапию после ХЛТ, то это значимо увеличивает число органосохраняющих операций: 58% против 43%, p = 0,01 [33]. То есть по тем или иным параметрам эффективности оптимально сначала проводить лучевое воздействие, а затем уже химиотерапию. Отвечая на второй вопрос, можно ли ХЛТ заменить коротким курсом ЛТ и консолидирующей химиотерапией, приведем результаты 2 рандомизированных исследований. В исследовании POLISH II включались пациенты с местнораспространенным раком прямой кишки T3 (фиксированные опухоли) и T4 (нерезектабельные опухоли). Всего было рандомизировано 515 больных или на пролонгированный курс ХЛТ (в качестве радиомодификатора применялся режим FOLFOX в редуцированных дозах), или на короткий курс ЛТ (5 х 5 Гр) с последующими 3 курсами консолидирующей химиотерапии по схеме FOLFOX. Необходимо было увеличить частоту выполнений R0-резекций с 75 до 85%. Авторы отметили меньшую частоту токсических реакций при применении короткого курса ЛТ (75% против 83%, p = 0,006) и тенденцию к большей частоте выполнения R0-резекций (77% против 71%, p = 0,07), а также к достижению полного патоморфоза (16% против 12%, p = 0,17) [34]. В 2019 г. опубликовали результаты выживаемости пациентов в данном исследовании при наблюдении в течение 9 лет. Не отмечено различий в показателях выживаемости без признаков болезни (ОР 0,95, 95% ДИ 0,75–1,19, p = 0,65) и общей выживаемости (ОР 0,9, 95% ДИ 0,7–1,15, p = 0,38), так же как и в частоте поздних постлучевых осложнений 3–4-й степени (11% в группе короткого курса ЛТ против 9% при применении пролонгированного курса) [35]. И хотя исследование формально негативное, авторам не удалось доказать, что короткий курс ЛТ при местнораспространенных опухолях прямой кишки с дополнительными курсами химиотерапии значимо увеличивает частоту R0-резекций, но это было первое исследование, которое показало, что данный подход не менее эффективен, чем пролонгированный курс ХЛТ, даже при крайне распространенных опухолях, что потребовало проведения дополнительных исследований. В 2020 г. на конференции ASCO были представлены результаты другого проспективного рандомизированного исследования – RAPIDO. В исследование были включены 920 пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки с высоким риском прогрессирования (вовлечение мезоректальной фасции, cT4a/b, N2, инвазия экстрамуральных сосудов, увеличение латеральных лимфоузлов, трактуемых как метастатически измененные), которые были рандомизированы на группу классической ХЛТ с последующей хирургией и адъювантной химиотерапией (6 курсами по схеме XELOX или 9 курсов – FOLFOX) и группу короткого курса ЛТ с последующим аналогичным объемом химиотерапии и хирургией. Авторы хотели показать, что короткий курс ЛТ с консолидирующей химиотерапией уменьшит показатель 3-летней вероятности достижения неудачи лечения (отдаленные метастазы, локорегионарный рецидив, вторая опухоль толстой кишки, смерть, связанная с лечением) с 30 до 22,5%. Исследователи показали, что даже при распространенной опухоли прямой кишки (T4, N2, EMVI+, CRM+) проведение ЛТ 5 х 5 Гр с последующей консолидирующей ХТ (XELOX или FOLFOX) значимо улучшает данный критерий до 23,7% против 30,4% в контрольной группе (ОР 0,75, 95% ДИ 0,6–0,96, p = 0,019). Это произошло в первую очередь в связи с уменьшением числа развития отдаленных метастазов (ОР 0,69, 95% ДИ 0,54–0,9, p = 0,005). Кроме этого, в экспериментальной группе увеличилась и частота полных патоморфозов до 28,4% против 14,3% (p < 0,001). При этом 3-летний риск развития локорегионарных рецидивов статистически увеличился незначимо – с 6 до 8% (ОР 1,45, 95% ДИ 0,93–2,26, p = 0,06), а показатели 3-летней общей выживаемости не различались: 88,8% против 89,1% соответственно (ОР 0,92, 95% ДИ 0,67–1,25, p = 0,59) [36]. Таким образом, в условиях риска инфекции COVID-19 с целью уменьшения нагрузки на хирургию и отделения интенсивной терапии, уменьшения частоты визитов в клинику, самое время имплементировать в клиническую практику применение короткого курса лучевой терапии в самостоятельном варианте или с консолидирующей химиотерапией при распространенных опухолях, что не только не ухудшит отдаленные результаты лечения, но в некоторых клинических ситуациях будет даже более эффективным, в том числе и в контексте достижения полного клинического эффекта с отказом от операции [37]. В случае невозможности проведения лучевой терапии (болезнь медперсонала, невозможность в условиях ограничительных мероприятий со стороны государ-

ства починить аппараты лучевой терапии) пациентам с местнораспространенным раком можно проводить просто химиотерапию, это определяет не такой высокий процент морфологических ответов, но обеспечивает аналогичные пролонгированному курсу ХЛТ показатели выживаемости [38].

В условиях недоступности хирургической помощи для больных раком ободочной кишки операбельных стадий также можно безопасно реализовать проведение предоперационной химиотерапии. Так, в проспективном рандомизированном исследовании FOxTROT проведение 6 недель предоперационной химиотерапии по схеме FOLFOX при операбельном раке ободочной кишки приводило к снижению стадии болезни, уменьшению частоты выполнения R1-2-резекций, не влияло на частоту послеоперационных осложнений (тенденция к более низкой частоте несостоятельностей), снижало риск 2-летней безрецидивной выживаемости на 23% (p = 0,11). При нарушениях системы репарации неспаренных оснований (высокая степень микросателлитной нестабильности – MSI-H) только у 5% отмечен патоморфологический эффект [39]. Исключив из анализа пациентов с MSI-H, авторы получили значимое уменьшение риска развития рецидива при проведении предоперационной химиотерапии (ОР 0,72, 05% ДИ 0,52–1,0, p = 0,05) [40].

Ограничительные мероприятия, требующие уменьшения числа визитов пациентов в клинику, предоставляют наилучшую возможность шире применять в практике проведение всего 3 месяцев адъювантной химиотерапии в лечении больных раком ободочной кишки. Еще в 2017-м исследователи программы IDEA доказали возможность уменьшения числа курсов адъювантной химиотерапии при III стадии рака ободочной кишки в группе благоприятного прогноза (T1-3N1M0) до 4 курсов XELOX, без компрометации показателей 3-летней выживаемости без признаков болезни, но при значимом уменьшении частоты нежелательных явлений [41]. В 2020 г. были доложены данные по общей выживаемости с медианой наблюдения 6 лет (62–82 месяца). При этом авторы заложили статистическую гипотезу по достижению не меньшей эффективности 3 месяцев терапии, чем 6 месяцев с верхней границей 95% ДИ для отношения риска смерти 1,11 с вероятностью ошибки I рода < 0,025. Пятилетняя общая выживаемость в группе 3 месяцев терапии составила 82,4% против 82,8% в группе 6 месяцев (ОР 1,02, 95% ДИ 0,95–1,11, p = 0,058), т. е. с выигрышем в абсолютных цифрах Δ -0,4%. Пятилетняя выживаемость без признаков болезни составила 69,1% против 70,8% соответственно (ОР 1,08, 95% ДИ 1,01–1,15, p = 0,22). Однако, как и в первом анализе 2017 г., при разделении пациентов в зависимости от стадии и примененного химиотерапевтического режима, назначение 3 месяцев терапии по схеме XELOX в группе благоприятного прогноза (pT1-3N1M0) определило достижение не меньшей эффективности в отношении общей выживаемости (ОР 0,85, 95% ДИ 0,69–1,04, Δ +2,3%), да и режим FOLFOX в течение 3 месяцев в этой подгруппе также не ухудшал показатели общей выживаемости (ОР 1,02, 95% ДИ 0,87–1,09, Δ -0,3%). В группе же неблагоприятного прогноза (pT4N1M0 или T1-4N2M0) 3 месяца FOLFOX лучше не рассматривать в качестве лечебной опции (ОР 1,12, 95% ДИ 0,98–1,27, Δ -2,8%), а вот при применении режима XELOX в течение 3 месяцев можно иметь в виду в случае неблагоприятной переносимости лечения (ОР 1,03, 95% ДИ 0,89–1,2, Δ -1%) [42].

В 2019 г. объединение данных 4 исследований (HORG, ACHIEVE2, SCOT, TOSCA) в рамках проекта IDEA позволило включить в анализ 3 273 пациента со II стадией и факторами риска (T4, количество изученных лимфоузлов менее 10–12, операция на фоне непроходимости или перфорации, периневральная, венозная или лимфоваскулярная инвазия, низкая степень дифференцировки): 619 больным проведена терапия 3 месяца FOLFOX; 1 020 – 3 месяца XELOX; 635 – 6 месяцев FOLFOX; 999 – 6 месяцев XELOX. В группе 3 месяцев терапии частота развития нежелательных явлений 3–5-й степени составила 26%, а в группе 6 месяцев – 40%. На всей группе пациентов не показана не меньшая эффективность 3 месяцев терапии, чем 6 месяцев терапии комбинацией оксалиплатина и фторпиримидинов: ОР 1,17, 95% ДИ 1,05–1,31 (должно быть не более 1,2), p (для неменьшей эффективности) = 0,3851 (5-летняя выживаемость без признаков болезни составила 80,7% против 83,9% соответственно). Однако отмечено, что среди пациентов, которым проводилось лечение по схеме XELOX, 3 месяца терапии были не менее эффективным подходом, чем 6 месяцев лечения: 5-летняя выживаемость без признаков болезни составила 81,7% против 82% соответственно. В группе же пациентов, которым проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX, данный показатель составил 79,2% против 86,5% соответственно [43]. Таким образом, при II стадии с факторами риска возможно назначить не только фторпиримидины в течение 6 месяцев, но и 4 курса по схеме XELOX. Но даже в этой группе пациентов возможно в некоторых ситуациях вообще отказаться от проведения адъювантной химиотерапии. И именно в настоящее время для всех пациентов с осложненной II стадией можно внедрить в практику определение микросателлитной нестабильности. При pT3N0M0-стадии с факторами риска при наличии MSI-H прогноз болезни благоприятный, а эффективность адъювантной химиотерапии минимальна. При этом именно при II стадии данный показатель встречается у каждого 5-го пациента [44].

Следует коснуться и опасности отсрочки начала адъювантного лечения. В метаанализе 9 исследований, включивших в совокупности 14 357 пациентов, выявлено, что с увеличением интервала времени от операции положительный эффект адъювантной химиотерапии уменьшается на 12–14% (риск смерти) за каждые 4 недели. При начале химиотерапии после 16 недель выигрыша от назначения адъювантной химиотерапии не наблюдается [45]. Последний метаанализ, посвященный срокам начала адъювантного лечения при опухолях ЖКТ, показал, что начало химиотерапии на сроках более 8 недель с момента хирургического лечения имело негативное влияние на показатели выживаемости при раке толстой кишки и раке желудка [46].

## МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

В условиях риска заражения COVID-19 актуальным является следующий вопрос: если пациент инфицировался в процессе системного лечения, могут ли противоопухолевые препараты оказывать негативное влияние на переносимость или эффективность противовирусной терапии? Если не касаться хлорохинов, эффективность которых оспаривается, а рассмотреть классические ретровирусные препараты, то надо отметить, что значимых взаимодействий между противоопухолевыми препаратами и данным классом противовирусных агентов не отмечено, хотя потенциально ингибиторы протеаз могут увеличивать токсичность иринотекана. Если же говорить о применении тоцилизумаба как препарата для купирования цитокинового шторма, то он, как индуктор CYP3A4, снижает эффективность регорафениба, с другой стороны, ингибирует развитие резистентности к фторурацилу. Анакинра – антагонист рецептора IL-1 – может повышать иммуносупрессивное действие фторурацила [47, 48]. Тем не менее взаимодействие, если даже оно и имеется, становится неактуальным, т. к. при появлении у пациента клиники вирусной инфекции рекомендуется остановить любое противоопухолевое лечение.

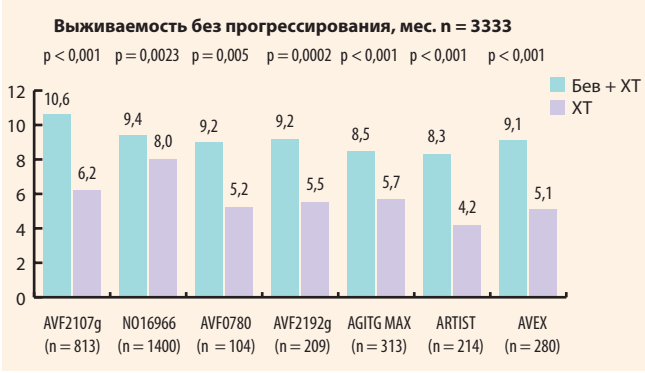
С целью уменьшения нагрузки на хирургические отделения и отделения интенсивной терапии можно при бессимптомной опухоли толстой кишки и синхронных нерезектабельных метастазах первичную опухоль не удалять. Доказательством этому служат результаты первого проспективного рандомизированного исследования, представленные в 2020 г. Исследователи планировали рандомизировать 280 пациентов (статистическая гипотеза была пересчитана в связи с медленным набором) с бессимптомной первичной опухолью с T1-4, наличием неоперабельных метастазов 1–3 зон, возрастом 20–74 года, отсутствием метастазов в костях и головном мозге, отсутствием асцита, отсутствием лучевой и химиотерапии в анамнезе. То есть отобрали наиболее сохранную популяцию больных для демонстрации эффективности комбинированного подхода. При этом всем пациентам проводилась одинаковая химиотерапия по схеме FOLFOX/XELOX с бевацизумабом. При медиане наблюдения 22 месяца в группе с удалением первичной опухоли медиана продолжительности жизни составила 25,9 месяца против 26,7 месяца в группе только системного лечения (ОР 1,1, 95% ДИ 0,76–1,59, p = 0,69). Не различалась и медиана выживаемости без прогрессирования: 10,4 против 12,1 месяца соответственно (ОР 1,08, 95% ДИ 0,77–1,5). Удаление первичной опухоли было ассоциировано со значимым увеличением частоты нежелательных явлений 3–4-й степени – 49% против 36% соответственно. Ни в одном из поданализов не удалось выявить преимущества от удаления первичной опухоли. У 13 пациентов потребовалось выполнение хирургических манипуляций при осложнении течения первичной опухоли в процессе химиотерапии [49].

Выбор тактики и системной терапии при метастатическом раке толстой кишки не поменялся и в условиях эпидемической вспышки вирусной инфекции. Если функциональный статус пациента низкий (ECOG ближе к 4), то рекомендуется проведение симптоматической терапии. При сниженном функциональном статусе — но если химиотерапевт понимает, что пациент способен перенести системное лечение — можно рекомендовать комбинацию капецитабина или инфузионного режима фторурацила (De Gramont) с бевацизумабом, при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF – антиEGFR-моноклональные антитела. При хорошем функциональном статусе следует определиться с целью терапии. Если мы имеем дело с операбельными метастазами рака толстой кишки, то оптимальным подходом видится удаление метастазов на первом этапе с последующим назначением адъювантной химиотерапии. При этом проведение периоперационной химиотерапии в случае легкоудаляемых очагов увеличивает выживаемость без признаков болезни, но не общую выживаемость (ОР 0,88, 95% ДИ 0,68–1,14, p = 0,34) [50]. Периоперационную химиотерапию лучше оставить для резектабельных метастазов с факторами риска. При этом с целью уменьшения числа визитов и длительности пребывания в клинике возможно применение комбинации оксалиплатина с капецитабином, а не режима FOLFOX. Добавление антиEGFR-антител в этой популяции больных к химиотерапии может ухудшить показатели общей выживаемости (ОР 1,45, 95% ДИ 1,02–2,05, p = 0,036) [51]. Сравнение предоперационного назначения режима XELOX с бевацизумабом до или после резекции метастазов рака толстой кишки также не выявило преимуществ предоперационной химиотерапии с таргетным агентом ни в отношении выживаемости без прогрессирования, ни в отношении общей выживаемости [52].

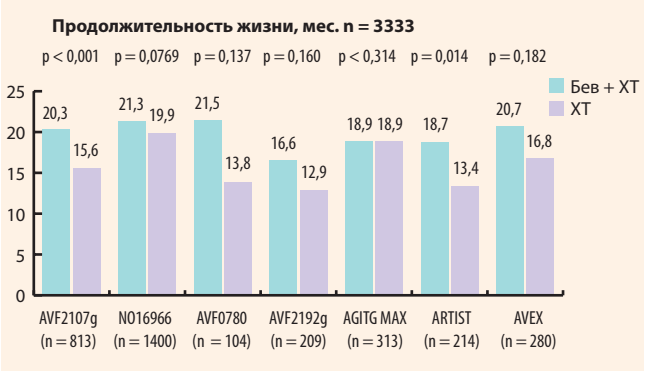
В случае наличия неоперабельных метастазов, т. е. когда мы нацелены на достижение контроля болезни, в выборе системной терапии следует ориентироваться на мутационный статус опухоли и ее локализацию. Так, при отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF и при локализации опухоли в левых отделах предпочтение отдается комбинации химиотерапии с антиEGFR-антителами, при правосторонней локализации – комбинациям с бевацизумабом. Именно такое разграничение позволяет добиться максимальных показателей общей выживаемости [53]. Однако следует помнить, что антиEGFR-антитела эффективны только в комбинации с режимами FOLFOX или FOLFIRI. При сочетании данного класса таргетных препаратов с режимами химиотерапии на основе пероральных фторпиримидинов или струйным введением фторурацила никакого эффекта в выживаемости не отмечается [54, 55]. Более того, глубина ответа опухоли выше при сочетании данных антител с режимом FOLFOX, а не XELOX [56].

С другой стороны, если необходимо назначить цетуксимаб, учитывая приверженность к урежению визитов пациента в клинику, можно перейти на двухнедельные введения в дозе 500 мг/м$^2$. Данный вариант введения фармакокинетически эквивалентен классическому еженедельному введению [57]. Кроме этого, ретроспективное сравнение показателей общей выживаемости 951 пациента с двухнедельным режимом и 1 779 больных с еженедельными введениями не выявило различий [58].

● ***Рисунок 1.*** Выживаемость без прогрессирования в исследованиях с бевацизумабом при метастатическом раке толстой кишки
● ***Figure 1.*** Survival rate without progression in studies with bevacizumab in metastatic colorectal cancer




● ***Рисунок 2.*** Общая выживаемость в исследованиях с бевацизумабом при метастатическом раке толстой кишки
● ***Figure 2.*** Overall survival rate in studies with bevacizumab in metastatic colorectal cancer




Применение же бевацизумаба не ограничивается характером режима химиотерапии. Его добавление увеличивает показатели выживаемости практически всегда *(рис. 1, 2)*. Кроме этого, его можно применять и 1 раз в 3 недели в дозе 7,5 мг/кг в сочетании с режимом XELOX или XELIRI, что становится особенно актуальным в неблагоприятной эпидемической обстановке.

Если мы воспринимаем иммуносупрессивное состояние как фактор высокого риска тяжелого течения вирусной инфекции, то в связи с этим следует рассмотреть опции уменьшения гематологической токсичности применяемых схем химиотерапии. Самый простой вариант – это редукция доз. В 2020-м были представлены результаты ретроспективного сравнительного исследования по применению в первой линии классического режима mFOLFOX6 и его модифицированного варианта – без лейковорина и болюса фторурацила. Сравнительный анализ лечения 133 пациентов показал, что редуцированный вариант режима не уступает mFOLFOX6 ни в отношении медианы выживаемости без прогрессирования (6,64 против 8,12 месяца соответственно, p = 0,787), ни общей выживаемости (21,6 против 29,36, p = 0,395), ни частоты контроля болезни (52,7% против 47,3%, p = 0,44), но при этом практически в 2 раза снизилась частота нейтропении 3–4-й степени (13% против 20%) [59]. Однако это ретроспективный анализ, и полученные данные говорят лишь о том, что у ослабленных пациентов можно спокойно редуцировать дозы химиопрепаратов даже в первой линии лечения. Для большинства же больных можно применять гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (ГКСФ). Однако в случае их применения, учитывая особенности финансирования данной терапевтической опции системой ОМС, необходимо организовать как минимум 5 дополнительных визитов в дневной стационар, что повысит риски инфицирования пациентов в дороге. Поэтому перспективным видится применение пегилированных форм ГКСФ, где достаточно однократного введения препарата за курс. В настоящее время на территории РФ зарегистрированы 3 пролонгированные формы филграстима, успешно доказавшие свою эффективность: эмпэгфилграстим («Биокад»), пэгфилграстим («Амджен»), липэгфилграстим («Тева»). При этом для больных метастатическим раком толстой кишки было проведено отдельное рандомизированное исследование III фазы по сравнению эффективности пегилированного филграстима и плацебо при применении режимов FOLFOX/FOLFIRI с бевацизумабом. Рандомизировав 845 пациентов, авторы исследования показали, что применение пэгфилграстима значимо уменьшило число случаев фебрильной нейтропении 3–4-й степени в первые 4 курса лечения (2,4% против 5,7% в группе плацебо, ОШ 0,41, p = 0,014) без негативного влияния на частоту объективных эффектов (ОШ 1,15, p = 0,33) и общую выживаемость (ОР 0,94, p = 0,44) [60]. Применение пегилированной формы филграстима видится более актуальным при назначении более гематологически токсичного режима FOLFIRINOX, который остается вариантом выбора при потенциально операбельных метастазах рака толстой кишки, т. к. его назначение ассоциировано с увеличением частоты объективных эффектов, значимой глубиной ответов опухоли и частотой выполнения R0-резекций органов с метастазами [61]. Тем более что в неблагоприятной эпидемической ситуации границы для назначения ГКСФ с целью первичной профилактики фебрильной нейтропении были сдвинуты, и теперь, даже если режим вызывает развитие фебрильных нейтропений у 10–20% больных, их нужно назначать даже без отсутствия факторов риска [62]. Однако при назначении режима FOLFOXIRI следует помнить, что его применение у пациентов старше 70 лет в 84% случаев было ассоциировано с развитием токсичности 3–4-й степени [63]. Поэтому в настоящих условиях лучше воздержаться от назначения интенсивных схем у пациентов старшей возрастной группы.

Во второй линии терапии метастатического рака толстой кишки в условиях повышенного риска инфицирования COVID-19 можно стремиться также переходить на режимы химиотерапии с капецитабином, например на схему XELIRI. Интересно, что первое рандомизированное проспективное исследование по сравнению эффективности XELIRI и FOLFIRI с бевацизумабом показало большую токсичность, особенно в отношении диареи, и меньшую эффективность комбинации иринотекана и капеци-

табина. Причина таких результатов крылась в применяемых дозах – иринотекан 240 мг/м$^2$ 1 день, капецитабин 2000 мг/м$^2$/сут 1–14-й дни [64]. Во втором проспективном исследовании III фазы во второй линии терапии уже применялись дозы иринотекана 200 мг/м$^2$ 1 день, капецитабина 1600 мг/м$^2$/сут 1–14-й дни 1 раз в 3 недели в комбинации с бевацизумабом, что позволило получить тенденцию к улучшению общей выживаемости пациентов в сравнении с режимом FOLFIRI с бевацизумабом (ОР 0,85, 95% ДИ 0,71–1,02) [65]. Более того, последовательность назначения XELOX в первой линии, XELIRI – во второй линии демонстрирует аналогичные показатели общей выживаемости последовательности FOLFOX-FOLFIRI (p = 0,99) [66].

С целью уменьшения токсичности лечения при применении содержащих иринотекан схем во второй линии также можно рассматривать редукции доз препаратов. При этом до настоящего времени у нас не было данных о том, насколько режим FOLFIRI эффективнее монотерапии иринотеканом во второй линии. Только в 2020 г. исследователи из Китая представили результаты такой работы. Пациенты (n = 179) при прогрессировании на оксалиплатин-содержащей химиотерапии первой линии +/- таргетном препарате были рандомизированы на группу FOLFIRI и группу монотерапии иринотеканом в дозе 180 мг/м$^2$ 1 раз в 2 недели. Частота ответов не различалась между сравниваемыми группами (5,68% против 5,95% соответственно), так же как и частота контроля болезни (61,36% против 54,76%). Однако редукция дозы препаратов в связи с токсичностью была ниже в группе монотерапии иринотеканом: 7,17% против 13,64%. Данных по выживаемости пока не представлено [67].

Следует уделить внимание и отдельным генетическим вариантам рака толстой кишки. Так, при BRAF-мутированном метастатическом раке толстой кишки по-прежнему стандартом первой линии лечения является применение режима FOLFOXIRI с бевацизумабом. Однако все больше данных о том, что можно применять и обычные двойные комбинации с бевацизумабом [68]. Во второй линии предпочтение следует отдать схемам на основе таргетной терапии без цитотоксических агентов с включением BRAF-ингибитора, антиEGFR-антитела +/- MEK-ингибитора [69].

Для больных с метастатическим раком толстой кишки и высоким уровнем микросателлитной нестабильности стандартом становится применение иммунотерапии уже в первой линии лечения, без химиотерапии. Так, в исследовании по сравнению пембролизумаба и любого варианта химиотерапии (FOLFOX/FOLFIRI) с таргетным препаратом по выбору исследователя антиPD-1-антитело в монорежиме превосходило стандартное лечение в отношении как частоты объективных эффектов (43,8% против 33,1%), так и выживаемости без прогрессирования (ОР 0,6, 95% ДИ 0,45–0,8, p = 0,0002). При этом частота нежелательных явлений 3–4-й степени была в 3 раза ниже: 22% против 66% в группе химиотерапии [70]. В случае если речь идет о выборе 2-й и последующих линий терапии при опухолях с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, можно рассмотреть назначение антиPD-1-антител не только в стандартных дозах, но и в режимах введений 1 раз в 6 недель для пембролизумаба (400 мг) или 1 раз в 4 недели – для ниволумаба (480 мг) [71, 72].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассмотрев отдельные аспекты лечения больных раком толстой кишки в условиях эпидемии коронавирусной инфекции, мы сформулировали постулаты, аналогичные основным рекомендациям Миланского национального института рака:

- При местнораспространенном раке прямой кишки применять короткий курс ЛТ во всех случаях.
- При ранних стадиях, когда требуется назначение фторпиримидинов или комбинации с оксалиплатином, лучше выбирать капецитабин или XELOX.
- При благоприятном прогнозе III стадии – 4 курса XELOX.
- При метастатической болезни при отсутствии мутаций в генах RAS, BRAF, отсутствии гиперэкспрессии Her-2/neu, левосторонней локализации первичной опухоли – антиEGFR 1 раз в 2 недели с FOLFOX/FOLFIRI.
- При правосторонней локализации, мутациях в генах RAS – XELOX или XELIRI с бевацизумабом.
- При BRAF-мутации – FOLFOXIRI с поддержкой ГКСФ (например, с пегилированной формой).
- Не назначать FOLFOXIRI лицам старше 70 лет [73].

Поступила / Received 29.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2020
Принята в печать / Accepted 22.06.2020

**Список литературы / References**

1. Zheng R.S., Sun K.X., Zhang S.W., Zeng H.M., Zou X.N., Chen R. et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2019;41:19–28. (In Chinese) doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
2. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
3. Kamboj M., Sepkowitz K.A. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(6):589–597. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70069-5.
4. Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020;e200980. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.
5. Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31(7):894–901. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
6. Ma J., Yin J., Qian Y., Wu Y. Clinical characteristics and prognosis in cancer patients with COVID-19: A single center's retrospective study. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30214-0. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.006.
7. Lou E., Beg S., Bergsland E., Eng C., Khorana A., Kopetz S. et al. Modifying practices in GI oncology in the face of COVID-19: recommendations from expert oncologists on minimizing patient risk. *JCO Oncol Pract*. 2020;OP2000239. doi: 10.1200/OP.20.00239
8. Marshall J.L., Yarden R.I., Weinberg B.A. Colorectal cancer care in the age of coronavirus: strategies to reduce risk and maintain benefit. *Colorectal Cancer*. 2020;0(0):10.2217/crc-2020-0010. doi: 10.2217/crc-2020-0010.
9. Omarini C., Maur M., Luppi G., Narni F., Luppi M., Dominic M. et al. Cancer treatment during COVID-19 pandemic: do not postpone, do it! *Eur J Cancer*. 2020;133:29–32. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.034.
10. Garassino M.C. *TERAVOLT (Thoracic cancERs international coVid 19 cOLlaboraTion): First results of a global collaboration to address the impact of*

*COVID-19 in patients with thoracic malignancies*. AACR 2020. Available at: https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/9045/presentation/10927.
11. Horn L., Whisenant J.G., Torri V., Huang L.C., Trama A., Paz-Ares L.G. et al. Thoracic cancers international COVID-19 collaboration (TERAVOLT): impact of type of cancer therapy and COVID therapy on survival. *J Clin Oncol* 2020;38(18):LBA111. doi: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA111.
12. Dai M., Liu D., Liu M., Zhou F., Li G., Chen Z. et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783–791. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
13. Barlesi F., Foulon S., Bayle A. *Outcome of cancer patients infected with COVID-19, including toxicity of cancer treatments.* Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Virtual Annual Meeting I; April 27–28, 2020. Plenary session.
14. Ascierto P.A. *Experience in using oncology drugs in patients with COVID*. Presented at: American Association for Cancer Research (AACR) Virtual Annual Meeting I; April 27–28, 2020. Plenary session.
15. Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T., Turnbull C.D. UK Coronavirus Cancer Monitoring Project Team, Kerr R., Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1919–1926. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9
16. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., Shyr Y., Rubinstein S.M., Rivera D.R. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395:1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
17. Miyashita H., Mikami T., Chopra N., Yamada T., Chernyavsky S., Rizk D., Cruz C. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol*. 2020;S0923-7534(20)39303-0. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.006.
18. Sharpless N.E. *Ensuring cancer research progress during a global pandemic*. 2020 ASCO Virtual Scientific Program. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/record/191996/video.
19. Dinmohamed A.G., Visser O., Verhoeven R.H.A., Louwman M.W.J., van Nederveen F.H., Willems S.M. et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):750–751. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30265-5.
20. Nagar H., Formenti S.C. Cancer and COVID-19 – potentially deleterious effects of delaying radiotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(6):332–334. doi: 10.1038/s41571-020-0375-1.
21. Folkesson J., Birgisson H., Pahlman L., Cedermark B., Glimelius B., Gunnarsson U. Swedish rectal cancer trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *Clin Oncol*. 2005;23(24):5644–5650. doi: 10.1200/JCO.2005.08.144.
22. van Gijn W., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D., Kranenbarg E.M.K., Putter H., Wiggers T. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575–582. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.
23. Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A., Michalski W., Bebenek M., Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93:1215–1223. doi: 10.1002/bjs.5506.
24. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J., Solomon M., Goldstein D., Joseph D. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3827–3833. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
25. Francois Y., Nemoz C.J., Baulieux J., Vignal J., Grandjean J.P., Partensky C. et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2396. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2396.
26. Probst C.P., Becerra A.Z., Aquina C.T., Tejani M.A., Wexner S.D., Garcia-Aguilar J. et al. Extended intervals after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: the key to improved tumor response and potential organ preservation. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):430–440. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.010.
27. Lee S.W., Lee J.H., Lee I.K., Oh S.T., Kim D.Y., Kim T.H. et al. The impact of surgical timing on pathologic tumor response after short course and long course preoperative chemoradiation for locally advanced rectal adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2018;50(3):1039–1050. doi: 10.4143/crt.2017.252.
28. On J., Aly E.H. "Watch and wait" in rectal cancer: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33(9):1159–1168. doi: 10.1007/s00384-018-3116-5.
29. Kwak Y.K., Kim K., Lee J.H., Kim S.H., Cho H.M., Kim D.Y. et al. Timely tumor response analysis after preoperative chemoradiotherapy and curative surgery in locally advanced rectal cancer: A multi-institutional study for optimal surgical timing in rectal cancer. *Radiother Oncol*. 2016;119(3):512–518. doi: 10.1016/j.radonc.2016.03.017.
30. Lefèvre J.H., Mineur L., Cachanado M., Denost Q., Rouanet P., de Chaisemartin C. et al. Does a longer waiting period after Neoadjuvant radio-chemotherapy improve the oncological prognosis of rectal cancer? Three years' follow-up results of the Greccar-6 randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2019;270(5):747–754. doi: 10.1097/SLA.0000000000003530.
31. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D., Marcet J.E., Cataldo P.A., Varma M.G. et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):957–966. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00004-2.
32. Fokas E., Allgäuer M., Polat B., Klautke G., Grabenbauer G.G., Fietkau R. et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3212–3222. doi: 10.1200/JCO.19.00308.
33. Garcia-Aguilar J., Patil S., Kim J.K., Yuval J.B., Thompson H., Verheij F. et al. Preliminary results of the organ preservation of rectal adenocarcinoma (OPRA) trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4008. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4008.
34. Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A., Malinowska M., Pietrzak L., Kryński J. et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):834–842. doi: 10.1093/annonc/mdw062.
35. Ciseł B., Pietrzak L., Michalski W., Wyrwicz L., Rutkowski A., Kosakowska E. et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1298–1303. doi: 10.1093/annonc/mdz186.
36. Hospers G., Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., Marijnen C., Putter H. et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4006. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4006.
37. Fernandez L.M., Figueiredo N., Beets G., Valk M.V.D., Bahadoer R., Hilling D. et al. Conditional survival of patients with rectal cancer undergoing Watch and Wait: The risk of recurrence over time. *J Clin Oncol*. 2020;38(4):30. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.30.
38. Deng Y., Chi P., Lan P., Wang L., Chen W., Cui L. et al. Neoadjuvant modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: final results of the Chinese FOWARC trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3223–3233. doi: 10.1200/JCO.18.02309.
39. Seymour M.T., Morton D. FOxTROT Collaborative Group. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):3504. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3504.
40. Seligmann J.F. FOxTROT Collaborative Group. FOxTROT: neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with or without panitumumab (Pan) for patients (pts) with locally advanced colon cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):4013. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4013.
41. Grothey A., Sobrero A.F., Shields A.F., Yoshino T., Paul J., Taie J. et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1177–1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709.
42. Sobrero A.F., Andre T., Meyerhardt J.A., Grothey A., Iveson T., Yoshino T. et al. Overall survival (OS) and long-term disease-free survival (DFS) of three versus six months of adjuvant (adj) oxaliplatin and fluoropyrimidine-based therapy for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): Final results from the IDEA (International Duration Evaluation of Adj chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 2020;38(15):4004. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4004.
43. Iveson T., Sobrero A.F., Yoshino T., Sougklakos I., Ou F.S., Meyers J.P. et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15):3501. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3501.
44. Федянин М.Ю. Адъювантная терапия больных раком толстой кишки II стадии — трудное решение для химиотерапевта. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(3s1):15–22. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-15-22.
Fedyanin M.Yu. Adjuvant therapy for patients with colon cancer with stage II – complex decision for medical oncologist. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors*. 2019;9(3s1):15–22. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-15-22.
45. Biagi J.J., Raphael M., Mackillop W., Kong W., King D., Booth C. The impact of time to adjuvant chemotherapy (AC) on survival in colorectal cancer (CRC): A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Oncology. 2011;29:(4_suppl 4):364. doi: 10.1200/jco.2011.29.4_suppl.364.
46. Petrelli F., Zaniboni A., Ghidini A., Ghidini M., Turati L., Pizzo C. et al. Timing of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal, gastric, and pancreatic cancer. A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):550. doi: 10.3390/cancers11040550.
47. Jafari A., Dadkhahfar S., Perseh S. Considerations for interactions of drugs used for the treatment of COVID-19 with anti-cancer treatments. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2020;151:102982. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102982.
48. Lorenzo G.D., Trolio R.D., Kozlakidis Z., Busto G., Ingenito C., Buonerba L. et al. COVID 19 therapies and anti-cancer drugs: A systematic review of recent literature [published online ahead of print, 2020 May 21]. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;152:102991. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102991.
49. Kanemitsu Y., Shitara K., Mizusawa J., Hamaguchi T., Shida D., Komori K. et al. A randomized phase III trial comparing primary tumor resection plus

chemotherapy with chemotherapy alone in incurable stage IV colorectal cancer: JCOG1007 study (iPACS). *J Clin Oncol*. 2020;38(4):7. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.7.
50. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., Poston G.J., Schlag P.M., Rougier P. et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1208–1215. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9.
51. Bridgewater J.A., Pugh S.A., Maishman T., Eminton Z., Mellor J., Whitehead A. et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):398–411. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3.
52. Takakura Y., Shinozaki K., Ikeda S., Egi H., Hirata Y., Shimomura M. et al. Pre- versus postoperative CAPOX plus bevacizumab (CAPOX-Bev) for resectable liver metastases from colorectal cancer (CLM): A randomized phase II/III trial (HiSCO-01). *J Clin Oncol.* 2020;38(15):4021. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4021.
53. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Modest D.P., Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017;70:87–98. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.007.
54. Maughan T.S., Adams R.A., Smith C.G., Meade A.M., Seymour M.T., Wilson R.H. et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011;377(9783):2103–2114. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
55. Guren T.K., Thomsen M., Kure E.H., Sorbye H., Glimelius B., Pfeiffer P. et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *Br J Cancer*. 2017;116(10):1271–1278. doi: 10.1038/bjc.2017.93.
56. Soda H., Maeda H., Hasegawa J., Takahashi T., Hazama S., Fukunaga M. et al. Multicenter Phase II study of FOLFOX or biweekly XELOX and Erbitux (cetuximab) as first-line therapy in patients with wild-type KRAS/BRAF metastatic colorectal cancer: The FLEET study. *BMC Cancer*. 2015;15:695. doi: 10.1186/s12885-015-1685-z.
57. Tabernero J., Ciardiello F., Rivera F., Rodriguez-Braun E., Ramos F.J., Martinelli E. et al. Cetuximab administered once every second week to patients with metastatic colorectal cancer: a two-part pharmacokinetic/pharmacodynamic phase I dose-escalation study. *Ann Oncol*. 2010;21(7):1537–1545. doi: 10.1093/annonc/mdp549.
58. Pescott C., Batech M., Boutmy E., Ronga P., Lamy F.X. Overall survival of cetuximab administered every two weeks versus weekly in real-world data of U.S. patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(4):23. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.23.
59. Basilio A., Shah A., Sommerer K., Chehab S., Bottiglieri S.M., Imanirad I. Impact of empirically eliminating 5-fluorouracil (5-FU) bolus and leucovorin (LV) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving first-line treatment with mFOLFOX6. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):4022. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4022.
60. Pinter T., Klippe Z., Cesas A., Croitoru A., Decaestecker J., Gibbs P. et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Pegfilgrastim in patients receiving first-line FOLFOX/Bevacizumab or FOLFIRI/Bevacizumab for locally advanced or metastatic colorectal cancer: final results of the Pegfilgrastim and Anti-VEGF Evaluation Study (PAVES). *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(2):103–114.e3. doi: 10.1016/j.clcc.2016.08.008.
61. Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Покатаев И.А., Трякин А.А., Сехина О.В., Чекини Д.А. и др. Применение комбинации FOLFOXiRi у больных раком толстой кишки с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени: проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы. *Тазовая хирургия и онкология*. 2019;9(4):21–31. doi: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31.
Fedyanin M.Y., Polyanskaya E.M., Pokataev I.A., Tryakin A.A., Sekhina O.V. et al. FOLFOXIRI in patients with colon cancer and isolated non-resectable liver metastases: phase II prospective non-randomized single-center study. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology*. 2019;9(4):21–31. (In Russ.) doi: 10.17650/2686-9594-2019-9-4-21-31.
62. Волкова М.И., Гладков О.А., Деньгина Н.В., Карасева В.В., Митин Т., Моисеенко В.М. и др. *Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии по оказанию онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19*. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/COVID-19.
Volkova M.I., Gladkov O.A., Dengina N.V., Karaseva V.V., Mitin T., Moiseenko V.M. et al. *Practical guidelines of the Russian Society of Clinical Oncology for cancer treatment in the COVID-19 pandemic*. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/COVID-19.
63. Marmorino F., Rossini D., Lonardi S. Impact of age and gender on the safety and efficacy of chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1969–1977. doi: 10.1093/annonc/mdz403.
64. Pectasides D., Papaxoinis G., Kalogeras K.T., Eleftheraki A.G., Xanthakis I., Makatsori T. et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer*. 2012;12:271. doi: 10.1186/1471-2407-12-271.
65. Xu R.H., Muro K., Morita S., Iwasa S., Han S.W., Wang W. et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):660–671. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30140-2.
66. Fukui T., Suzuki K., Ichida K., Takayama Y., Kakizawa N., Muto Y. et al. Sequential administration of XELOX and XELIRI is effective, feasible and well tolerated by patients with metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(6):4947–4952. doi: 10.3892/ol.2017.6100.
67. Guo W., Zhang X., Wang Y., Zhang W., Liu X., Shen W. et al. FOLFIRI versus irinotecan monodrug as second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients: An open, multicenter, prospective, randomized controlled phase III clinical study. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4038. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4038.
68. Cremolini C., Antoniotti C., Stein A., Bendell J.C., Gruenberger T., Masi G. et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus doublets/bev as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of individual patient data (IPD) from five randomized trials. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):4015. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4015.
69. Kopetz S., Grothey A., Cutsem E.V., Yaeger R., Wasan H.S., Yoshino T. et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol.* 2020;38:(15):4001. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4001.
70. Andre T., Shiu K.K., Kim T.W., Jensen B.V., Jensen L.H., Punt C.J.A. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(18):LBA4. doi: 10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA4.
71. Lala M. Abstract CT042. Presented at: *AACR Annual Meeting; April 27–28, 2020* (virtual meeting).
72. Long G.V., Tykodi S.S., Schneider J.G., Garbe C., Gravis G., Rashford M. et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*.;29(11):2208–2213. doi: 10.1093/annonc/mdy408.
73. Pietrantonio F., Morano F., Niger M., Corallo S., Antista M., Raimondi A. et al. Systemic Treatment of Patients With Gastrointestinal Cancers During the COVID-19 Outbreak: COVID-19-adapted Recommendations of the National Cancer Institute of Milan [published online ahead of print, 2020 May 23]. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;S1533-0028(20)30077-3. doi: 10.1016/j.clcc.2020.05.004.

***Информация об авторе:***

**Федянин Михаил Юрьевич,** д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; РИНЦ: SPIN: 4381-5628; e-mail: fedianinmu@mail.ru

***Information about the author:***

**Mikhail Yu. Fedyanin,** Dr. of Sci. (Med), medical oncologist in oncological department of chemotherapy #2, 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; Associate Professor of the Department of Oncology and Hematology of the Faculty of Continuing Medical Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: fedianinmu@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-226-231

Обзорная статья / Review article

Обзоры

# Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в условиях пандемии COVID-19

## Обзор опубликованных исследований, рекомендаций и мнений профессиональных сообществ

**В.В. Петкау**[1]✉,
e-mail: vpetkau@yandex.ru
**В.В. Бредер**[2]
**Е.Н. Бессонова**[1,3]
**К.К. Лактионов**[2,4]
**И.С. Стилиди**[2,4]

[1] Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
[2] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
[3] Свердловская областная клиническая больница №1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185
[4] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Резюме**

На 27 апреля 2020 г. пандемия COVID-19 поразила более 2,5 млн человек более чем в 200 странах и стала причиной более 185 000 смертей. Системы здравоохранения по всему миру испытывают избыточную нагрузку. В условиях пандемии COVID-19 онкологические пациенты сталкиваются одновременно с двумя угрозами: риском тяжелого течения инфекции и риском прогрессирования злокачественного новообразования (ЗН). Вынужденная коррекция существующих стандартов лечения ЗН опирается на мнение экспертов, профессиональных сообществ и ежедневно накапливаемый опыт. В статье резюмируются данные о влиянии COVID-19 на функцию печени у пациентов с хронической патологией печени и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), даются рекомендации по ведению больных с ГЦР в условиях COVID-19 на всех этапах лечения.

Более 1,5 млн человек по всему миру страдают от патологии печени, вызванной хроническими вирусными гепатитами, алкоголем, неалкогольной жировой болезнью печени. Мягкое течение COVID-19 часто сопровождается преходящим нарушением функции печени, не требующим лечения, тяжелое – повышением аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), снижением сывороточного альбумина.

В отношении лечения пациентов с ГЦР предпочтительным является телемедицина, ограничение контактов в лечебных учреждениях, амбулаторные варианты лечения, в том числе таблетированные препараты (ингибиторы тирозинкиназ), и по возможности отсрочка инвазивных процедур за счет bridge-терапии и активного наблюдения. При отборе пациентов для хирургического лечения, аблации, трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) следует отдавать предпочтение больным с минимальным риском декомпенсации, с максимальной пользой от лечения (прогностические шкалы), без выраженной сопутствующей патологии.

Для снижения риска иммуносупрессии и выраженного пост-эмболизационного синдрома следует отдавать предпочтение селективной и суперселективной эмболизации насыщаемыми частицами, или радиоэмболизации. Целесообразно временно отложить родственную трансплантацию. В качестве альтернативы инвазивным вмешательствам следует рассмотреть таргетную терапию.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), рак печени, COVID-19, коронавирус, таргетная терапия, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ)

**Для цитирования:** Петкау В.В., Бредер В.В., Бессонова Е.Н., Лактионов К.К., Стилиди И.С. Онкологическая помощь больным гепатоцеллюлярным раком в условиях пандемии COVID-19. Обзор опубликованных исследований, рекомендаций и мнений профессиональных сообществ. *Медицинский совет*. 2020;(9):226–231. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-226-231.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Oncological care for the patients with hepatocellular carcinoma in COVID-19 pandemic

## Review of published studies, recommendations and opinions of professional societies.

**Vladislav V. Petkau**[1]✉,
e-mail: vpetkau@yandex.ru
**Valeriy V. Breder**[2]
**Elena N. Bessonova**[1,3]
**Konstantin K. Laktionov**[2,4]
**Ivan S. Stilidi**[2,4]

[1] Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia
[2] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[3] Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia
[4] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

**Abstract**

On April 27, 2020, COVID-19 pandemic affected more than 2,5 million of people in more than 200 countries and caused 185 000 deaths. Healthcare systems have come under enormous stress. In COVID-19 pandemic oncological patients face two serious challenges: the risk of severe infectious disease course and the risk of malignant tumor progression. Forced correction of existing oncological standards of care is based on expert and professional community opinions, and daily gaining experience. The issue


© Петкау В.В., Бредер В.В., Бессонова Е.Н., Лактионов К.К., Стилиди И.С., 2020

resumes the data on COVID-19 influence on liver function among the patients with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. The guidance on HCC management in COVID-19 pandemic are provided.
More than 1,5 million of people suffers from the liver pathology caused by chronic virus hepatitis, alcohol consumption, nonalcoholic fatty liver disease. Mild COVID-19 is often followed by transient liver function disorder which do not need specific treatment. Severe COVID-19 lids to the increase of aspartate aminotransferase (AST) and gamma-glutamyltransferase (GGT), to the decrease of serum albumin in most cases.
Regarding the HCC treatment preference should be given to telemedicine, limitation of contacts in health-care facilities, outpatient treatment, including oral medication (tyrosine kinase inhibitors), and if possible delay of invasive procedures with the help of bridge-therapy and active monitoring. Selecting the patients for surgery, ablation or transarterial chemoembolization (TACE) patients with minimal risk of decompensation, with maximum treatment benefit (on the base of prognostic scales), with lack of comorbid should be preferred. Selective and super selective TACE with drug-eluting beads or radioembolization should be used to reduce the risk of immunosuppression and postembolic syndrome. Live organ transplantation should be considered to be postponed. Targeted therapy could be a temporarily alternative to invasive procedures.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma (HCC), liver cancer, COVID-19, coronavirus, targeted therapy, transarterial chemoembolization (TACE)

**For citation:** Petkau V.V., Breder V.V., Bessonova E.N., Laktionov K.K., Stilidi I.S. Oncological care for the patients with hepatocellular carcinoma in COVID-19 pandemic. Review of published studies, recommendations and opinions of professional societies. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):226–231. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-226-231.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.



## ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) вызывается коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2). На 27 апреля 2020 г. пандемия COVID-19 поразила более 2,5 млн человек более чем в 200 странах и стала причиной более 185 000 смертей[1]. Системы здравоохранения по всему миру испытывают избыточную нагрузку в течение нескольких недель, а где-то уже и месяцев [1]. Необходимость применения экстраординарных ресурсов для борьбы с пандемией особенно влияет на оказание медицинской помощи онкологическим больным, у которых есть два жизнеугрожающих фактора риска: прогрессирование злокачественного новообразования (ЗН) и тяжелое течение COVID-19. Целью данной статьи является обобщение имеющихся на сегодня данных о влиянии SARS-CoV-2 на функцию печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) и предложение альтернативной стратегии оказания онкологической помощи больным ГЦР с учетом факторов, обусловленных COVID-19.

## COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ И ГЦР

Более 1,5 млн человек страдают от патологии печени, вызванной хроническими вирусными гепатитами, алкоголем, неалкогольной жировой болезнью печени [2, 3]. Пока нет доказательств того, что данная группа людей более подвержена заражению SARS-CoV-2. Тем не менее у них часто встречается такая сопутствующая патология, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, которые повышают риск тяжелого течения COVID-19 [4, 5].

Центры по контролю и профилактике заболеваний США сообщают, что из всех инфицированных SARS-CoV-2 больных 0,6% имели патологию печени, 22% из них были госпитализированы, а 17% получили лечение в отделениях интенсивной терапии [6]. В Китае у 2–11% больных с COVID-19 была сопутствующая патология печени [7–13]. В метаанализе, включавшем 2034 больных с COVID-19, хронические заболевания печени были у 3% [14].

Влияние COVID-19 на печень может реализовываться по одному из следующих сценариев. Во-первых, SARS-CoV-2 может быть причиной декомпенсации функции нездоровой печени. Во-вторых, иммуносупрессивный эффект SARS-CoV-2 может привести к реактивации хронических вирусных гепатитов [15, 16]. В-третьих, препараты, используемые для лечения COVID-19 и его осложнений, также обладают гепатотоксичностью.

Стала накапливаться информация о влиянии COVID-19 на пациентов, перенесших трансплантацию печени. Имеющийся опыт ведения пациентов с SARS в 2003 г. говорит о большей склонности к инфицированию и о более тяжелом течении у трансплантационных реципиентов, что может быть связано с медикаментозной иммуносупрессией [16]. Современный опыт ведения больных COVID-19, перенесших трансплантацию, не выявил каких-либо особенностей. Описаны случаи легкого и умеренно тяжелого течения инфекции и выздоровления таких пациентов [17, 18].

Согласно китайскому национальному проспективному исследованию из 1590 больных COVID-19, онкологический анамнез был у 18 (1%) [19]. Они имели более тяжелое течение и большую вероятность интенсивной терапии и летального исхода. Противоопухолевое лечение в течение 1 мес. и более также повышает риск тяжелого течения COVID-19. В ретроспективном исследовании в г. Ухань (Китай) 12 из 1524 пациентов (0,79%) имели одновременно ЗН и COVID-19 [20]. Пациенты с немелкоклеточным раком легкого старше 60 лет имели повышен-

[1] WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic 2020. Available at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.

ный риск инфицирования и симптомного течения заболевания. В другом ретроспективном китайском исследовании противоопухолевое лечение в течение 14 дней ассоциировалось с повышенной летальностью [21]. Суммарно эти данные говорят о том, что онкологические больные склонны к более тяжелому течению COVID-19, чем общая популяция. Однако выборки очень малы и разнородны как по варианту ЗН, так и по виду проводимого лечения и не содержат данных о больных ГЦР [22, 23].

## ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ

Большинство случаев COVID-19 протекает мягко и достаточно быстро разрешается. Тем не менее в 14% болезнь протекает тяжело, а у 5% пациентов развиваются жизнеугрожающие осложнения [7]. Частота повреждений печени варьирует от 15 до 54%, проявляясь в основном повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) на фоне незначительного увеличения уровня билирубина [24–27]. Мягкое течение COVID-19 часто сопровождается преходящим нарушением функции печени, которое купируется самостоятельно и не требует специального лечения [25]. У больных с тяжелым течением COVID-19 повреждение печени встречается чаще и в большинстве случаев сопровождается повышением АСТ [14]. В тяжелых случаях снижается уровень сывороточного альбумина. Однако механизм этого до конца не ясен и может быть связан с системным воспалением. Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), маркер повреждения эпителия билиарного тракта, повышается у 54% пациентов, госпитализированных с COVID-19 [25]. Дополнительное негативное влияние на печень оказывают иммуноопосредованное системное воспаление, особенно цитокиновый «шторм», гипоксия вследствие пневмонии, повреждение миокарда и лекарственная токсичность.

Патогенез повреждения печени при COVID-19 пока не ясен. SARS-CoV-2 использует ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) как входной рецептор [28]. Рецепторы к АПФ2 экспрессируются как на гепатоцитах, так и в билиарном эпителии, причем в несколько раз больше на последнем, что может приводить к более выраженному поражению билиарного тракта и развитию холангита. Однако вирусные включения в тканях печени не наблюдаются [15, 24, 25]. При аутопсии умерших вследствие COVID-19 в печени выявлены микроваскулярный стеатоз и небольшие изменения долек и протоков, что может говорить о повреждении тканей как вирусом SARS-CoV-2, так и принимаемыми препаратами [15].

В настоящее время нет научно обоснованного специфического лечения COVID-19. Гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб, ремдесивир и другие препараты назначаются в рамках клинических исследований или в качестве терапии отчаяния, на основании свидетельств эффективности *in vitro* [29–31]. Проводимая терапия может оказывать негативное влияние на печень. Так лопинавир/ритонавир может вызывать повышение печеночных ферментов, терапия тоцилизумабом сопровождается ростом АСТ и АЛТ, риском развития токсического гепатита.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОНТРОЛЮ ЗА ФУНКЦИЕЙ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Рекомендуется определение у всех пациентов с COVID-19 уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, общего белка, общего билирубина, определение протромбинового времени (или международного нормализованного отношения) и сравнение полученных результатов с исходными данными до возникновения заболевания. В случае развития у больного с COVID-19 желтухи или гипербилирубинемии диагностический алгоритм для билиарной обструкции должен выстраиваться с учетом минимизации контактов между больным и медицинским персоналом. Следует учитывать, что уровни ЩФ и ГГТ при инфицировании SARS-CoV-2 повышаются непропорционально повышению АЛТ/АСТ.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ГЦР В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Ограниченность во времени лечения SARS-CoV-2-инфекции и большое количество больных, нуждающихся в госпитализации и искусственной вентиляции легких, привели к перераспределению медицинских ресурсов в ущерб другим нозологическим единицам, в том числе ЗН. Дополнительный риск инфицирования у онкологических пациентов связан с наличием ЗН, проводимым лечением и связанной с этим иммуносупрессией, возрастом, необходимостью визитов в медицинские организации. Повышенный спрос на ИВЛ у пациентов с COVID-19 ограничил возможности плановой общей анестезии и планового хирургического лечения. Медицинский персонал различных специальностей вовлечен в оказание помощи больным COVID-19, что влияет на доступность помощи онкологическим пациентам.

Все вышеуказанное делает необходимым внесение дополнительных корректировок в существующие стандарты лечения ЗН. Медицинские ассоциации, предлагающие алгоритмы ведения пациентов с ЗН в условиях COVID-19, указывают на отсутствие достаточной доказательной базы и на экспертный характер рекомендаций, которые в первую очередь направлены на то, чтобы помочь врачам принимать решения в условиях пандемии [32–34].

Отклонения от стандартов лечения по причине COVID-19 следует принимать на виртуальном мультидисциплинарном консилиуме и документировать в соответствии с действующим законодательством.

Чтобы избежать нозокомиального инфицирования вирусом следует максимально использовать телефонные контакты, телемедицинские услуги, прибегать к доставке препаратов на дом, допустить выполнение общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи по месту жительства, отложить радиологическую оценку эффекта лечения, продолжать противоопухолевое лечение до клинического прогрессирования или непереносимости. Обязательные очные консультации пациентов должны проводиться с использованием средств индивидуальной защиты.

Пациентам, оставленным под наблюдением или получающим bridge-терапию, ожидающим радикального лечения (трансплантация, резекция, аблация), рекомендуется регулярный КТ- или МРТ-контроль и определение уровня АФП для своевременного выявления прогрессирования.

Необходимое радикальное лечение ГЦР следует выполнять в «свободных» от COVID-19 медицинских организациях.

Там, где возможно отложить инвазивные вмешательства (трансплантация, резекция, аблация, химиоэмболизация), можно предложить активное наблюдение или консервативную лекарственную bridge-терапию. В случае выраженного ответа на bridge-терапию трансплантацию печени лучше отложить, продолжив консервативное лечение.

При отборе пациентов для хирургического лечения или аблации следует отдавать предпочтение больным с минимальным риском декомпенсации, с максимальной пользой от лечения (одиночные очаги до 3 см), без выраженной сопутствующей патологии, которая увеличивает риск тяжелого течения при потенциальном инфицировании COVID-19. Для сохранения здоровья донора и реципиента целесообразно временно отложить родственную трансплантацию.

При планировании трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) рекомендуется использовать прогностические шкалы для отбора пациентов, которые получат максимальную выгоду от ТАХЭ, например, шкалу «HAP» [35] или критерии «До семи» (Up-to-7 criteria) [36]. Для снижения риска иммуносупрессии и выраженного постэмболизационного синдрома следует отдавать предпочтение селективной и суперселективной эмболизации насыщаемыми частицами, или радиоэмболизации [37, 38].

В качестве альтернативы ТАХЭ следует рассмотреть возможность системного лекарственного лечения.

## СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ ГЦР И COVID-19

При назначении системной терапии ГЦР следует максимально учитывать возможные риски и ожидаемую пользу от лечения с учетом общего состояния пациента и сопутствующей патологии, осложнений опухолевого процесса и цирроза печени. Планируя курс терапии, необходимо предусмотреть возможность преимущественно телефонных контактов для обеспечения безопасности пациентов, по возможности увеличить интервалы между объективными обследованиями и проведением анализов крови.

С учетом того что при проведении клинических исследований частота визитов в медицинскую организацию и число контактов с медицинским персоналом возрастает, в условиях пандемии следует ориентироваться на уже существующие стандарты. При этом ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб и ленватиниб в первой линии, регорафениб и кабозантиниб – во второй/третьей) выглядят предпочтительнее иммунотерапии с учетом пероральной формы приема и отсутствия необходимости посещать лечебное учреждение для введения препарата. Кроме того, в настоящее время не ясно влияние иммунотерапии на течение COVID-19 [39].

В настоящее время нет данных о безопасности и эффективности одновременного лекарственного лечения ГЦР и COVID-19. Однако применяемые в клинических исследованиях против SARS-CoV-2 препараты предполагают учитывать у синхронно принимаемых препаратов гепатотоксичность и кардиотоксичность и в случаях лечения ослабленных больных превентивно временно снижать дозы (на 20–30%) препаратов [30, 39, 40]. Регорафениб, препарат второй линии при ГЦР, вызывает повышение АСТ и билирубина 3–4-й степени у 11% пациентов [41]. Необходим мониторинг показателей функции печени вне зависимости от COVID-инфекции. Сердечно-сосудистые осложнения, за исключением кровотечений, на фоне приема регорафениба встречаются не чаще, чем на фоне приема плацебо [42]. В исследованиях не было выявлено и удлинения интервала QT на ЭКГ, которое бывает при лечении COVID-19.

При выявлении у больного ГЦР COVID-19 целесообразно отложить начало противоопухолевой терапии до лабораторного подтверждения излечения от вирусной инфекции, нормализации объективного состояния и лабораторных параметров.

Руководство онкологических ассоциаций рекомендует индивидуальный подход, включая продолжение жизненно необходимой терапии ЗН и возможность предоставления «терапевтических каникул» с учетом отношения «риск – польза» [32–34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии COVID-19, когда максимально задействованы ресурсы системы здравоохранения, онкологические пациенты сталкиваются одновременно с двумя проблемами: риском тяжелого течения коронавирусной инфекции и прогрессированием ЗН при ограниченной доступности специализированной помощи. Специалисты вынуждены подвергать коррекции существующие стандарты лечения ЗН. Большинство профессиональных сообществ предлагают следующий подход: максимально ограничить контакты в лечебных учреждениях, прибегая к телемедицине и амбулаторным вариантам лечения. Ингибиторы тирозинкиназ, которые принимаются внутрь, являются предпочтительным подходом. При отборе пациентов для хирургического лечения, абляции, трансартериальной химиоэмболизации следует отдавать предпочтение больным с минимальным риском декомпенсации, с максимальной пользой от лечения (основываясь на прогностических шкалах), без выраженной сопутствующей патологии. Инвазивные процедуры, в том числе родственные трансплантации, следует по возможности отсрочить за счет bridge-терапии и активного наблюдения. Индивидуальный подход с учетом отношения «риск – польза» остается решающим.

Поступила / Received 27.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2020
Принята в печать / Accepted 14.06.2020

## Список литературы / References


1. Lai C.C., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Ko W.C., Hsueh P.R. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105946. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105946.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
3. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;S1542–3565(19):30849-3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
4. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
5. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
6. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12 – March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382–386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
7. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
8. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
9. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
10. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Xu X.W., Wu X.X., Jiang X.G., Xu K.J., Ying L.J., Ma C.L. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606. doi: 10.1136/bmj.m606.
14. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis. *Liver Int*. 2020;10.1111/liv.14465. doi: 10.1111/liv.14465.
15. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
16. Kumar D., Tellier R., Draker R., Levy G., Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant*. 2003;3(8):977–981. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00197.x.
17. Maggi U., De Carlis L., Yiu D., Michele C., Enrico R., Giorgio R. et al. The impact of the COVID-19 outbreak on Liver Transplantation programmes in Northern Italy. *Am J Transplant*. 2020;10.1111/ajt.15948. doi: 10.1111/ajt.15948.
18. Pereira M.R., Mohan S., Cohen D.J., Husain S.A., Dube G.K., Ratner L.E. et al. COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter. *Am J Transplant*. 2020;10.1111/ajt.15941. doi: 10.1111/ajt.15941.
19. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
20. Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020;e200980. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0980.
21. Zhang L., Zhu F., Xie L., Wang C., Wang J., Chen R. et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020. pii: S0923-7534(20)36383-3. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
22. Xia Y., Jin R., Zhao J., Li W., Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e180. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30150-9.
23. Wang H., Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e181. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30149-2.
24. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998–1004. doi: 10.1111/liv.14435.
25. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–430. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
26. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):18–24. doi: 10.14218/JCTH.2020.00018.
27. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:529–530. pii: S2468-1253(20)30084-4. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
28. Dong N., Yang X., Ye L. et. al. Genomic and protein structure modelling analysis depicts the origin and infectivity of 2019-nCoV, a new coronavirus which caused a pneumonia outbreak in Wuhan, China. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.20.913368.
29. Di Gennaro F., Pizzol D., Marotta C., Antunes M., Racalbuto V., Veronese N., Smith L. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2690. doi: 10.3390/ijerph17082690.
30. Casadevall A., Pirofski L.A. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1545–1548. doi: 10.1172/JCI138003.
31. Ghosh A.K., Brindisi M., Shahabi D., Chapman M.E., Mesecar A.D. Drug Development and Medicinal Chemistry Efforts Toward SARS-Coronavirus and Covid-19 Therapeutics. *ChemMedChem*. 2020. doi: 10.1002/cmdc.202000223.
32. Meyer T., Chan S., Park J.W. *International Liver Cancer Association (ILCA) Guidance for Management of HCC during COVID-19 Pandemic*. 8th April 2020. Available at: https://ilca-online.org/management-of-hcc-during-covid-19-ilca-guidance/.
33. Fix O.K., Hameed B., Fontana R.J., Kwok R.M., McGuire B.M., Mulligan D.C. et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*. 2020. doi: 10.1002/hep.31281.
34. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U., Maticic M., Cordero E., Cornberg M., Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep*. 2020;2(3):100113. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
35. Kadalayil L., Benini R., Pallan L., O'Beirne J., Marelli L., Yu D. et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(10):2565–2570. doi: 10.1093/annonc/mdt247.
36. Kudo M., Ueshima K., Chan S. et al. Lenvatinib as an Initial Treatment in Patients with Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Beyond Up-To-Seven Criteria and Child-Pugh A Liver Function: A Proof-Of-Concept Study. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8). pii: E1084. doi: https://doi.org/10.3390/cancers11081084.
37. Lammer J., Malagari K., Vogl T., Pilleul F., Denys A., Watkinson A. et al.; PRECISION V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(1):41–52. doi: 10.1007/s00270-009-9711-7.
38. Meyer T., Kirkwood A., Roughton M., Beare S., Tsochatzis E., Yu D. et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1252–1259. doi: 10.1038/bjc.2013.85.
39. Smith T., Bushek J., LeClaire A., Prosser T. *COVID-19 Drug Therapy*. Elsevier; 2020. Available at: https://www.elsevier.com/__data/assets/pdf_file/0016/1004173/COVID-19-Drug-Therapy_5.22.2020.pdf.
40. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Iarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020;57:279–283. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
41. Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G. 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.
42. Chen J., Wang J. Risk of regorafenib-induced cardiovascular events in patients with solid tumors. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12705. doi: 10.1097/MD.0000000000012705.

***Информация об авторах:***

**Петкау Владислав Владимирович,** к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID: 0000-0002-0342-4007; РИНЦ: SPIN: 6811-8136, Author ID: 763872; e-mail: vpetkau@yandex.ru

**Бредер Валерий Владимирович,** д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, 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: 0000-0002-6244-4294; Scopus Author ID: 8662787200; РИНЦ: SPIN: 9846-4360, Author ID: 280121; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Бессонова Елена Николаевна,** д.м.н., главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1»; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; доцент кафедры терапии ФПК и ПП, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID: 0000-0002-4223-3473; РИНЦ: Author ID: 554882; e-mail: ben@okb1.ru

**Лактионов Константин Константинович,** д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0003-4469-502X; Scopus Author ID: 6603696391; РИНЦ: SPIN: 7404-5133, Author ID: 160-970; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Стилиди Иван Сократович,** академик РАН, д.м.н., 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 лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0002-0493-1166; Scopus Author ID: 6602949492; РИНЦ: SPIN: 9622-7106, Author ID: 443520; e-mail: stylidi@yandex.ru

***Information about the authors:***

**Vladislav V. Petkau,** Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; ORCID: 0000-0002-0342-4007; e-mail: vpetkau@yandex.ru

**Valeriy V. Breder,** Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Drug Treatment Methods (Chemotherapy) No. 17, Federal State Budgetary Institution "Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; Scopus Author ID: 8662787200; e-mail: vbreder@yandex.ru

**Elena N. Bessonova,** Dr. of Sci. (Med.), Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Regional Hepatology Center, Head of the Gastroenterology Department, State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1"; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; Associate Professor of the Therapy Department of the Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; ORCID: 0000-0002-4223-3473; e-mail: ben@okb1.ru

**Konstantin K. Laktionov,** Dr. of Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of Drug Treatment Methods (Chemotherapy) No. 17, Federal State Budgetary Institution "Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; Scopus Author ID: 6603696391; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Ivan S. Stilidi,** Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Federal State Budgetary Institution "Blokhin Russian Cancer Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0002-0493-1166; Scopus Author ID: 6602949492; e-mail: stylidi@yandex.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-232-241

Обзорная статья / Review article

Обзоры

# Постнеоадъювантное лечение рака молочной железы

**В.Ф. Семиглазов**
**М.А. Джелялова**✉,
e-mail: gub.mariam@gmail.com
**С.С. Ерещенко**
**Э.Т. Мунаева**
**Р.С. Песоцкий**
**А.И. Целуйко**
**А.С. Емельянов**
**Р.В. Донских**
**П.В. Криворотько**

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

**Резюме**

Достижение полного патоморфологического регресса в результате неоадъювантного лечения связано с улучшением прогнозов при раке молочной железы (РМЖ). Исследование CREATE-X продемонстрировало значительное улучшение выживаемости при использовании капецитабина у пациентов с трижды негативным РМЖ с резидуальным инвазивным заболеванием после проведенной неоадъювантной химиотерапии, а исследование KATHERINE показало значительную пользу применения трастузумаба эмтанзина (TDM1) у пациентов с экспрессией рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2), которые не достигли полного патоморфологического регресса после неоадъювантного лечения. При этом были созданы интересные альтернативные постнеоадъювантные методы терапии для пациентов группы высокого риска. Открытие молекулярных маркеров резистентности к эндокринотерапии (циклинзависимые киназы (CDK 4/6), мутация ER (ESR1), сигнальный путь mTOR, ко-экспресии ER+/HER2+) и ингибиторов к ним расширило возможности эндокринотерапии не только распространенных и метастатических РМЖ, но и резидуальных ER+-опухолей.

Показатели полного патоморфологического регресса (pCR) при гормон-рецептор-позитивном (люминальном) раке молочной железы после проведенной неоадъювантной химиотерапии составляют около 10%, что намного ниже, чем показатели, наблюдаемые при HER2-позитивном и трижды негативном подтипах, поэтому необходимы новые стратегии для улучшения показателей pCR в данной подгруппе, несмотря на то что адъювантная гормонотерапия оказывает значительное влияние на отдаленные результаты у этих пациентов. Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой серин-треонин киназы, которые регулируют переход клеточного цикла от G1 к S-фазе во время митоза. Активность CDKs может быть ненормально повышена или нарушена при раке молочной железы, что приводит к постоянной стимуляции пролиферации и выживанию клеток, что является известным механизмом устойчивости к гормональному лечению. Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDKis) воздействуют на CDK и блокируют их активность, восстанавливая тем самым регуляцию клеточного цикла. В исследованиях пациентов с ER-положительным метастатическим раком молочной железы комбинация CDKis с гормонотерапией первой или второй линии показала значительное улучшение в выживаемости без прогрессирования и частоте ответа на лечение. Развивающиеся технологии, такие как секвенирование следующего поколения и профили экспрессии генов, улучшили наше понимание биологии резидуального заболевания и, следовательно, механизмов, влияющих на устойчивость к лечению.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, постнеоадъювантное лечение, неоадъювантная системная терапия, резидуальная опухоль, потенциальные биомаркеры

**Для цитирования:** Семиглазов В.Ф., Джелялова М.А., Ерещенко С.С., Мунаева Э.Т., Песоцкий Р.С., Целуйко А.И., Емельянов А.С., Донских Р.В., Криворотько П.В. Постнеоадъювантное лечение рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;(9):232–241. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-232-241.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Post-neoadjuvant treatment of breast cancer

**Vladimir F. Semiglazov**
**Mariam A. Dzhelialova**✉,
e-mail: gub.mariam@gmail.com
**Sergey S. Yerechshenko**
**Elita T. Munaeva**
**Roman S. Pesotsky**
**Andrey I. Tseluyko**
**Alexander S. Emelyanov**
**Roman V. Donskikh**
**Petr V. Krivorotko**

Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

**Abstract**

Achieving a pathologic complete response as a result of neoadjuvant treatment is associated with improved prognosis in breast cancer. The CREATE-X trial showed a significant survival improvement with capecitabine treatment of patients with residual invasive disease following neoadjuvant chemotherapy, and the KATHERINE trial demonstrated a significant benefit of trastuzumab-emtansine (TDM1) in patients with HER2-positive breast cancer who did not achieve a pathologic complete response, so we have a lot of interesting alternatives of post-neoadjuvant treatments for high-risk patients. The discovery of molecular markers of resistance to endocrinotherapy (cyclin-dependent kinases (CDK 4/6), ER mutation (ESR1), mTOR signaling pathway, co-expression of ER+/HER2+) and inhibitors to them expanded the possibilities of endocrinotherapy not only in advanced and metastatic breast cancer, but also in residual ER+ tumors.

The pCR rates in hormone receptor-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy are around 10%, which is much lower than the values observed in HER2-positive and triple negative subtypes, so new strategies are needed to improve pCR rates in this



© Семиглазов В.Ф., Джелялова М.А., Ерещенко С.С. и др., 2020

subgroup, even though the adjuvant endocrine therapy impacts significantly the outcomes of this patients. The cyclin-dependent kinases (CDKs) are serine–threonine kinases that regulate cell cycle progression from the G1 to the S-phase during mitosis. CDKs activity can be abnormally increased or dysregulated in breast cancer, leading to a constant stimulus for cell proliferation and survival, which is a known mechanism of resistance to endocrine treatment. The CDK inhibitors act on CDKs and block their activity, thereby restoring the cell cycle regulation. In studies with metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients, the combination of a CDKis with first or second-line endocrine therapy showed significant improvements in progression-free survival and response rates. Evolving techniques such as next-generation sequencing and gene expression profiles have improved our understanding of the biology of residual disease and also the mechanisms involved in treatment resistance.

**Keywords:** breast cancer, post-neoadjuvant treatment, neoadjuvant systemic therapy, residual invasive tumor, potential biomarkers

**For citation:** Semiglazov V.F., Dzhelialova M.A., Yerechshenko S.S., Munaeva E.T., Pesotsky R.S., Tseluyko A.I., Emelyanov A.S., Donskikh R.V., Krivorotko P.V. Post-neoadjuvant treatment of breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):232–241. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-232-241.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.



## ВВЕДЕНИЕ

Обычно под термином «постнеоадъювантное лечение» понимается лечение резидуального заболевания (остаточной инвазивной опухоли в молочной железе или в удаленных регионарных лимфатических узлах). На самом деле постнеоадъювантное лечение может предприниматься также у пациентов, достигших благодаря предоперационной терапии полного патоморфологического регресса (pCR). Оно рекомендуется практически всем пациентам с люминальными опухолями в виде гормонотерапии (тамоксифен или ингибиторы ароматазы с супрессией овариальной функции агонистами ЛГ-рилизинг-гормона (aLHRH) в пременопаузе). У пациентов с HER2-позитивным/ER-негативным РМЖ, достигших pCR после неоадъювантной химиотерапии (таксаны) в комбинации с таргетной терапией (трастузумаб ± пертузумаб), рекомендуется продление таргетной терапии до одного года.

Назначение постнеоадъювантной терапии у пациентов с трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ), достигших патоморфологического полного регресса после неоадъювантной терапии (антрациклины ± таксаны ± карбоплатин), особенно у пациентов с мутацией BRCA ½, и использование у них антиPARP-терапии (олапариб) остается предметом рандомизированных клинических испытаний.

Начало проспективных рандомизированных испытаний неоадъювантной химиотерапии приходится на 80–90-е гг. XX в. по инициативе Бернарда Фишера, предложившего гипотезу о системном характере инвазивного рака молочной железы даже в самых ранних клинических стадиях. Исходя из этой теории, провозгласившей как можно более раннее начало системной терапии, были предприняты многочисленные клинические испытания в США (проекты NSABP-B) и Западной Европе, сравнивающие эффективность неоадъювантной (предоперационной) химиотерапии с адъювантной терапией такими же препаратами. К огорчению многих специалистов, эти испытания не показали каких-либо преимуществ сверхранней неоадъювантной терапии по сравнению со стандартной адъювантной терапией, если судить по главным критериям эффективности – показателям безрецидивной и общей 5- и 10-летней выживаемости.

Вместе с тем в рамках этих исследований было доказано, что достижение с помощью неоадъювантной терапии патоморфологического полного регресса первичной опухоли и регионарных метастазов (pCR) транслируется в улучшение выживаемости и снижение смертности от РМЖ. Стало ясно, что одно локальное лечение (операция ± лучевая терапия) даже клинически ранних стадий РМЖ не гарантирует такой же успех лечения без дополнительной системной терапии, направленной на скрытые микрометастазы опухоли.

В обзоре D. Mauri [1], касающемся истории первых клинических испытаний неоадъювантной химиотерапии, упоминается также рандомизированное исследование неоадъювантной химиотерапии в комбинации с лучевой терапией против одной лучевой терапии, проведенное в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова [2].

Главный редактор журнала профессор Franco Cavalli (будущий президент UICC) отметил, что впервые в истории терапии РМЖ в российском испытании неоадъювантная терапия не сравнивается с адъювантной терапией, а один вид неоадъювантной терапии сравнивается с другим. Это послужило в дальнейшем отправной точкой изучения новых лекарственных препаратов и схем на модели неоадъювантной терапии. Проведенный позже P. Cortazar [3] метаанализ рандомизированных испытаний неоадъювантного лечения (включая испытание НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова) показал, что достижение патоморфологического полного регресса (pCR) означает успех и улучшение выживаемости на «уровне пациента», но не на уровне самого испытания нового лекарственного средства. Это означает, что даже при достижении pCR целесообразно дальнейшее наблюдение за пациентом с 3-летней оценкой бессобытийной выживаемости (EFS).

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСТНЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Роль дополнительной химиотерапии в качестве постнеоадъювантного лечения изучается в исследовании III фазы ECOG-ACRIN (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02445391) у пациентов с ТНРМЖ и резидуальной

инвазивной опухолью после неоадъювантной химиотерапии на основе таксанов или антрациклинов. В данном исследовании первоначально пациенты рандомизировались в группу постнеоадъювантной платинсодержащей химиотерапии (карбоплатин или цисплатин) или в группу наблюдения. После публикации результатов CREATE-X в это исследование были внесены поправки: в качестве контрольной группы стала использоваться терапия капецитабином. Обоснование исследования заключается в назначении дополнительной химиотерапии с различными механизмами действия для преодоления резистентности у пациентов с резидуальным заболеванием так же, как в исследовании CREATE-X [4].

*PARPi*. Использование монотерапии PARPi значительно улучшило выживаемость без прогрессирования по сравнению с химиотерапией у ранее леченных пациентов с метастатическим раком молочной железы, имеющих герминальную BRCA-мутацию [5, 6]. В постнеоадъювантном режиме комбинация цисплатина и PARP-ингибитора рукапариба была изучена в исследовании BRE09-146 группы Hoosier Oncology (n = 128) [7]. Пациенты с мутацией BRCA или ТНРМЖ при наличии резидуальной опухоли после проведенной неоадъювантной химиотерапии были рандомизированы 1:1 для получения цисплатина (75 мг/м$^2$ D1 каждые 3 недели в течение четырех циклов) ± рукапариб (24–30 мг D1 каждые 3 недели в течение четырех циклов с последующим введением 30 мг внутривенно или 100 мг перорально в неделю в течение 24 недель). БРВ была одинаковой в обеих группах (58,3% для цисплатина против 63,1% для цисплатина в комбинации с рукапарибом; p = 0,43), а статус BRCA не являлся прогностическим фактором эффективности лечения. Следует отметить, что доза рукапариба в этом исследовании была ниже рекомендуемой дозы исследования II фазы в 600 мг [7]. В исследовании III фазы OLYMPIA в настоящее время продолжается набор пациентов с ранним HER2-отрицательным раком молочной железы, имеющих герминальную BRCA-мутацию, для получения 1 года адъювантного олапариба или плацебо после операции и неоадъювантного или адъювантного лечения (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT02032823). Результаты этого исследования могут прояснить нерешенные вопросы, касающиеся активности PARP-ингибиторов у пациентов с ТНРМЖ как в адъювантном, так и в постнеоадъювантном режимах.

*Иммунотерапия*. Химиотерапия модулирует опухолевое микроокружение путем изменения состава стромальных иммунных клеток. После неоадъювантной химиотерапии наблюдалось снижение Т-регуляторных и увеличение Т-цитотоксических клеток в тканях и образцах крови, что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте этого лечения [8, 9]. Уменьшая популяцию регуляторных Т-клеток и увеличивая количество активированных цитотоксических лимфоцитов, неоадъювантное лечение стимулирует иммуноактивированное опухолевое микроокружение, которое может способствовать эффективности химиотерапии. Наблюдение о том, что повышенные концентрации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) при остаточном заболевании после неоадъювантного лечения связаны с улучшенным прогнозом, подтверждает эту гипотезу.

Разработка лекарств, стимулирующих иммунный ответ против опухолевых клеток, позволила значительно улучшить выживаемость при некоторых заболеваниях, таких как меланома и немелкоклеточный рак легкого [10, 11]. Высокая мутационная нагрузка в опухоли является надежным предиктором ответа на иммунотерапию при немелкоклеточном раке легкого, что может быть объяснено тем фактом, что опухоли, содержащие больше мутаций, экспрессируют больше аберрантных белков, которые могут служить антигенами, распознаваемыми иммунной системой и индуцирующими иммунный ответ [12]. Существуют многообещающие исследования, посвященные изучению роли иммунотерапии в качестве постнеоадъювантного лечения при раке молочной железы, при этом большинство исследований сосредоточено на трижды негативном подтипе, который имеет наибольшую мутационную нагрузку среди всех подтипов, а также связан с наихудшим прогнозом [13, 14].

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСТНЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ HER2-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Уже доказано, что до 66% пациентов с амплификацией/гиперэкспрессией HER2, получивших неоадъювантную химиотерапию в комбинации с двойной антиHER2-блокадой (пертузумаб и трастузумаб), достигли pCR [15]. Согласно гайдлайнам, антиHER2-терапию следует продолжить после операции у всех пациентов до 1 года лечения. Тем не менее преимущества этой консолидирующей терапии неясны для пациентов с резидуальным заболеванием, а также неизвестно, нуждаются ли пациенты, достигшие pCR после неоадъювантного лечения, дополнительной HER2-блокады после операции [16].

Испытание ExteNET оценило расширенную адъювантную терапию пан-HER-ингибитором нератинибом у 2840 HER2-позитивных пациентов с ранним раком молочной железы, которые были рандомизированы на 1 год лечения нератинибом, по сравнению с плацебо, после завершения адъювантной или неоадъювантной химиотерапии и трастузумаба в течение 1 года. Пациенты в группе нератиниба показали лучшую 5-летнюю БРВ по сравнению с группой плацебо (90,2% против 87,7%; HR 0,73; 95% CI 0,57–0,92, p = 0,008). Наиболее частыми нежелательными явлениями 3-й степени тяжести и выше в группе терапии нератинибом были диарея (41%), рвота (3%) и тошнота (2%) [17].

Трастузумаб эмтанзин (TDM1) представляет собой конъюгат «лекарственное средство – антитело», который образован из моноклонального антиHER2-антитела и химиотерапевтического агента DM1, воздействующего на микротрубочки. Препарат продемонстрировал активность у пациентов с метастатическим и ранним

раком молочной железы [18, 19]. В исследовании III фазы KATHERINE для оценки эффективности TDM1 в постнеоадъювантном режиме было рандомизировано 1486 пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы и наличием резидуальной опухоли после неоадъювантного лечения для получения 14 циклов TDM1 или для поддерживающей терапии трастузумабом в течение 14 циклов. В промежуточном анализе со средним периодом наблюдения 41,4 месяца 3-летняя выживаемость без инвазивного заболевания (iDFS) составила 88,3% при терапии TDM1 против 77% в группе трастузумаба (HR 0,50; 95% CI 0,39–0,64, p < 0,001). Частота отдаленных рецидивов составила 10,5% в группе TDM1 против 15,9% в группе трастузумаба, при этом выигрыш от применения TDM1 наблюдался во всех подгруппах. Около 18% пациентов, включенных в исследование, получали неоадъювантное лечение с использованием трастузумаба и пертузумаба, современным стандартом лечения для большинства пациентов с HER2-позитивными опухолями [20]. Учитывая впечатляющие результаты, представленные в исследовании KATHERINE, постнеоадъювантное применение TDM1 представляет собой новый стандарт лечения для HER2-положительных пациентов с резидуальной опухолью после неоадъювантной терапии.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСТНЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ HR-ПОЗИТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Свыше 70% пациентов с раком молочной железы имеют эстроген-рецептор-положительные (ER+) опухоли, то есть считаются гормонозависимыми, поэтому большинство женщин с ранними (операбельными) опухолями получают адъювантную эндокринотерапию. Пациентам с метастатическим ER+ РМЖ также часто назначается гормонозависимое лечение. Пациенты с ER+/PR+ местнораспространенным раком молочной железы, включая относительно операбельные опухоли (cT2N1, cT3N0M0), до сих пор подвергаются неоадъювантной химиотерапии в большинстве онкологических центров и диспансеров России и других стран. Более 10 лет назад в Институте онкологии им. Н.Н. Петрова было проведено несколько рандомизированных исследований неоадъювантной эндокринотерапии (ингибиторы ароматазы против тамоксифена, неоадъювантная эндокринотерапия против неоадъювантной химиотерапии и др.) [21–23]. Первичной целью этих исследований является оценка гистологически полного или частичного ответа на лечение и частота выполнения органосохраняющего лечения. Десять лет спустя оказалось возможным представить отдаленные результаты неоадъювантной эндокринотерапии в сравнении с химиотерапией после ретроспективного иммуногистохимического анализа (ИГХ) фенотипов 239 пациентов с ER+ РМЖ. Исследование показало тенденцию к увеличению показателей 10-летней безрецидивной выживаемости (DFS) при люминальном A-подтипе РМЖ у получавших эндокринотерапию в сравнении с химиотерапией (72,8% vs 53,9%, p = 0,062). Не выявлено достоверных отличий DFS в группе с люминальным B-подтипом РМЖ (41% vs 40%) [24].

Открытие молекулярных маркеров резистентности к эндокринотерапии (циклинзависимые киназы (CDK 4/6), мутация ER (ESR1), сигнальный путь mTOR, ко-экспресии ER+/HER2+) и ингибиторов к ним (палбоциклиб, эверолимус и др.) расширило возможности эндокринотерапии не только распространенных и метастатических РМЖ, но и операбельных ER+-опухолей.

Показатели pCR при гормон-рецептор-позитивном раке молочной железы после проведенной неоадъювантной химиотерапии составляют около 10%, что намного ниже, чем показатели, наблюдаемые при HER2-позитивном и трижды негативном подтипах, поэтому необходимы новые стратегии для улучшения показателей pCR в данной подгруппе, несмотря на то что адъювантная гормонотерапия оказывает значительное влияние на отдаленные результаты у этих пациентов [24]. Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой серин-треонин киназы, которые регулируют переход клеточного цикла от G1 к S-фазе во время митоза [25]. Активность CDKs может быть ненормально повышена или нарушена при раке молочной железы, что приводит к постоянной стимуляции пролиферации и выживания клеток, что является известным механизмом устойчивости к гормональному лечению [26]. Ингибиторы CDK (CDKis) воздействуют на CDK и блокируют их активность, восстанавливая тем самым регуляцию клеточного цикла [27]. В исследованиях пациентов с HR-положительным метастатическим раком молочной железы комбинация CDKis с гормонотерапией первой или второй линии показала значительное улучшение в выживаемости без прогрессирования и частоте ответа на лечение [28–30]. Роль CDKis в постнеоадъювантном лечении изучается в исследовании III фазы PENELOPE-B. Пациенты с HR-позитивным, HER2-негативным раком молочной железы, которые не достигли pCR после таксансодержащей неоадъювантной химиотерапии, получают стандартную гормонотерапию и рандомизируются в соотношении 1:1 в группу палбоциклиба (125 мг один раз в день, D1–D21 с последующим 7-дневным перерывом в 28-дневных циклах) или 13 циклов плацебо.

Как описывалось ранее, в исследовании OLYMPIA проводится набор пациентов, страдающих раком молочной железы и имеющих герминальную мутацию BRCA, для получения 1 года адъювантного олапариба или плацебо. Это исследование позволяет включать пациентов с HR-позитивным заболеванием группы высокого риска (≥ 4 пораженных лимфатических узлов в хирургическом препарате или остаточное заболевание после неоадъювантного лечения и показатель CPS + EG ≥ 3) [31]. При отборе пациентов с неполным ответом на неоадъювантную химиотерапию данное исследование предоставит ценные данные, касающиеся эффективности таргетной терапии (PARPi) в постнеоадъювантном режиме для гормон-рецептор-позитивных пациентов с высоким риском, у которых имеется BRCA-мутация.

## ПЕРСПЕКТИВЫ

### Потенциальные биомаркеры при резидуальном заболевании

*Экспрессия Ki-67*. Белок Ki-67 присутствует в ядре клеток, находящихся в митозе, в то время как он не встречается в покоящихся клетках, таким образом, экспрессия Ki-67 представляет собой маркер клеточной пролиферации [36]. Была продемонстрирована корреляция между экспрессией Ki-67 и процентом опухолевых клеток, которые находятся в S-фазе митотического цикла [37]. Количественная оценка экспрессии Ki-67 в образцах опухоли с использованием иммуногистохимии позволяет определить пролиферативный индекс, который представляет собой оценку доли опухолевых клеток, находящихся в митозе [34]. Была продемонстрирована прямая корреляция между экспрессией Ki-67 и частотой достижения pCR у пациентов, страдающих раком молочной железы, при этом высокий пролиферативный индекс является прогностическим показателем для достижения pCR [35, 36].

*Лимфоваскулярная инвазия*. Наличие лимфоваскулярной инвазии (LVI) в биоптатах опухоли, полученных до начала системного лечения, является предиктором рецидива заболевания [37, 38]. Hamy et al. оценили прогностическое влияние LVI в хирургических образцах 1033 пациентов, получивших неоадъювантную терапию по поводу рака молочной железы [39]. LVI присутствовала в 29,2% проанализированных образцов и была связана с худшими результатами БРВ (HR 2,54; 95% CI 1,96–3,31; p < 0,001), с более значительной корреляцией, наблюдаемой при трижды негативном (HR 3,73; p < 0,001) и HER2-позитивном (HR 6,21; p < 0,001) подтипах. Несмотря на то что наличие LVI в резидуальной опухоли является негативным прогностическим фактором, который может способствовать отбору пациентов с высоким риском для получения постнеоадъювантного лечения, LVI не является предиктором пользы от дополнительного лечения. Роль LVI в резидуальной опухоли следует дополнительно изучить в исследованиях, оценивающих постнеоадъювантную терапию и биомаркеры при остаточном заболевании.

*Результаты оценки клинико-морфологических характеристик остаточного заболевания*. Поскольку наличие резидуального заболевания повышает риск рецидива, необходимо лучшее изучение этой группы пациентов. Оценка гистологических параметров остаточной опухоли (степень полиморфизма ядер, экспрессия Ki-67, LVI, экспрессия рецепторов гормонов и статус HER2) в сочетании с клиническими и патоморфологическими характеристиками до неоадъювантного лечения (размер опухоли, состояние лимфатических узлов, клеточность опухоли) позволяет получить прогностическую информацию. Эти характеристики могут быть объединены в форме оценок и алгоритмов, которые можно использовать для оценивания риска рецидива в данной группе населения.

Оценка предоперационного эндокринного прогностического индекса (PEPI) учитывает размер опухоли до и после неоадъювантной терапии, уровни экспрессии Ki-67, состояние лимфатических узлов и статус гормональных рецепторов для оценки риска рецидива у пациентов с положительной экспрессией стероидных рецепторов. Данная шкала делит пациентов на три группы (высокий, средний и низкий риск) в соответствии с вышеупомянутыми клиническими и патоморфологическими признаками. В двух разных когортах оценка PEPI точно предсказывала риск рецидива и выживаемость без рака молочной железы со значительными различиями в частоте рецидивов между тремя группами [40].

Другие шкалы, включающие клинические и патоморфологические переменные, были разработаны для оценки риска рецидивов у пациентов с остаточным заболеванием [41, 9]. Предоставляя оценку рисков рецидивов рака молочной железы, эти шкалы дают ценную прогностическую информацию, которая может использоваться для принятия решений о лечении, хотя они не могут предсказать пользу от применения дополнительной терапии.

*Экспрессия генов, протеомный и мутационный профиль в резидуальной опухоли*. Растет интерес к получению знаний о резидуальной опухоли и пониманию механизмов, вовлеченных в устойчивость к проводимой терапии. Паттерны экспрессии генов в клетках рака молочной железы могут меняться из-за проводимой неоадъювантной химиотерапии, при этом в резидуальной опухоли будут представлены иные уровни экспрессии генов, вовлеченных в пролиферацию клеток, инвазивность, клеточный цикл и иммунный ответ, по сравнению с образцами опухолей перед терапией [41, 9]. Аналогично неоадъювантная терапия может влиять на экспрессию определенных белков или частоту мутаций, таких как TP53 и PI3K [42].

*Циркулирующие опухолевые ДНК*. Другой способ изучения мутационного профиля опухоли заключается в выделении циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) в плазме крови с тем преимуществом, что этот метод не требует инвазивной биопсии ткани [43]. Garcia-Murillas et al. сообщили важные данные о 55 пациентах, страдающих раком молочной железы, у которых после завершения неоадъювантной терапии и проведенной операции было определено наличие ctDNA в образцах плазмы во время их дальнейшего наблюдения [44]. Наличие ctDNA было в значительной степени связано с рецидивом заболевания (HR 25,1; 95% CI 4,08–1,50, p < 0,0001). Следует отметить, что среднее время между обнаружением ctDNA и клиническим рецидивом составило 7,9 мес., что демонстрирует потенциал использования ctDNA в качестве раннего предиктора рецидива при наблюдении пациентов, страдающих раком молочной железы. Чувствительность метода определения ctDNA может значительно возрасти при анализе нескольких последовательных образцов, поэтому тот факт, что в данном исследовании образцы собирались периодически во время наблюдения за пациентом, мог способствовать получению таких результатов [49].

Chen et al. оценили мутационный профиль 38 пациентов с ТНРМЖ, у которых имелась резидуальная опухоль

после неоадъювантной химиотерапии, с использованием мультигенной панели с секвенированием следующего поколения (NGS) [47]. В общей сложности в 33 из 38 проанализированных образцов была обнаружена по крайней мере одна соматическая мутация, при этом наиболее частыми были мутации TP53 (82%), PI3K (16%) и AKT1 (5%). Кроме того, ctDNA, выделенная из образцов плазмы, полученных после операции, была проверена на те же мутации, которые присутствовали в опухолях. Из 33 пациентов, у которых наблюдалась соматическая мутация в резидуальной опухоли, у 4 была определена та же мутация в ctDNA. Интересно, что частота рецидивов составила 100% среди пациентов, у которых была обнаружена ctDNA после проведенной неоадъювантной терапии, по сравнению с 26% у пациентов с неопределяемыми уровнями ctDNA. Пациенты с обнаруживаемой ctDNA после операции имели более низкую БРВ по сравнению с пациентами с необнаруживаемой ctDNA: медиана БРВ составила 4,6 мес., тогда как во второй группе она не была достигнута (HR 12,6; 95% CI 3,06–52,2, p < 0,001) [46]. В данном исследовании обнаружение ctDNA после неоадъювантного лечения было в значительной степени связано с повышенным риском рецидива, хотя исследовательский характер анализа и ограниченный размер выборки не позволяют сделать окончательные выводы.

Определение ctDNA после неоадъювантной химиотерапии у пациентов с наличием резидуального заболевания дает ценную информацию относительно мутационного профиля опухоли хеморезистентных клеток, которые, вероятно, будут вовлечены в рецидив заболевания. Следовательно, данная тактика потенциально может способствовать обнаружению рецидива заболевания, а также направлять отбор пациентов с самым высоким риском рецидива в качестве потенциальных кандидатов для дополнительного лечения или для включения в клинические исследования. Роль ctDNA как прогностического и предиктивного биомаркера в постнеоадъювантном режиме нуждается в подтверждении в проспективных клинических испытаниях перед включением в клиническую практику.

*Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) и биомаркеры иммунной активации*. Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в биопсийных образцах связано с лучшим прогнозом при нескольких видах опухолей, включая рак молочной железы [47–49]. Уровни TILs могут значительно изменяться во время неоадъювантного лечения [50, 8]. Помимо его прогностического значения, интересна также роль TILs в резидуальной опухоли. Одним из механизмов, с помощью которых химиотерапия оказывает противоопухолевое действие, является индукция иммунного ответа против опухоли, опосредованного дендритными клетками и цитотоксическими лимфоцитами, которые активируются при воздействии антигена в результате гибели клеток и апоптоза [51, 52].

Интересно, что исследование, проведенное A.S. Hamy et al. с оценкой уровней TIL до и после неоадъювантного лечения с использованием химиотерапии и трастузумаба у 175 пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы, показало, что уровни TIL снизились у 78% пациентов во время неоадъювантной терапии, и что снижение уровня TIL было предиктором pCR (p < 0,001) [39]. Базовые уровни TIL не были связаны с прогнозом, хотя в популяции пациентов с наличием резидуальной опухоли (n = 107) уровни TIL выше 25% были связаны с худшей выживаемостью (HR 7,89; 95% CI 1,68–37,77, p = 0,009). Это исследование подчеркивает, что роль TIL в резидуальном заболевании нуждается в дальнейшем изучении, и интерпретация уровней TIL может различаться в зависимости от подтипа рака молочной железы и использования таргетных агентов (например, antiHER2-терапии).

Неоадъювантная химиотерапия также способствует модификации опухолевого микроокружения путем снижения концентрации CD4+-Т-клеток, которые являются иммуномодуляторами, при одновременном увеличении концентрации CD8+-Т-клеток, имеющих цитотоксический эффект и обладающих противоопухолевой активностью [53]. Конечным эффектом этих модификаций, индуцируемых неоадъювантным лечением, является опухолевое микроокружение, которое является более воспалительным и иммуногенным. Высокая инфильтрация CD8+-лимфоцитами в опухоли также связана с повышением уровня pCR, что позволяет предположить, что провоспалительное микроокружение является важным компонентом противоопухолевой активности.

Фактор транскрипции FOXP3 экспрессируется в подгруппе Т-лимфоцитов, которые оказывают иммуномодулирующее и подавляющее действие на иммунный ответ [54]. Ladoire et al. разработали шкалу, основанную на соотношении между концентрациями CD8+-лимфоцитов и FOXP3+ в опухолевом микроокружении пациентов с раком молочной железы, включающую одну исследуемую когорту (111 HER2-позитивных пациентов) и две отдельные группы подтверждения (1-я когорта: 84 HER2-позитивных пациента; 2-я группа: 51 HER2-отрицательный пациент) [55]. Более высокие соотношения (свидетельствующие о более иммуногенной опухолевой строме) были в значительной степени связаны с улучшенным прогнозом. Для прогнозирования ОВ в подгруппе HER2-позитивных пациентов данная оценка была более точной, чем достижение pCR. Liu et al. также оценивали FOXP3+-клетки в опухолевом микроокружении у 132 пациентов (у 111 из которых имелись образцы резидуального заболевания) [56]. Высокая концентрация FOXP3+-клеток в резидуальной опухоли была связана с ухудшением показателей БРВ (p = 0,006) и ОВ (p = 0,001). Те же результаты были описаны в исследовании 131 пациента с ТНРМЖ, проведенном Miyashita et al., которые оценивали соотношение CD8/FOXP3 на исходном уровне и в резидуальной опухоли [57]. Пятилетняя БРВ составила 72% для пациентов с высоким соотношением CD8/FOXP3 по сравнению с 40% для пациентов с низким соотношением CD8/FOXP3 (p = 0,009). Эти результаты подчеркивают роль иммунной активации в опухолевой строме как прогностического фактора, а также как потенциальной терапевтической мишени для изучения.

Несмотря на то что прогностическая ценность TILs в резидуальной опухоли уже продемонстрирована, большинство этих исследований были небольшими и ретроспективными, со значительным расхождением между методами, используемыми для количественного определения TIL. В 2017 г. международная рабочая группа по иммунно-онкологическим биомаркерам при раке молочной железы опубликовала рекомендации по использованию TIL при раке молочной железы, в том числе в резидуальной опухоли, описывающие стандартные критерии для количественной оценки TIL [58]. Применение этих принципов в рутинной патоморфологической оценке должно позволить улучшить согласованность оценки TIL, которая может стать интересным фактором стратификации для будущих клинических испытаний.

*Ксенотрансплантаты, полученные от пациента, и экспериментальные модели in vivo с резидуальной опухолью.* Имплантация клеток рака молочной железы иммунодефицитным мышам представляет собой ксенотрансплантат, при этом когда имплантируется ткань, полученная из опухоли пациента, то она определяется как ксенотрансплантат, полученный от пациента [59]. Эта методика дает возможность оценить in vivo чувствительность опухоли к противоопухолевым препаратам, изучить рост опухоли и ее молекулярный профиль в разные моменты времени [60].

X. Zhang et al. разработали 13 моделей ксенотрансплантатов, полученных из образцов опухолей молочной железы до неоадъювантной терапии, чтобы сравнить реакции на лечение, наблюдаемые в ксенотрансплантатах, с ответами, наблюдаемыми в опухоли пациента [61]. В 92% случаев ксенотрансплантат воспроизводил паттерн ответа, наблюдаемый в первичной опухоли. J. Yu et al. [62] также отметили, что ксенотрансплантаты, подвергшиеся воздействию паклитаксела, точно воспроизводили клинический ответ пациентов. Эти результаты свидетельствуют о том, что ксенотрансплантаты могут воспроизводить реакции на лечение, наблюдаемые в первичной опухоли, и служат в качестве потенциальных моделей для тестирования различных методов лечения и оценки их эффектов in vivo.

Исследования с ксенотрансплантатами демонстрируют, что мутационный профиль опухоли и паттерны экспрессии генов очень похожи между исходными опухолями и резидуальным заболеванием. Кроме того, существует высокая степень соответствия между ответами на лечение, наблюдаемыми у пациентов, и их соответствующими моделями ксенотрансплантата. Ксенотрансплантаты, полученные из резидуальных опухолей, дают возможность изучить механизмы устойчивости к лечению и новые терапевтические мишени, а также оценить лекарственные реакции in vivo. Полученные от пациентов модели ксенотрансплантата имеют огромный потенциал для дальнейшего изучения и могут стать ценным инструментом для создания индивидуализированного лечения в постнеоадъювантном режиме. В настоящее время проводятся исследования по разработке ксенотрансплантатов от резидуальных опухолей с целью определения их молекулярного профиля и оценки новых терапевтических агентов в этих моделях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильный отбор пациентов с высоким риском и наличием резидуальной опухоли после неоадъювантной терапии может объяснить различия, наблюдаемые между исследованиями, и объяснить положительные результаты CREATE-X. В рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO), опубликованных в 2018 г., говорится, что капецитабин можно применять у HER2-негативных пациентов с наличием инвазивной резидуальной опухоли после неоадъювантной терапии [17].

Значительное улучшение БРВ, наблюдаемое в исследовании KATHERINE, поддерживает применение TDM1 в качестве нового стандартного лечения для HER2-позитивных пациентов с резидуальной опухолью после неоадъювантной терапии с использованием химиотерапии и антиHER2-агентов, но только более длительное наблюдение позволит получить более точную оценку влияния на ОВ и потенциальную долгосрочную токсичность этой тактики. Как и происходило в исследовании CREATE-X, отбор пациентов группы высокого риска, возможно, способствовал увеличению степени выигрыша, наблюдаемого при постнеоадъювантном лечении.

В настоящее время в постнеоадъювантном режиме оценивается несколько перспективных стратегий, таких как применение иммунотерапии и таргетной терапии. Более точное знание молекулярных и геномных характеристик опухоли, безусловно, улучшит развитие клинических испытаний для лечения резидуальной опухоли. Появление новых технологий, таких как секвенирование ДНК, профили экспрессии генов и ксенотрансплантаты, полученные от пациентов, улучшило наше понимание биологии опухоли, путей, вовлеченных в прогрессирование опухоли, и механизмов устойчивости к лекарственным средствам [63]. Определение молекулярного профиля опухоли и ее взаимодействия с опухолевым микроокружением у каждого отдельного пациента, страдающего раком молочной железы, будет способствовать развитию и индивидуализации лечения. Более того, лучшее понимание резидуальной опухоли с выявлением и валидацией прогностических и предиктивных биомаркеров будет способствовать выявлению пациентов, которые действительно получат пользу от дополнительной терапии. Исследования CREATE-X и KATHERINE представляют собой начало многообещающей эры новых стратегий постнеоадъювантного лечения рака молочной железы.

Поступила / Received 27.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2020
Принята в печать / Accepted 13.05.2020

## Список литературы / References


1. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188–194. doi: 10.1093/jnci/dji021.
2. Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L., Moiseyenko V.M., Ivanova O.A., Seleznev I.K. et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol*. 1994,5(7):591–595. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a058929.
3. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
4. Masuda N., Lee S.J., Ohtani S., Im Y.H., Lee E.S., Yokota I. et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147–2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
5. Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
6. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H. et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–763. doi: 10.1056/NEJMoa1802905.
7. Miller K., Tong Y., Jones D.R., Walsh T., Danso M.A., MaPaula Silverman C.X. et al. Cisplatin with or without rucaparib after preoperative chemotherapy in patients with triple negative breast cancer: final efficacy results of Hoosier Oncology Group BRE09-146. *J Clin Oncol*. 2015;33(15):1082. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.1082.
8. Pelekanou V., Carvajal-Hausdorf D.E., Altan M., Wasserman B., Carvajal-Hausdorf C., Wimberly H. et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in breast cancer and its clinical significance. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):91. doi: 10.1186/s13058-017-0884-8.
9. Asano Y., Kashiwagi S., Goto W., Takada K., Takahashi K., Hatano T. et al. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer*. 2017;17(1):888. doi: 10.1186/s12885-017-3927-8.
10. Schachter J., Ribas A., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853–1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X.
11. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L. et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684.
12. Gandara D.R., Paul S.M., Kowanetz M., Schleifman E., Zou W., Li Y. et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med*. 2018;24(9):1441–1448. doi: 10.1038/s41591-018-0134-3.
13. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V. et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598–2608. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
14. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R. et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med*. 2017;9(1):34. doi: 10.1186/s13073-017-0424-2.
15. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25–32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
16. Denduluri N., Somerfield M.R., Eisen A., Holloway J.N., Hurria A., King T.A. et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy regimens for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and adjuvant targeted therapy for HER2-positive breast cancers: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation of the Cancer Care Ontario Clinical Practice guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2416–2427. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0182.
17. Denduluri N., Chavez-MacGregor M., Telli M.L., Eisen A., Graff S.L., Hassett M.J. et al. Selection of optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(23):2433–2443. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8604.
18. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J. et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732–742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
19. Harbeck N., Gluz O., Christgen M., Kates R.E., Braun M., Küemmel S. et al. De-Escalation strategies in human epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)-positive early Breast Cancer (BC): final analysis of the West German study group adjuvant dynamic marker adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early BC HER2- and hormone receptorpositive phase II randomized trial-efficacy, safety, and predictive markers for 12 weeks of neoadjuvant trastuzumab emtansine with or without Endocrine Therapy (ET) versus trastuzumab plus ET. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3046–3054. doi: 10.1200/JCO.2016.71.9815.
20. 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.
21. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Ziltsova E.K., Ivanov V.G., Bozhok A.A., Berstein L.M. Phaze II randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244–254. doi: 10.1002/cncr.22789.
22. Семиглазов В.Ф., Криворотько П.В., Семиглазова Т.Ю., Николаев К.С., Комяхов А.В., Дашян Г.А. и др. *Рекомендации по лечению рака молочной железы*. М.: Меаполис; 2017. 168 с.
Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Semiglazova T.Yu., Nikolayev K.S., Komyakhov A.V., Dashyan G.A., et al. *Recommendations for the treatment of breast cancer*. Moscow: Megapolis; 2017. 168 p. (In Russ.)
23. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Криворотько П.В., Иванов В.Г., Жильцова Е.К. И ДР. Неоадъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор положительным раком молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17(3):11–19. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.
Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Krivorotko P.V., Ivanov V.G., Zhiltsova E.K. et al. Neoadjuvant endocrine therapy for patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian journal of oncology*. 2018;17(3):11–19. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-3-11-19.
24. Gunter von Minckwitz P.C., Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino JP et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
25. Malumbres M., Harlow E., Hunt T., Hunter T., Lahti J.M., Manning G. et al. Cyclindependent kinases: a family portrait. *Nat Cell Biol*. 2009;11(11):1275–1276. doi: 10.1038/ncb1109-1275.
26. Law M.E., Corsino P.E., Narayan S., Law B.K. Cyclin-dependent kinase inhibitors as anticancer therapeutics. *Mol Pharmacol*. 2015;88(5):846–852. doi: 10.1124/mol.115.099325.
27. Finn R.S., Crown J.P., Lang I., Boer K., Bondarenko I.M., Kulyk S.O. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
28. Sledge G.W.Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2– advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.
29. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor Receptor 2–Negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
30. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
31. Jeruss J.S., Mittendorf E.A., Tucker S.L., Gonzalez-Angulo A.M., Buchholz T.A., Sahin A.A. et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):246–252. doi: 10.1200/JCO.2007.11.5352.
32. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol*. 2000;182(3):311–322. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9.
33. Sobecki M., Mrouj K., Colinge J., Gerbe F., Jay P., Krasinska L. et al. Cell-Cycle regulation accounts for variability in Ki-67 expression levels. *Cancer Res*. 2017;77(10):2722–2734. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0707.
34. Tang L.H., Gonen M., Hedvat C., Modlin I.M., Klimstra D.S. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(12):1761–1770. doi: 10.1097/PAS.0b013e318263207c.
35. Prihantono P., Hatta M., Binekada C., Sampepajung D., Haryasena H., Nelwan B. et al. Ki-67 Expression by immunohistochemistry and quantitative real-time polymerase chain reaction as predictor of clinical response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *J Oncol*. 2017;2017:6209849. doi: 10.1155/2017/6209849.

36. Sinn H.P., Schneeweiss A., Keller M., Schlombs K., Laible M., Seitz J. et al. Comparison of immunohistochemistry with PCR for assessment of ER, PR, and Ki-67 and prediction of pathological complete response in breast cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):124. doi: 10.1186/s12885-017-3111-1.
37. Lee A.H.S., Pinder S.E., Macmillan R.D., Mitchell M., Ellis I.O., Elston C.W., Blamey R.W. Prognostic value of lymphovascular invasion in women with lymph node negative invasive breast carcinoma. *Eur J Cancer*. 2006;42(3):357–362. doi: 10.1016/j.ejca.2005.10.021.
38. Rakha E.A., Martin S., Lee A.H., Morgan D., Pharoah P.D., Hodi Z. et al. The prognostic significance of lymphovascular invasion in invasive breast carcinoma: vascular invasion in breast cancer. *Cancer*. 2012;118(15):3670–3680. doi: 10.1002/cncr.26711.
39. Hamy A.S., Lam G.T., Laas E., Darrigues L., Balezeau T., Guerin J. et al. Lymphovascular invasion after neoadjuvant chemotherapy is strongly associated with poor prognosis in breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(2):295–304. doi: 10.1007/s10549-017-4610-0.
40. Ellis M.J., Tao Y., Luo J., A'Hern R., Evans D.B., Bhatnagar A.S. et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1380–1388. doi: 10.1093/jnci/djn309.
41. Symmans W.F., Wei C., Gould R., Yu X., Zhang Y., Liu M. et al. Long-term prognostic risk after neoadjuvant chemotherapy associated with residual cancer burden and breast cancer subtype. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1049–1060. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010.
42. Jiang Y.Z., Yu K.D., Bao J., Peng W.T., Shao Z.M. Favorable prognostic impact in loss of TP53 and PIK3CA mutations after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res*. 2014;74(13):3399–3407. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0092.
43. Wang R., Li X., Zhang H., Wang K., He J. Cell-free circulating tumor DNA analysis for breast cancer and its clinical utilization as a biomarker. *Oncotarget*. 2017;8:75742–75755. doi: 10.18632/oncotarget.20608.
44. Garcia-Murillas I., Schiavon G., Weigelt B., Ng C., Hrebien S., Cutts R.J. et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med*. 2015;7(302):302ra133. doi: 10.1126/scitranslmed.aab0021.
45. Neumann M.H.D., Bender S., Krahn T., Schlange T. ctDNA and CTCs in liquid biopsy – current status and where we need to progress. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:190–195. doi: 10.1016/j.csbj.2018.05.002.
46. Chen Y.H., Hancock B.A., Solzak J.P., Brinza D., Scafe C., Miller K.D., Radovich M. Next-generation sequencing of circulating tumor DNA to predict recurrence in triple-negative breast cancer patients with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:24–24. doi: 10.1038/s41523-017-0028-4.
47. Hwang W.T., Adams S.F., Tahirovic E., Hagemann I.S., Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):192–198. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.039.
48. Mao Y., Qu Q., Zhang Y., Liu J., Chen X., Shen K. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(12):e115103. doi: 10.1371/journal.pone.0115103.
49. Solinas C., Ceppi M., Lambertini M., Scartozzi M., Buisseret L., Garaud S. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in patients with HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab, lapatinib or their combination: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2017;57:8–15. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.04.005.
50. Hamy A.S., Pierga J.Y., Sabaila A., Laas E., Bonsang-Kitzis H., Laurent C. et al. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free survival in HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2233–2240. doi: 10.1093/annonc/mdx309.
51. Dieci M.V., Criscitiello C., Goubar A., Viale G., Conte P., Guarneri V. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2014;25(3):611–618. doi: 10.1093/annonc/mdt556.
52. Bracci L., Schiavoni G., Sistigu A., Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014;21(1):15–25. doi: 10.1038/cdd.2013.67.
53. Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J., Kim H.J., Jang M.H., Lee H.E. et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(10):2705–2713. doi: 10.1038/bjc.2013.634.
54. Kim C.H. FOXP3 and its role in the immune system. *Adv Exp Med Biol*. 2009;665:17–29. doi: 10.1007/978-1-4419-1599-3_2.
55. Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S., Arnould L., Apetoh L., Rébé C. et al. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol*. 2011;224(3):389–400. doi: 10.1002/path.2866.
56. Liu F., Li Y., Ren M., Zhang X., Guo X., Lang R., Gu F, Fu L. Peritumoral FOXP3+ regulatory T cell is sensitive to chemotherapy while intratumoral FOXP3+ regulatory T cell is prognostic predictor of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(2):459–467. doi: 10.1007/s10549-012-2132-3.
57. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K., Hirakawa H., Takahashi Y., Nakagawa S. et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8+ and FOXP3+ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. *Breast Cancer Res BCR*. 2015;17(1):124. doi: 10.1186/s13058-015-0632-x.
58. Dieci M.V., Radosevic-Robin N., Fineberg S., van den Eynden G., Ternes N., Penault-Llorca F. et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(2):16–25. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003.
59. Lai Y., Wei X., Lin S., Qin L., Cheng L., Li P. Current status and perspectives of patient-derived xenograft models in cancer research. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):106. doi: 10.1186/s13045-017-0470-7.
60. Pompili L., Porru M., Caruso C., Biroccio A., Leonetti C. Patient-derived xenografts: a relevant preclinical model for drug development. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35(1):189. doi: 10.1186/s13046-016-0462-4.
61. Zhang X., Claerhout S., Prat A., Dobrolecki L.E., Petrovic I., Lai Q. et al. A renewable tissue resource of phenotypically stable, biologically and ethnically diverse, patient-derived human breast cancer xenograft models. *Cancer Res*. 2013;73(15):4885–4897. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4081.
62. Yu J., Qin B., Moyer A.M., Sinnwell J.P., Thompson K.J., Copland J.A. 3rd et al. Establishing and characterizing patient-derived xenografts using pre-chemotherapy percutaneous biopsy and post-chemotherapy surgical samples from a prospective neoadjuvant breast cancer study. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):130. doi: 10.1186/s13058-017-0920-8.
63. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61–70. doi: 10.1038/nature11412.



***Информация об авторах:***

**Семиглазов Владимир Федорович,** д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки, профессор кафедры онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; председатель Общества онкологов Санкт-Петербурга, заведующий научным отделением – главный научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, 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; ORCID: 0000-0003-0077-9619; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

**Джелялова Марьям Анваровна,** врач-онколог клинико-диагностического отделения, 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; ORCID: 0000-0003-1197-0072; e-mail: gub.mariam@gmail.com

**Ерещенко Сергей Сергеевич,** врач-онколог, аспирант, 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; ORCID: 0000-0002-5090-7001; e-mail: dr.ereschenko@gmail.com

**Мунаева Элита Туркоевна,** врач-ординатор, 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; ORCID: 0000-0002-1956-8005; e-mail: loonyem@mail.ru

**Песоцкий Роман Сергеевич,** врач-онколог, аспирант, 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; ORCID: 0000-0002-2573-2211; e-mail: shipmeback@gmail.com

**Целуйко Андрей Игоревич,** врач-онколог клинико-диагностического отделения, 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; ORCID: 0000-0001-8384-5786; e-mail: tselalex@rambler.ru

**Емельянов Александр Сергеевич,** врач-онколог, аспирант, 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; ORCID: 0000-0002-0528-9937; e-mail: ae28111992@yandex.ru

**Донских Роман Владимирович,** к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по медицинской части, 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; ORCID: 0000-0002-9391-5327

**Криворотько Петр Владимирович,** д.м.н., профессор кафедры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; врач-онколог, хирург, заведующий отделением, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы, 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; ORCID: 0000-0002-4898-9159; e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

***Information about the authors:***

**Vladimir F. Semiglazov,** Corresponding Member of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), professor, honoured scientist, professor of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Chairman of the Society of Oncologists of St Petersburg, Head of the Scientific Department – Chief Researcher of the Breast Cancer Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-0077-9619; Scopus Author ID: 18838622600; e-mail: vsemiglazov@mail.ru

**Mariam A. Dzhelialova,** oncologist of the Clinical and Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-1197-0072; e-mail: gub.mariam@gmail.com

**Sergey S. Yerechshenko,** oncologist, Postgraduate Student, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-5090-7001; e-mail: dr.ereschenko@gmail.com

**Elita T. Munaeva,** resident, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-1956-8005; e-mail: loonyem@mail.ru

**Roman S. Pesotsky,** oncologist, Postgraduate Student, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2573-2211; e-mail: shipmeback@gmail.com

**Andrey I. Tseluyko,** oncologist of the Clinical and Diagnostic Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-8384-5786; e-mail: tselalex@rambler.ru

**Alexander S. Emelyanov,** oncologist, Postgraduate Student, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-0528-9937; e-mail: ae28111992@yandex.ru

**Roman V. Donskikh,** Cand. of Sci. (Med.), oncologist, Deputy Chief Medical Officer, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-9391-5327

**Petr V. Krivorotko,** Dr. of Sci. (Med.), professor of the Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; oncologist, surgeon, head of the Department, leading researcher of the Breast Cancer Department, Federal State Budgetary Institution "Petrov National Medical Cancer Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-4898-9159; e-mail: dr.krivorotko@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-242-247

Краткое сообщение / Brief report

Клиническое наблюдение

# Клинический случай длительного применения атезолизумаба и бевацизумаба в первой линии лечения рецидива немелкоклеточного рака легкого

**О.А. Розонова**✉, ORCID: 0000-0003-4980-0175, e-mail: rozonova.oa@yandex.ru
**И.Я. Базаева,** e-mail: irinabazaeva@rambler.ru
**В.А. Горбунова,** ORCID: 0000-0003-0703-2550, e-mail: veragorbounova@mail.ru
**Е.В. Артамонова,** ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovae@mail.ru

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

**Резюме**

В онкологии рак легкого до сих пор является лидером по уровню заболеваемости и смертности как среди мужчин, так и среди женщин. Пятилетняя выживаемость при раке легкого остается одной из самых низких среди онкологических заболеваний и варьирует в пределах от 5 до 15% в разных странах.

Изучение новых направлений в лечении данной нозологии является чрезвычайно актуальной проблемой. Наиболее частым гистологическим вариантом является немелкоклеточный рак легкого. Наличие драйверных мутаций (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) дает возможность использования у таких пациентов таргетной терапии. Однако при отсутствии драйверных мутаций основой лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого до настоящего времени остается химиотерапия, которая обладает низкой эффективностью, составляющей в первой линии лечения всего около 30%. Перспективным подходом к лечению данной группы пациентов является применение иммунотерапии, в частности ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1. В крупных рандомизированных международных клинических исследованиях в первой линии лечения показали свою эффективность пембролизумаб и атезолизумаб, во второй линии – ниволумаб. Причем по данным метаанализов по изучению эффективности и безопасности иммунотерапии ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб) обладают более низким профилем токсичности по сравнению с ингибиторами PD-1 (пембролизумаб и ниволумаб).

В данной работе представлено клиническое наблюдение эффективного лечения пациента с диссеминированным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого комбинацией атезолизумаба с бевацизумабом и химиотерапией. Достигнутый у данного пациента частичный эффект лечения сохраняется в течение 3 лет без развития неприемлемой токсичности.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома легкого, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб

**Для цитирования:** Розонова О.А., Базаева И.Я., Горбунова В.А., Артамонова Е.В. Клинический случай длительного применения атезолизумаба и бевацизумаба в первой линии лечения рецидива немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2020;(9):242–247. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-242-247.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Clinical case of long-term use of atezolizumab and bevacizumab in the first-line treatment of recurrence of non-small cell lung cancer

**Olga A. Rozonova**✉, ORCID: 0000-0003-4980-0175, e-mail: rozonova.oa@yandex.ru
**Irina Y. Bazaeva,** e-mail: irinabazaeva@rambler.ru
**Vera A. Gorbunova,** ORCID: 0000-0003-0703-2550, e-mail: veragorbounova@mail.ru
**Elena V. Artamonova,** ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovae@mail.ru

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

**Abstract**

Lung cancer still holds the leading position in terms of morbidity and mortality, both among men and women. The five-year survival rate for lung cancer is one of the lowest among cancers and varies from 5% to 15% for different countries.

The study of new directions in the treatment of this nosology is an extremely urgent problem at the present time. The most common histological variant is non-small cell lung cancer. The presence of driver mutations (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) makes it possible to use targeted therapy in these patients. However, in the absence of driver mutations, the treatment of disseminated non-small cell lung cancer is still based on chemotherapy, which has a low efficiency, making up only about 30% in the first line of treatment. A promising approach to the treatment of this group of patients is the use of immunotherapy, in particular anti-PD-1 and anti-PD-L1 checkpoint-inhibitors. In large randomized international clinical trials, pembrolizumab and atezolizumab were shown to be effective in the first line of treatment, and nivolumab in the second line of treatment. Moreover, according to meta-analyses on the effectiveness and safety of immunotherapy, PD-L1 inhibitors (atezolizumab, avelumab, and durvalumab) have a lower toxicity profile compared to PD-1 inhibitors (pembrolizumab and nivolumab).

This article presents a clinical observation of effective treatment of a patient with disseminated non-squamous non-small cell lung cancer with a combination of atezolizumab with bevacizumab and chemotherapy. The partial effect of treatment achieved in this patient is maintained for 3 years without the unacceptable toxicity.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, adenocarcinoma of the lung, immunotherapy, atezolizumab, bevacizumab

**For citation:** Rozonova O.A., Bazaeva I.Y., Gorbunova V.A., Artamonova E.V. Clinical case of long-term use of atezolizumab and bevacizumab in the first-line treatment of recurrence of non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):242–247. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-242-247.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.



© Розонова О.А., Базаева И.Я., Горбунова В.А., Артамонова Е.В., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

В России, по данным на 2018 г., рак трахеи, бронхов и легкого занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения (16,9%) и 10-е место среди женского населения (4,0%) [1]. Кроме того, рак легкого остается одной из основных причин смертности от онкологических заболеваний. Существенной проблемой является позднее выявление заболевания в связи с бессимптомным течением болезни на ранних стадиях. Большинство случаев ранней диагностики рака легкого являются случайной находкой при обследовании [2]. В 41% случаев на момент диагностики пациенты имеют уже IV стадию заболевания, а летальность в течение первого года составляет около 49% [1]. Пятилетняя выживаемость также является одной из самых низких среди онкологических заболеваний, составляя от 5 до 15% в разных странах [3].

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) встречается примерно в 80% случаев и представляет собой морфологически неоднородную группу: аденокарцинома и плоскоклеточный рак составляют 85%, редкие формы – 15%. При этом в возрастной группе до 59 лет основным гистологическим вариантом является аденокарцинома, а у лиц старше 60 лет превалирует плоскоклеточный рак [2, 4]. Основой тактики лечения метастатического НМРЛ при отсутствии драйверных мутаций (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*) остается химиотерапия. При этом эффективность первой линии химиотерапии при НМРЛ составляет примерно 30%, а медиана общей выживаемости не превышает 10–12 мес. [5, 6].

Определенный прорыв в лечении рака легкого связан с появлением иммуноонкологических препаратов, в частности ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1.

В исследовании II/III фазы KEYNOTE-010 ($n$ = 1034) проводилась оценка эффективности и безопасности пембролизумаба в двух дозовых режимах 2 и 10 мг/кг в сравнении с доцетакселом у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 во второй линии терапии. Пембролизумаб показал преимущество в медиане общей выживаемости. Она составила 10,4 мес. для пембролизумаба в дозе 2 мг/кг, 12,7 мес. – для пациентов, получивших пембролизумаб в дозе 10 мг/кг, 8,5 мес. – для доцетаксела [7].

Преимущество пембролизумаба по сравнению с химиотерапией в первой линии лечения было продемонстрировано в двух исследованиях KEYNOTE-024 и KEYNOTE-042, по результатам которых медиана общей выживаемости в группе пациентов с высокой экспрессией PD-L1 составила 26,3 и 20 мес. в группе пембролизумаба по сравнению с 14,2 и 12,2 мес. в группе химиотерапии соответственно. Частота объективного ответа для этой категории пациентов составила 44,8 и 39,5% в группе пембролизумаба и 27,8 и 32% в группах химиотерапии в исследованиях KEYNOTE-024 и 042 соответственно [8, 9].

Ниволумаб в проведенных исследованиях не улучшил результаты в первой линии по сравнению с химиотерапией. В исследовании CheckMate 026 не подтверждено преимущество ниволумаба перед химиотерапией в первой линии лечения больных НМРЛ даже в рамках подгруппового анализа в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Медиана общей выживаемости пациентов с экспрессией PD-L1 >5% в группе ниволумаба составила 14,4 мес. против 13,2 мес. в группе химиотерапии. Объективный ответ в этой популяции больных наблюдался у 26% в группе ниволумаба и у 33% в группе химиотерапии [10].

Эффективность ниволумаба во второй линии терапии НМРЛ изучали в двух исследованиях III фазы – CheckMate 017 и CheckMate 057. В качестве препарата сравнения, как и в исследовании KEYNOTE-010, использовали доцетаксел. Ниволумаб показал преимущество в медиане общей выживаемости как при плоскоклеточном (9,2 мес. vs 6 мес. соответственно в группе ниволумаба и доцетаксела), так и при неплоскоклеточном (12,2 мес. vs 9,5 мес.) НМРЛ [11, 12].

Если точкой приложения пембролизумаба и ниволумаба является рецептор PD-1 на мембране цитотоксического Т-лимфоцита, то атезолизумаб относится к ингибиторам лиганда этого рецептора – ингибиторам-PD-L1. По данным метаанализа 125 исследований, ингибиторы PD-1 (пембролизумаб и ниволумаб) на 58% чаще приводили к развитию нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести по сравнению с ингибиторами PD-L1 (атезолизумабом, авелумабом и дурвалумабом). Метаанализ исследований эффективности и безопасности иммунотерапии у пациентов с НМРЛ показал, что применение ингибиторов PD-1 сопровождалось более высокой частотой иммуноопосредованных пневмонитов по сравнению с применением ингибиторов PD-L1 [13, 14].

Атезолизумаб изучался в международном исследовании 3-й фазы OAK, куда было включено 1225 пациентов с НМРЛ, которые ранее получали платиносодержащие дуплеты. Препаратом сравнения был доцетаксел. Медиана общей выживаемости составила 13,3 мес. у пациентов, получавших атезолизумаб, по сравнению с 9,7 мес. для тех, кто получал доцетаксел. Кроме того, было показано, что атезолизумаб оказался наиболее эффективным у больных с высокой экспрессией PD-L1, тем не менее у пациентов с отрицательной экспрессией также наблюдалось преимущество по сравнению с доцетакселом в общей выживаемости: медиана 11,8 мес. vs 8,9 мес. соответственно [15].

Первым исследованием по оценке эффективности атезолизумаба в первой линии НМРЛ было исследование IMpower150, в которое включались больные метастатическим неплоскоклеточным раком легкого независимо от уровня экспрессии PD-L1, в том числе с драйверными мутациями *EGFR* и *ALK* ($n$ = 1200). Больные были рандомизированы в три группы комбинированной терапии: атезолизумаб и карбоплатин/паклитаксел, атезолизумаб с бевацизумабом и карбоплатин/паклитаксел и контрольная группа терапии бевацизумабом и карбоплатином/паклитакселом. Медиана времени до прогрессирования в группе атезолизумаба и бевацизумаба составила 8,3 мес., в группе бевацизумаба – 6,8 мес. Добавление атезолизумаба к комбинации бевацизумаба и химиотерапии привело к улучшению общей выживаемости, медиана кото-

рой составила 19,8 мес. по сравнению с 14,9 мес. в контрольной группе, и к увеличению частоты объективного ответа: 56,4% в группе атезолизумаба, бевацизумаба и химиотерапии и 40,2% в группе бевацизумаба и химиотерапии [16].

В дальнейшем атезолизумаб показал преимущество по сравнению с химиотерапией в первой линии лечения пациентов с НМРЛ с высокой экспрессией PD-L1: достоверно увеличил продолжительность времени до прогрессирования и общую выживаемость как у больных с плоскоклеточным раком, так и с аденокарциномой [17].

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Мы представляем случай из собственной клинической практики, доказывающий эффективность добавления атезолизумаба к комбинации бевацизумаба и химиотерапии у пациента с диссеминированным неплоскоклеточным НМРЛ.

У пациента К. 70 лет в сентябре 2015 г. при профилактическом осмотре по месту жительства (флюорография) было выявлено образование в левом легком.

В онкологическом учреждении по месту жительства после дообследования был установлен диагноз: периферический рак верхней доли левого легкого cT2bN0M0, IIA стадия. По данным цитологического исследования мазков из дистальных отделов бронха С1-2 левого легкого – низкодифференцированный аденогенный рак. На момент установки диагноза пациент не предъявлял никаких жалоб. Соматический статус: ECOG 0. Сопутствующие заболевания: ИБС, фибрилляция предсердий, постоянная форма, тахисистолический вариант; атрофический гастрит вне обострения; остеохондроз, сколиоз. Из анамнеза: пациент более 30 лет является курильщиком, ½ пачки сигарет в день.

13.11.2015 пациенту было проведено хирургическое лечение в объеме расширенной верхней лобэктомии слева, медиастинальной лимфаденэктомии. По данным гистологического исследования операционного материала: в ткани легкого рост умеренно дифференцированной аденокарциномы с участками солидного строения, очагами некроза, периваскулярным и перибронхиальным ростом, врастанием в стенку сегментарного бронха на всю толщу, краевой деструкцией хрящей. Выраженное фиброзирование плевры в зоне верхушки с отложением солей кальция. В крае резекции верхнедолевого бронха в его просвете слизь, в которой определяются опухолевые комплексы без инвазии в бронх. В краях резекции по сосудам – без опухолевого роста. В исследованных лимфатических узлах (бифуркационных, субаортальных, клетчатки переднего средостения) – гистиоцитоз синусов, без метастазов.

Таким образом, у пациента подтвердился диагноз: периферический рак верхней доли левого легкого pT2bN0M0, IIA стадия. Далее пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение.

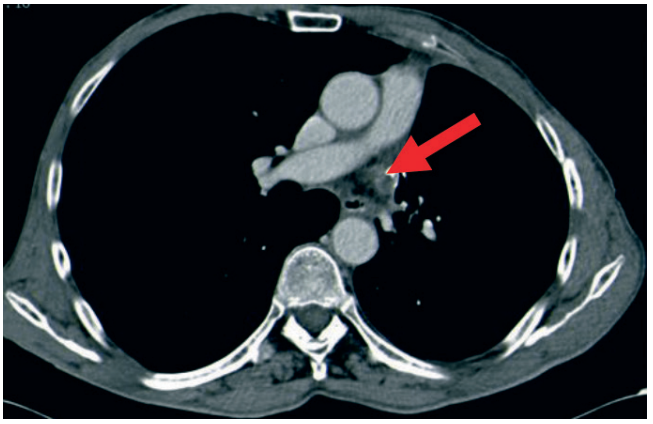
При контрольном обследовании в июне 2016 г. (через 7 месяцев после хирургического лечения) выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в правом легком, в обоих надпочечниках, в теле поджелудочной железы, левостороннего гидроторакса.

Самостоятельно обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Выполнен пересмотр готовых микропрепаратов операционного материала – фрагменты ткани легкого с разрастаниями инвазивной аденокарциномы низкой степени дифференцировки (аденокарциномы смешанного типа – 50% солидный субтип, 30% – папиллярный субтип и 20% – ацинарный субтип) с фокусами плоскоклеточной дифференцировки, с прорастанием в висцеральную плевру. В краях резекции и пяти лимфатических узлах элементов опухолевого роста не определяется. По данным иммуногистохимического исследования в опухолевых клетках экспрессия ALK не обнаружена. Выполнено молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) – не выявлено ни одной из 29 активирующих мутаций в 18, 19, 20 и 21-м экзонах гена EGFR. На момент выявления прогрессирования заболевания пациент предъявлял жалобы на одышку при физической нагрузке, периодические боли в спине. Соматический статус: ECOG 1.

По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и головного мозга с в/в контрастированием от 16.08.2016 выявлены следующие изменения: в корне в области послеоперационных скрепок над левым нижнедолевым бронхом определяется участок уплотнения с нечеткими неровными контурами 1,8×1,3 см (таргетный очаг №1) (*рис. 1*). В левой плевральной полости выявляется ограниченное скопление жидкости (нетаргетный очаг №1). В правом легком определяются единичные очаги от 0,2 до 0,8 см (нетаргетные очаги №2): наиболее крупный – в S2 (до 0,8×0,6 см), в S10 – пониженной плотности до 0,6 см. В теле поджелудочной железы определяется узловое образование мягкотканной плотности неоднородной структуры за счет участка пониженной плотности в центре, накапливающее контрастное вещество преимущественно по периферии, размерами 3,6×2,4 см (таргетный очаг №2) (*рис. 2A*). В правом надпочечнике определяется узловое образование 2,4×1,5 см,

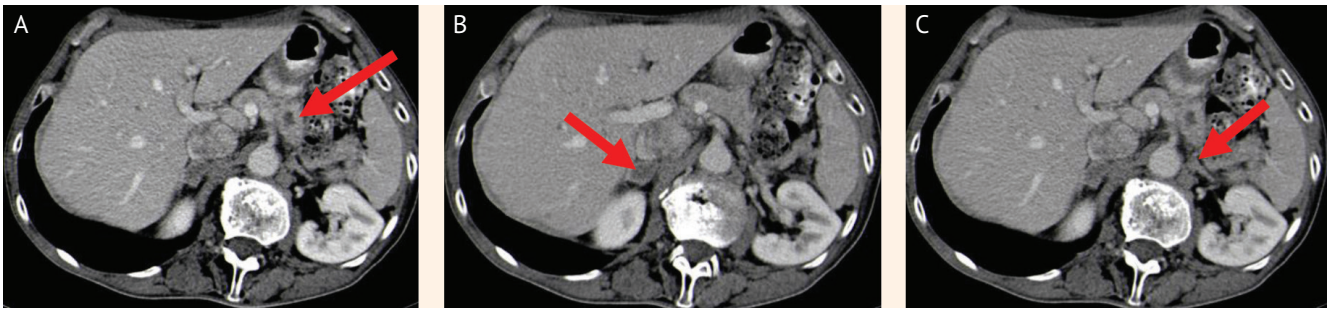
***Рисунок 1.*** КТ органов грудной клетки от 16.08.2016 (до начала лечения), таргетный очаг №1

***Figure 1.*** Chest CT scan of August 16, 2016 (before treatment), target lesion N1



● ***Рисунок 2.*** КТ органов брюшной полости от 16.08.2016 (до начала лечения). A – таргетный очаг №2, B – таргетный очаг №3, C – таргетный очаг №4

● ***Figure 2.*** Abdominal CT scan of August 16, 2016 (before treatment). A – target lesion N2, B – target lesion N3, C – target lesion N4




накапливающее контрастный препарат преимущественно по периферии (таргетный очаг №3) (*рис. 2B*). В левом надпочечнике также определяется узловое образование до 1,1×1,2 см, пониженной плотности, накапливающее контрастное вещество в венозную фазу (таргетный очаг №4) (*рис. 2C*).

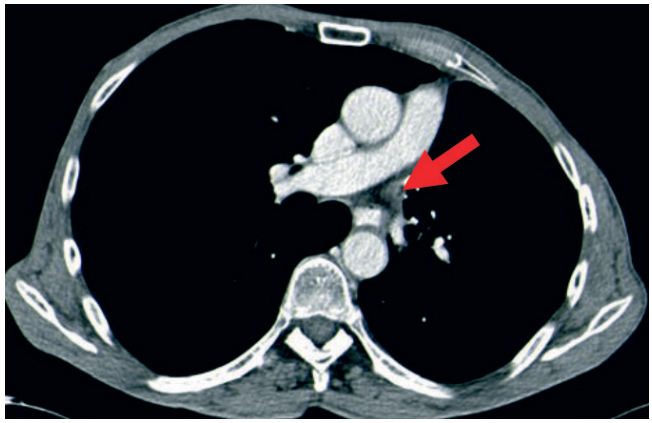
В рамках международного протокола с 23.08.2016 по 19.12.2016 пациенту проведено 6 циклов лекарственного лечения по схеме: паклитаксел 200 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC6 + бевацизумаб 15 мг/кг + атезолизумаб 1200 мг в 1 день в/в капельно. Продолжительность цикла – 21 день. При контрольном обследовании после двух курсов лечения отмечена положительная динамика в рамках стабилизации заболевания (уменьшение суммы таргетных очагов на 22% по RECIST1.1). После четырех курсов зафиксирован частичный эффект (уменьшение суммы таргетных очагов на 93% по RECIST1.1) – уменьшение таргетного очага №1 (в корне левого легкого) до 0,6×0,5 см (*рис. 3*), таргетные очаги №2 (в поджелудочной железе) (*рис. 4A*), №3 (в правом надпочечнике) (*рис. 4B*), №4 (в левом надпочечнике) (*рис. 4C*) перестали определяться.

В процессе проведения лечения развились следующие нежелательные явления:

- тошнота 2-й ст. и рвота 1-й ст., вероятно, связанные с введением паклитаксела и карбоплатина;
- артралгии и оссалгии 2-й ст., связанные с введением паклитаксела;

● ***Рисунок 3.*** КТ органов грудной клетки от 21.11.2016 (после четырех курсов лечения), таргетный очаг №1

● ***Figure 3.*** Chest CT scan of November 21, 2016 (after 4 cycles of treatment), target lesion N1



- нейтропения 3-й ст., связанная с введением паклитаксела и карбоплатина;
- сенсорная токсическая полинейропатия 2-й ст., связанная с введением паклитаксела;
- тромбоцитопения 1-й ст., связанная с введением паклитаксела и карбоплатина.

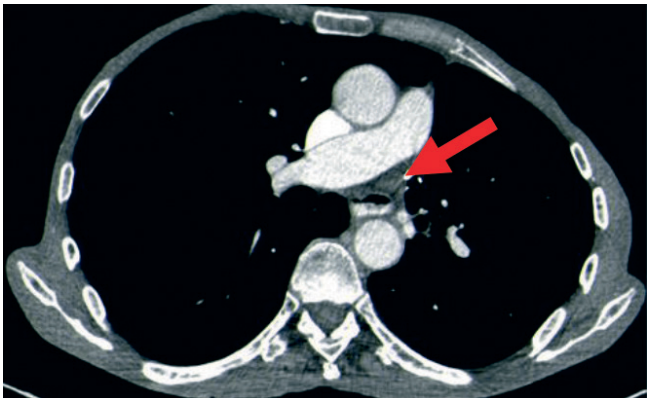
Нежелательных явлений, связанных с введением бевацизумаба и атезолизумаба, отмечено не было.

● ***Рисунок 4.*** КТ органов брюшной полости от 21.11.2016 (после четырех курсов лечения). A – таргетный очаг №2, B – таргетный очаг №3, C – таргетный очаг №4

● ***Figure 4.*** Abdominal CT scan of November 21, 2016 (after 4 cycles of treatment). A – target lesion N2, B – target lesion N3, C – target lesion N4



● ***Рисунок 5.*** КТ органов грудной клетки от 25.12.2019 (после 55 курсов лечения), таргетный очаг №1
● ***Figure 5.*** Chest CT scan of December 25, 2019 (after 55 cycles of treatment), target lesion N1



После шести курсов лечения (химиотерапия + таргетная терапия + иммунотерапия) пациент перешел на поддерживающую терапию в режиме бевацизумаб 15 мг/кг + атезолизумаб 1200 мг в 1 день в/в капельно. Продолжительность цикла – 21 день. С 13.01.2017 по настоящее время пациент получил 51 курс поддерживающей терапии. По данным последнего контрольного обследования (КТ от 25.12.2019) у пациента сохраняется частичная регрессия: таргетный очаг №1 (в корне легкого) остается без динамики размерами 0,6×0,5 см (*рис. 5*), таргетные очаги №2 (в поджелудочной железе), №3 (в правом надпочечнике), №4 (в левом надпочечнике) по-прежнему не определяются.

В процессе проведения поддерживающей терапии у пациента сохранялась сенсорная токсическая полинейропатия 1-й ст., не наблюдалось гематологических и гастроинтестинальных нежелательных явлений, однако появились общая слабость 2-й ст. и снижение аппетита 1-й ст., которые могут быть связаны с введением бевацизумаба и атезолизумаба.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение подтверждает эффективность атезолизумаба в лечении аденокарциномы легкого. У пациента с диссеминированным неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого достигнутый ранее частичный эффект лечения на фоне поддерживающей терапии атезолизумабом и бевацизумабом сохраняется уже в течение трех лет без развития неприемлемой токсичности.

На основании результатов исследования 3-й фазы IMpower150 в марте 2019 г. EMA одобрило атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии больных метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого[1]. После одобрения в РФ с 2018 г. данная комбинация была включена в рекомендации Ассоциации онкологов России[2].

Поступила / Received 10.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2020
Принята в печать / Accepted 03.03.2020

[1] European Commission approves Roche's Tecentriq in combination with Avastin and chemotherapy for the initial treatment of people with a specific type of metastatic lung cancer. Available at: https://www.roche.com/de/media/releases/med-cor-2019-03-08.htm.
[2] Клинические рекомендации. Рак легкого. 2018. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_legkogo_pr2018.pdf.

**Список литературы**

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
2. Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Место иммуноонкологии в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли.* 2016;(3):17–24. doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
4. Косенок В.К., Бельская Л.В., Массард Ж., Завьялов А.А. Статистические закономерности заболеваемости раком легкого в Омской области. *Сибирский онкологический журнал*. 2016;15(4):21–25. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25.
5. Лактионов К.К., Юдин Д.И., Саранцева К.А., Лактионов К.П., Бредер В.В., Реутова Е.В. Клинический случай 3-летнего полного эффекта терапии пембролизумабом метастатической аденокарциномы легкого. *Медицинский совет*. 2018;(10):9–10. doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-9-10.
6. Bonomi P.D. Implications of key trials in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(5):1155–1164. doi: 10.1002/cncr.24815.
7. Herbst R., 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.
8. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőszi T., Fülöp A. et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10):S243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.483.
9. Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Byoung Chul Cho, Turna H.Z. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
10. Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L., Creelan B., Horn L., Steins M. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415–2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493.
11. Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L., Ready N., Stein M., Felip E. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
12. Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L., Ready N., Stein M., Felip E. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
13. Wang Y., Zhou S., Yang F., Qi X., Wang X., Guan X. et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–1019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
14. Pillai R.N., Behera M., Owonikoko T.K., Kamphorst A.O., Pakkala S., Belani C.P. et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271–277. doi: 10.1002/cncr.31043.

15. Fehrenbacher L, von Pawel J., Park K., Rittmeyer A., Gandara D.R., Aix S.P. et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1156–1170. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.039.
16. Reck M., Mok T.S.K., Nishio M., Jotte R.M., Capuzzo F., Orlandi F. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):387–401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0.
17. Spigel D., de Marinis F., Giaccone G., Reinmuth N., Vernenegre A., Barrios C.H. et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as first-line (1L) Treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl_5):v851–v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.

## References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (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 p. (In Russ.) Available at: https://nnood.ru/wp-content/uploads/2019/04/Statichticheskijj-ezhegodnik-Gercena-2018.pdf.
2. Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Okruzhnova M.A., Peregudova M.V. Immunotherapy for non-small cell lung cancer treatment. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors*. 2016;(3):17–24. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2016-3-17-24.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
4. Kosenok V.K., Belskaya L.V., Massard Z., Zavyalov A.A. Lung cancer incidence in Omsk region. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian journal of Oncology*. 2016;15(4):21–25. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-21-25.
5. Laktionov K.K., Yudin D.I., Sarantseva K.A., Laktionov K.P., Breder V.V., Reutova E.V. Clinical case of 3-year highly effect pembrolizumable therapy for metastatic lung adenocarcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(10):9–10. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-10-9-10.
6. Bonomi P.D. Implications of key trials in advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(5):1155–1164. doi: 10.1002/cncr.24815.
7. Herbst R., 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.
8. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csőszi T., Fülöp A. et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-Year Survival Update: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(10):S243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.483.
9. Mok T.S.K., Wu Y.L., Kudaba I., Kowalski D.M., Byoung Chul Cho, Turna H.Z. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
10. Carbone D.P., Reck M., Paz-Ares L., Creelan B., Horn L., Steins M. et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415–2426. doi: 10.1056/NEJMoa1613493.
11. Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L., Ready N., Stein M., Felip E. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
12. Borghaei H., Brahmer J.R., Horn L., Ready N., Stein M., Felip E. et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
13. Wang Y., Zhou S., Yang F., Qi X., Wang X., Guan X. et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–1019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
14. Pillai R.N., Behera M., Owonikoko T.K., Kamphorst A.O., Pakkala S., Belani C.P. et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271–277. doi: 10.1002/cncr.31043.
15. Fehrenbacher L., von Pawel J., Park K., Rittmeyer A., Gandara D.R., Aix S.P. et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2018;13(8):1156–1170. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.039.
16. Reck M., Mok T.S.K., Nishio M., Jotte R.M., Capuzzo F., Orlandi F. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):387–401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0.
17. Spigel D., de Marinis F., Giaccone G., Reinmuth N., Vernenegre A., Barrios C.H. et al. IMpower110: Interim overall survival (OS) Analysis of a Phase III Study of Atezolizumab (atezo) vs Platinum-Based Chemotherapy (chemo) as first-line (1L) Treatment (tx) in PD-L1-selected NSCLC. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl_5):v851–v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.

***Информация об авторах:***

**Розонова Ольга Андреевна,** аспирантка, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №1), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: rozonova.oa@yandex.ru

**Базаева Ирина Яковлевна,** к.м.н., врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №1), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: irinabazaeva@rambler.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 им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: veragorbounova@mail.ru

**Артамонова Елена Владимировна,** д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №1), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: artamonovae@mail.ru

***Information about the authors:***

**Olga A. Rozonova,** Ph.D. student, oncologist, the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 1), 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, 115478, Moscow, Russia; e-mail: rozonova.oa@yandex.ru

**Irina Y. Bazaeva,** Cand. Of Sci. (Med.), oncologist, the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 1), 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, 115478, Moscow, Russia; e-mail: irinabazaeva@rambler.ru

**Vera A. Gorbunova,** Dr. of Sci. (Med.), Professor, Principal Reseacher, the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 1), 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, 115478, Moscow, Russia; e-mail: veragorbounova@mail.ru

**Elena V. Artamonova,** Dr. of Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of Drug Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 1), 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, 115478, Moscow, Russia; e-mail: artamonovae@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-248-257

Клинический случай / Clinical case

Клиническое наблюдение

# Первично-множественный BRCA1-ассоциированный рак молочной железы и рак маточной трубы (клинический случай)

**И.Б. Кононенко**[1]✉,
e-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru
**А.В. Снеговой**[1]
**Я.А. Божченко**[1]
**Д.Н. Кравченко**[1]
**В.Ю. Сельчук**[2]
**О.В. Пальчинская**[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

[2] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

**Резюме**

**Введение.** Изучение мутации в генах BRCA1/2 впервые было инициировано в США и в Европе, а позднее и в России. Согласно статистике, у женщин с наличием мутации BRCA1/BRCA2 риск развития рака молочной железы и/или яичников выше, чем в общей популяции. По данным разных авторов, средний кумулятивный риск среди носителей BRCA1 составляет 65% (диапазон 44–78%) для рака молочной железы и 39% (диапазон 18–54%) для рака яичников. Для носителей мутаций в гене BRCA2 риск развития РМЖ составляет 45–49%, а риск развития РЯ не превышает 11–18%. При этом у пациенток с уже диагностированным РМЖ или РЯ риск развития второй опухоли сохраняется в течение всей жизни и может оставаться высоким даже в пожилом возрасте. Лечение BRCA-ассоциированного рака молочной железы и/или рака яичников практически не отличается от лечения спорадического рака и включает хирургический, лучевой метод и лекарственную противоопухолевую терапию. Однако существуют некоторые особенности, которые необходимо учитывать в клинической практике.

**Клинический случай.** В данной статье мы представляем клинический опыт лечения пациентки 32 лет с BRCA1-ассоциированным первично-множественным синхронным раком молочных желез и метахронным раком раком маточной трубы. В июле 2015 г. у пациентки был диагностирован синхронный рак обеих молочных желез (люминальный А рак правой молочной железы и люминальный В рак левой молочной железы). В рамках комплексного лечения и с согласия пациентки была проведена билатерильная аднексэктомия. При гистологическом исследовании операционного материала диагностирован рак маточной трубы in situ. С 16.03.2016 по настоящее время пациентка получает адъювантную эндокринотерапию без признаков прогрессирования заболевания.

**Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует необходимость комплекснго подхода к лечению BRCA-ассоциированного рака молочных желез и яичников у молодой пациентки.

**Ключевые слова:** BRCA, рак молочной железы, первично-множественный рак, рак яичников, синхронный рак

**Для цитирования:** Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Божченко Я.А., Кравченко Д.Н., Сельчук В.Ю.., Пальчинская О.В. Первично-множественный BRCA1-ассоциированный рак молочной железы и рак маточной трубы (клинический случай). *Медицинский совет*. 2020;(9):248–257. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-248-257.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Primary multiple BRCA associated breast cancer and ovarian cancer (clinical case)

**Inessa B. Kononenko**[1]✉,
e-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru
**Anton V. Snegovoy**[1]
**Yana A. Bozhchenko**[1]
**Dmitriy N. Kravchenko**[1]
**Vladimir Yu. Selchuk**[2]
**Olga V. Palchinskaia**[1]

[1] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

[2] A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

**Abstract**

**Introduction.** The study of mutation in BRCA1/2 genes was first initiated in the USA and Europe, and later in Russia. Statistics indicate that women with the BRCA1/BRCA2 mutation have a higher risk of breast and/or ovarian cancer than the general population. According to different authors, the average cumulative risk among BRCA1 carriers is 65% (range 44–78%) for breast cancer and 39% (range 18–54%) for ovarian cancer. For mutation carriers in the BRCA2 gene, the risk for breast cancer is 45–49%, while the risk for RNA is 11–18%. However, in patients already diagnosed with breast cancer or ovarian cancer, the risk of a second tumor persists throughout life and may remain high even in old age. Treatment of BRCA-associated breast cancer and/or ovarian cancer is almost the same as treatment for sporadic cancer, and includes surgical, radiation, and drug anticancer therapy. However, there are some features that need to be considered in clinical practice.



© Кононенко И.Б., Снеговой А.В., Божченко Я.А., Кравченко Д.Н., Сельчук В.Ю.., Пальчинская О.В., 2020

**Clinical case.** In this article we present the clinical experience of the treatment of a 32-year-old patient with BRCA1-associated primary multiple synchronous breast cancer and metachronous uterine tube cancer. In July 2015, the patient was diagnosed with synchronous cancer of both breast (Luminal A right breast cancer and Luminal B left breast cancer).
As part of a treatment and with the patient's consent, a bilateral adnexectomy was performed. In the histological examination of the operating material, the uterine tube cancer was diagnosed in situ. From 16.03.2016 to the present time the patient receives adjuvant endocrinotherapy without signs of disease progression.
**Conclusion.** This clinical case study presents the importance of a combined approach to the treatment and prevention of BRCA-associated cancer.

**Keywords:** BRCA, breast cancer, primary multiple cancer, ovarian cancer, synchronous cancer

**For citation:** Kononenko I.B., Snegovoy A.V., Bozhchenko Ya.A., Kravchenko D.N., Selchuk V.Yu., Palchinskaia O.V. Primary multiple BRCA associated breast cancer and ovarian cancer (clinical case). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):248–257. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-248-257.

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



## ВВЕДЕНИЕ

За последние четверть века произошли значимые события в фундаментальной онкологии. Развитие молекулярной генетики принципиально изменило представления о механизмах возникновения злокачественных опухолей [1].

История онкогенетики началась еще 1866 г. Француз Поль Брока́ одним из первых обнаружил наследственную предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ). Ученый описал десять случаев этого заболевания в четырех поколениях членов семьи его жены. Свою гипотезу он изложил в книге Le Traité des tumeurs, Paris (1866) [2].

И только в 1990 г. доктор Мэри Клэр Кинг подтвердила концепцию П. Брока́ о наличии связи между мутациями двух генов, риском развития рака молочной железы и рака яичников (РЯ). Мэри Клэр хотела назвать гены в честь П. Брока́, но поскольку в названии можно использовать лишь четыре буквы, она оставила сокращенную версию – BRCA1и BRCA2 (BReast CAncer Suspectibility Gene) [3–5].

Ген BRCA1 расположен на длинном плече 17-й хромосомы (локус17q21), а BRCA2 – на длинном плече 13-й хромосомы (13q12–13).

Гены кодируют ядерные фосфобелки, которые участвуют в регуляции репарации ДНК. Основная роль этих белков – восстановление двунитевых разрывов ДНК, которые возникают спонтанно в ходе роста клеток или в результате действия химических соединений, ионизирующего, ультрафиолетового излучения и являются наиболее губительными для клетки. Для сохранения целостности генома в клетке запускается ряд процессов, обеспечивающих репарацию повреждений ДНК. Баланс этих событий регулируется генами контроля клеточного цикла, такими как BRCA1 и BRCA2. Эти гены также принято называть опухолевыми супрессорами, так как они ингибируют дальнейший рост клеток с возникшими генетическими аномалиями, индуцируя программированную клеточную гибель (апоптоз). Утрата функции этих генов приводит к накоплению ошибок репарации повреждений ДНК, нарушению процессов регуляции клеточного цикла, дифференцировки клетки и апоптоза. В результате возникает генетическая нестабильность, предопределяющая развитие злокачественной опухоли. Одним из механизмов инициации опухолевого роста является дефект гена-супрессора BRCA1 [6].

Продукт, кодируемый геном BRCA1, образует комплекс белков BARA (BRCA-associated genome surveillance complex), которые участвуют в репарации ДНК, обеспечивая целостность и стабильность генома [7].

Существуют два основных механизма восстановления двунитевых разрывов. Это негомологичное соединение концов и гомологичная рекомбинация. Негомологичное соединение концов – это менее точный способ репарации, поскольку часть генетического материала утрачивается. Гомологичная рекомбинация, которая выполняется с помощью белка BRCA1, полностью восстанавливает повреждения ДНК. Такой механизм репарации позволяет избежать потерь генетического материала [8; 9; 10, с. 505–517].

Но если механизм гомологичной рекомбинации не работает, то восстановления ДНК не происходит. Такие нарушения возникают в клетках с врожденной мутацией в одном из аллелей гена BRCA1. А при сочетании этого события с инактивацией второго аллеля в соматической клетке возникает опухоль [11].

Изучение мутации в генах BRCA1/2 впервые было инициировано в США и в Европе, а позднее и в России. Исследования показали, что стойкое нарушение последовательности ДНК связано с наследственной предрасположенностью к развитию рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ). В 1997 г. российские ученые опубликовали данные обследования больных с семейными формами рака яичников. В результате этой работы ученые установили, что наиболее распространенной мутацией является BRCA1 5382insC. Впервые эта мутация была выявлена у женщин еврейского происхождения и закрепилась за этой этнической группой [12]. Однако дальнейшие исследования показали, что эта мутация наблюдается у коренного населения Польши, Литвы, Латвии и Белоруссии, то есть имеет славянское происхождение. Наличие данного варианта мутации у евреев-ашкенази – выходцев преимущественно из Восточной Европы, вероятнее всего, связано с длительным сосуществованием славян и евреев на сопряженных территориях. Мутация BRCA1 5382insC встречает-

ся в 2–5% всех случаев РМЖ [13–16]. Средний кумулятивный риск среди носителей BRCA1 составляет 65% (диапазон 44–78%) для рака молочной железы и 39% (диапазон 18–54%) для рака яичников. Для носителей мутаций в гене BRCA2 риск развития РМЖ составляет 45–49%, а риск развития РЯ не превышает 11–18% [17].

Наличие семейного анамнеза значимо увеличивает риски: у носителей мутаций в гене BRCA1 рак молочной железы наблюдается до 87%, а рак яичников – до 44% [18]. Для носителей мутаций в гене BRCA2 риск РМЖ составляет до 84%, а рака яичников – до 27% [19].

У более молодых носительниц мутации генов BRCA1/BRCA2 нередко выявляют сочетание рака одной или обеих молочных желез и рака яичников. Такие опухоли могут возникать одновременно или с интервалом до 6 месяцев, и их классифицируют как синхронные. Опухоли, которые диагностируют с интервалом более 6 месяцев, называют метахронными. По данным зарубежных исследований, ежегодный риск контралатерального РМЖ составляет 0,5–0,8%. У женщин с синхронными опухолями прогноз хуже (рецидивы, общая выживаемость) по сравнению с теми, у кого односторонний или метахронный рак [20].

В последние годы очень много внимания уделяют ранней диагностике наследственных онкологических синдромов. Генетическое тестирование позволяет определять предрасположенность к развитию РМЖ и/или РЯ у женщин с дефектами BRCA1 и BRCA2. Для таких женщин рассматривают динамическое наблюдение с установленными временными интервалами, которые отличаются от стандартного скрининга спорадического рака. Клинический осмотр, ультразвуковое исследование молочных желез и органов малого таза проводятся каждые 6 месяцев начиная с 25-летнего возраста, а после 30 лет – чередование маммографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) 1 раз в год [21].

Наиболее эффективной стратегией по снижению риска развития BRCA1/2-ассоциированного РМЖ является двусторонняя профилактическая мастэктомия, которая включена во многие зарубежные клинические рекомендации. Также женщинам с уже установленным BRCA-ассоциированным РМЖ рекомендуют выполнение профилактической контралатеральной мастэктомии [20–31].

И хотя лечение BRCA-ассоциированного рака молочной железы и/или рака яичников не отличается от такового при спорадическом раке, существуют некоторые особенности, которые необходимо учитывать в клинической практике. Например, при выполнении органосохраняющей операции и лучевой терапии следует учитывать высокий риск развития рака в органах-мишенях (контралатеральный РМЖ, ипсилатеральный рецидив, рак яичников) [32]. Еще одной важной характеристикой BRCA1-ассоциированных опухолей является чувствительность к цисплатину [33].

Польские ученые в 2009 г. опубликовали первые результаты клинических исследований, демонстрирующие эффективность цисплатина у этой таргетной популяции. Эффективность препаратов платины у пациентов с мутациями BRCA связывают с противоопухолевым механизмом действия этой фармакологической группы. Платиновые производные приводят к двунитевым разрывам молекул ДНК в клетке. Репарация этих разрывов происходит путем гомологичной рекомбинации при функционировании комплекса BRCA1 и белков-корегуляторов BRCA2 и RAD51. При нарушении функции BRCA1 возникает дефицит гомологичной рекомбинации и ДНК не восстанавливается. В результате сочетания вышеописанных событий опухолевая клетка погибает.

Согласно этим данным существует предположение, что мутация гена BRCA1 может быть биомаркером чувствительности к препаратам платины.

Следует отметить, что международные и российские эксперты придерживаются единого мнения в отношении стратегии лечения пациенток с BRCA1/2-ассоциированным раком: применение тех же методов и подходов, как для спорадического рака, за исключением таргетной терапии.

С 2014 г. в клиническую практику вошли препараты – ингибиторы PARP, которые продемонстрировали высокую эффективность при раке яичников, ассоциированном с мутацией в генах BRCA1 и BRCA2. Препараты из этой группы ингибируют восстановление двунитевых разрывов ДНК, что в условиях нарушенной функции BRCA1/2 тормозит процесс гомологичной рекомбинации. Эффективность олапариба доказана у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников, рака маточной трубы или перитонеального рака высокой степени злокачественности у пациенток, ответивших на платиносодержащую химиотерапию. В мире уже накоплен большой клинический опыт применения препарата олапариб в качестве поддерживающей монотерапии распространенного рака яичников, рака маточной трубы или перитонеального рака высокой степени злокачественности у пациенток с мутациями в генах BRCA, достигших объективного ответа (полного или частичного) на платиносодержащей химиотерапии первый линии. К тому же, совсем недавно препарат был зарегистрирован для лечения пациенток с BRCA-ассоциированным метастатическим раком молочной железы.

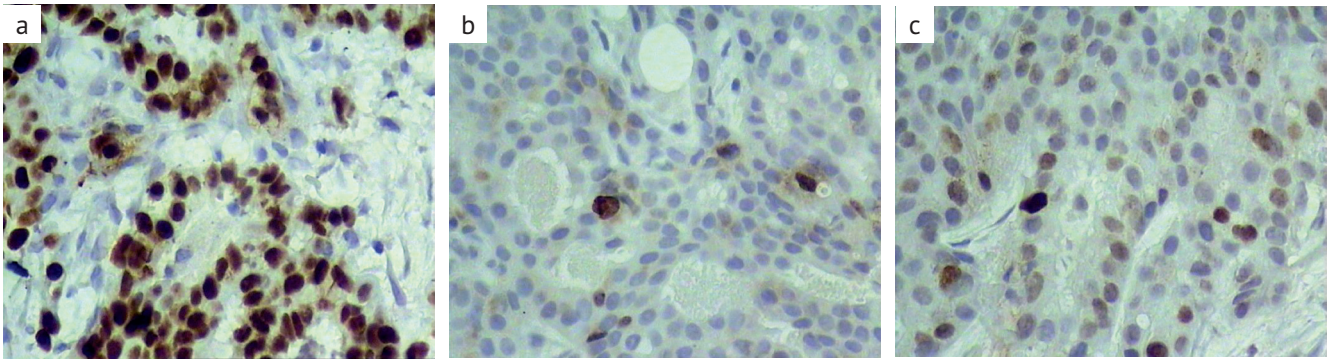
## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В настоящее время мы имеем опыт лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы и рака яичников. Приводим собственное наблюдение.

Пациентка Н., 32 года, в июле 2015 г. обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с жалобами на узловое образование в правой и левой молочной железе. Пациентка была в хорошем соматическом состоянии, без сопутствующей патологии и без семейной истории онкологических заболеваний. В анамнезе двое родов. Диагноз был установлен через 3 месяца после рождения второго ребенка. По результатам проведенного клинико-инструментального, гистологического и иммуногистохимического исследования (ИГХ) было диагностировано узловое образование 22 × 15 мм на границе наружных квадрантов в правой молочной железе. Верифицирован рак неспецифического типа G2.

● ***Рисунок 1.*** Иммуногистохимическое исследование опухоли в молочной железе до операции
*a) с экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона (Гематоксилин, ×40); b) с экспрессией Ki 67 (Гематоксилин, ×40); c) с экспрессией p53 (Гематоксилин, ×40)*

● ***Figure 1.*** Immunohistochemical testing of a breast tumor before surgery
*a) with the expression of estrogen and progesterone receptors (Hematoxylin, ×40); b) with the expression of Ki 67 (Hematoxylin, ×40); c) with express p53 (Hematoxylin, ×40)*




Обнаружена экспрессия эстрогеновых (ЭР 8 баллов) и прогестероновых (ПР 5 баллов) рецепторов, отрицательный статус HER2/neu-, Ki67 = 15%, p53 = 8%. Полученные данные ИГХ соответствуют фенотипу «люминальный А, HER2-негативный» (*рис. 1a, b, c*).

В левой молочной железе также было выявлено узловое образование 23 × 26 мм в верхне-наружном квадранте с гистологической картиной рака неспецифического типа G3. ИГХ: ЭР 8 баллов, ПР 8 баллов, HER2/neu-, Ki67 – 55%, p53 = 12%, фенотип «люминальный В».

По данным УЗИ выявлено увеличение левых подмышечных лимфатических узлов до 14–15 мм. Цитологическое исследование материала, полученного путем выполнения пункционной тонкоигольной биопсии, подтвердило наличие в лимфатических узлах комплексов раковых клеток.

Учитывая то, что у пациентки в возрасте моложе 40 лет был диагностирован двусторонний рак молочных желез, в план обследования было включено генетическое исследование для исключения или подтверждения BRCA-ассоциированного рака. Данное тестирование было необходимо для определения дальнейшей тактики лечения (выполнение профилактической мастэктомии, реконструктивно-пластического компонента хирургического лечения, лекарственной противоопухолевой терапии, объема лучевой терапии и двусторонней аднексэктомии).

По данным российского исследования (Л.Н. Любченко), доля молодых пациенток в возрасте ⩽ 41 года (на момент постановки диагноза) с мутацией BRCA1/2 и с контралатеральным РМЖ составляет 42%. При этом семейная история прослежена у 53%, а спорадические случаи составили лишь 15,6%. Синхронные опухоли молочных желез были диагностированы у 43,8% носителей мутантного BRCA-статуса [34].

При проведении молекулярно-генетического исследования у пациентки обнаружен наследственный BRCA1-ассоциированный двусторонний рак молочных желез. Была выявлена герминальная мутация 5382insC в 1755-м кодоне 20-го экзона гена BRCA1 в гетерозиготном состоянии, приводящая к «stop codon 1829» в результате сдвига рамки считывания. Мутация 5382insC зарегистрирована в Международной базе данных BIC как клинически значимый вариант. Риск развития рака яичников в этом случае значительно превышает общепопуляционный. Риск наследования герминальной мутации родственниками первой степени родства составляет 50%.

С учетом выявленного BRCA1-ассоциированного РМЖ пациентке было выполнено КТ органов грудной клетки, брюшной полости и МРТ малого таза. Других опухолей или метастатического поражения органов выявлено не было. Показатели опухолевых маркеров в сыворотке крови были в пределах референсных значений.

На основании данных клинико-инструментального, гистологического, ИГХ и молекулярно-генетического исследования был установлен диагноз «BRCA1-ассоциированный синхронный рак молочных желез»:

Рак правой молочной железы T2N0M0 (ЭР 8 баллов, ПР 5 баллов, HER2/neu-, Ki67 = 15%, p53 = 8%, G2). Фенотип «люминальный А, HER2-негативный».

Рак левой молочной железы T2N1M0 (ЭР 8 баллов, ПР 8 баллов, HER2/neu-, Ki67 = 55%, p53 = 12%, G3). Фенотип «люминальный В, HER2-негативный».

План лечения был выработан мультидисциплинарным консилиумом с участием хирургов, химиотерапевтов, радиологов, генетиков и врачей диагностической службы. На первом этапе было рекомендовано проведение неоадъювантной химиотерапии. Известно, что генетически обусловленный рак молочной железы характеризуется более агрессивными клинико-биологическими характеристиками по сравнению со спорадическими опухолями, что повышает вероятность достижения полного патоморфологического ответа (ППО) [35]. По данным исследования, представленного N.H. Sæther et al., ППО после неоадъювантной химиотерапии с включением цисплатина наблюдался у 10 из 12 пациенток (83%) с BRCA1-ассоциированным РМЖ [36].

До начала лечения пациентке была оказана психологическая поддержка. В беседе с психологом были обсуждены важные вопросы, касающиеся репродуктивной, эмоцио-

нальной и социально-экономической сферы жизни пациентки. С августа по октябрь 2015 г. было проведено 4 курса неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме «АС» (доксорубицин 60 мг/м$^2$ и циклофосфан 600 мг/м$^2$). Клиническая и диагностическая оценка эффекта проводилась после 2-го и 4-го курса химиотерапии. По данным ММГ + УЗИ отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения опухолевых узлов, что позволило продолжить неоадъювантную химиотерапию. Далее было проведено 12 еженедельных введений комбинированной химиотерапии: паклитаксел 80 мг/м$^2$ + карбоплатин AUC2. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что при наличии мутации BRCA1 комбинация производных платины с таксанами позволяет значимо увеличить эффективность химиотерапии [37].

После завершения всех курсов химиотерапии было проведено контрольное обследование: в правой молочной железе опухоль уменьшилась с 22 × 15 до 16 × 11 мм. В верхне-наружном квадранте левой молочной железы образование уменьшилось с 23 × 26 до 19 × 13 мм. По данным УЗИ патологически измененные лимфатические узлы не визуализировались.

За время проведения химиотерапии состояние пациентки было удовлетворительным. Из нежелательных явлений отмечалась гематологическая токсичность: нейтропения в пределах 2–3-й степени, тромбоцитопения 2-й степени, тошнота 1-й степени. На последних еженедельных курсах появились симптомы сенсорной нейропатии с максимальной выраженностью 2-й степени тяжести. Удлинение интервала до 6 дней было связано с нейтропенией 3-й степени на фоне режима АС и до 5 дней в связи с тромбоцитопенией, возникшей на фоне терапии паклитакселом и карбоплатином. Других нежелательных явлений не отмечалось.

Через 3 недели после окончания последнего курса ХТ пациентке была проведена операция. Объем хирургического лечения был запланирован с учетом данных о генетических, биологических особенностях опухолей, а также возраста и предпочтений пациентки по косметическому эффекту.

По данным метаанализа 2014 г. проведение мастэктомии у пациенток с генетически обусловленным раком молочной железы улучшает показатели безрецидивной выживаемости [38].

20.02.2016 г. было выполнено хирургическое лечение в объеме двусторонней подкожной радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц с одномоментной реконструкцией экспандерами. При морфологическом исследовании в правой молочной железе были выявлены остаточные единичные комплексы дистрофически измененных опухолевых клеток, лечебный патоморфоз 3-й степени, в лимфоузлах реактивные изменения. В левой молочной железе очаги фиброза, единичные раковые эмболы в сосудах, лечебный патоморфоз 4-й степени, в лимфоузлах реактивные изменения (*рис. 2a, b, c, d*).

С учетом фенотипа опухолей пациентке была рекомендована адъювантная эндокринотерапия: эксеместан по 1 таблетке в день ежедневно и бусерелин-депо 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, которую она начала 16.03.2016 г. Оба препарата были рекомендованы на 5 лет терапии.

Эффективность добавления овариальной супрессии к адъювантной эндокринотерапии была доказана в двух рандомизированных исследованиях SOFT и TEXT, результаты которых впервые были представлены в 2015 г. Наибольший выигрыш при сочетании терапии эксеместаном и аналогом лютеинизирующего гормона имели женщины моложе 35 лет. В 2018 г. на ASCO Meredith M. Regan из института Dana-Farber (Cancer Institute in Boston, USA) представила результаты TEXT/SOFT при медиане времени наблюдения 9 лет. Назначение ингибиторов ароматазы на фоне овариальной супрессии эксперты признали как предпочтительную терапию для пациенток с неблагоприятными факторами прогноза: молодой возраст, метастазы в подмышечные лимфатические узлы, большая опухоль, высокая степень злокачественности [39].

Одновременно с адъювантным лечением пациентке была проведена лучевая терапия на левую реконструированную молочную железу (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр) и регионарные лимфоузлы (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр). На дозе 46 Гр отмечена лучевая реакция 1-й степени в виде умеренной эритемы кожи в облучаемой области. Лучевая терапия была проведена в период с 11.04.2016 по 18.05.2016 г. В ноябре 2016 г. выполнен следующий этап хирургического лечения – замена экспандеров на эндопротезы обеих молочных желез.

Пациентка самостоятельно приняла решение о выполнении билатеральной аднексэктомии. Таким образом, одновременно была выполнена лапароскопическая билатеральная аднексэктомия. В результате морфологического исследования был выявлен рак маточной трубы in situ, серозная карцинома low-grade (*рис. 3a, b*).

24.11.2016 г. была выполнена лапароскопическая экстирпация матки, оментэктомия. Признаков опухолевого роста в удаленном материале не выявлено.

По данным литературы, частота встречаемости синхронного сочетания РМЖ и РЯ у носительниц мутаций генов *BRCA1/2* составляет около 5–10%, при этом средний возраст женщин на момент диагностирования РЯ, как правило, меньше чем при аналогичном спорадическом раке [40–42]. Еще одной важной особенностью является то, что у носительниц BRCA генетической мутации чаще выявляют рак маточной трубы. При этом своевременно диагностировать такие опухоли крайне затруднительно. Гистологические исследования, выполненные после профилактических тубовариоэктомий, показали, что признаки дисплазий в слизистых маточных трубах появляются значительно раньше, чем на поверхности яичников. Часто патологические изменения были обнаружены в инклюзионных кистах [43]. В литературе опубликованы данные, которые свидетельствуют о том, что интраэпителиальные карциномы маточных трубах были обнаружены у 35–70% больных «несемейным раком яичников» и перитонеальной низкодифференцированной серозной карциномой [43]. Эксперты высказывают предположение, что именно

**Рисунок 2.** Гистологическое исследование опухоли в молочной железе
*a) лечебный патоморфоз. Фиброз, единичные структуры рака in situ и лимфоидная инфильтрация (Гематоксилин, ×5); b) лечебный патоморфоз. Фиброз и отложение солей кальция (Гематоксилин, ×5); c) лечебный патоморфоз. Фиброз, единичные дистрофичные опухолевые клетки (Гематоксилин, ×10); d) лечебный патоморфоз. Фиброз с гиалинозом (Гематоксилин, ×5)*

**Figure 2.** Histological examination of a mammary gland tumour
*a) therapeutic pathomorphosis. Fibrosis, single structures of tumour in situ and lymphoid infiltration (Hematoxylin, ×5); b) therapeutic pathomorphosis. Therapeutic pathomorphosis. Fibrosis and calcification (Hematoxylin, ×5); c) therapeutic pathomorphosis. Fibrosis, single dystrophic tumour cells (Hematoxylin, ×10); d) therapeutic pathomorphosis. Hyaline fibrosis (Hematoxylin, ×5)*

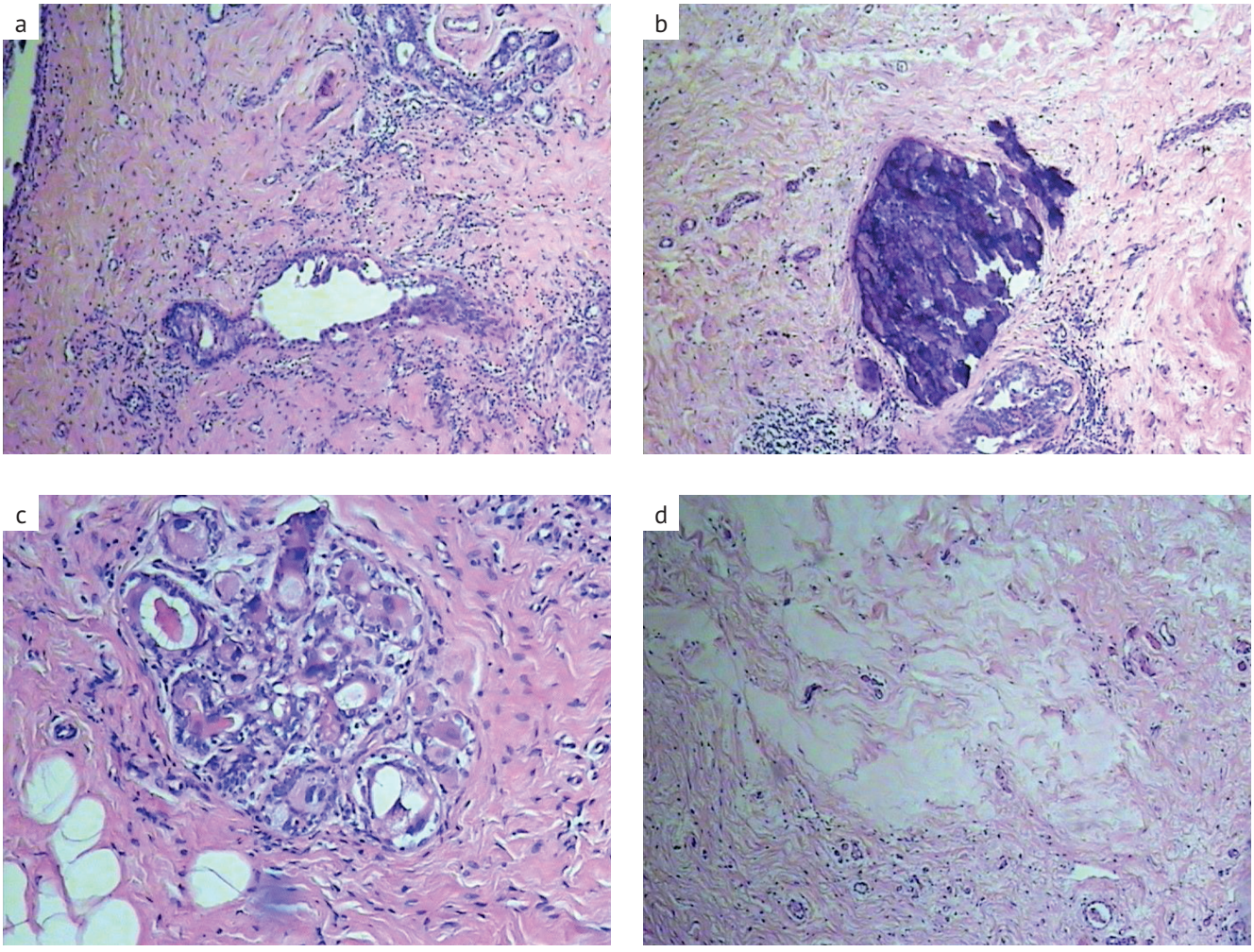
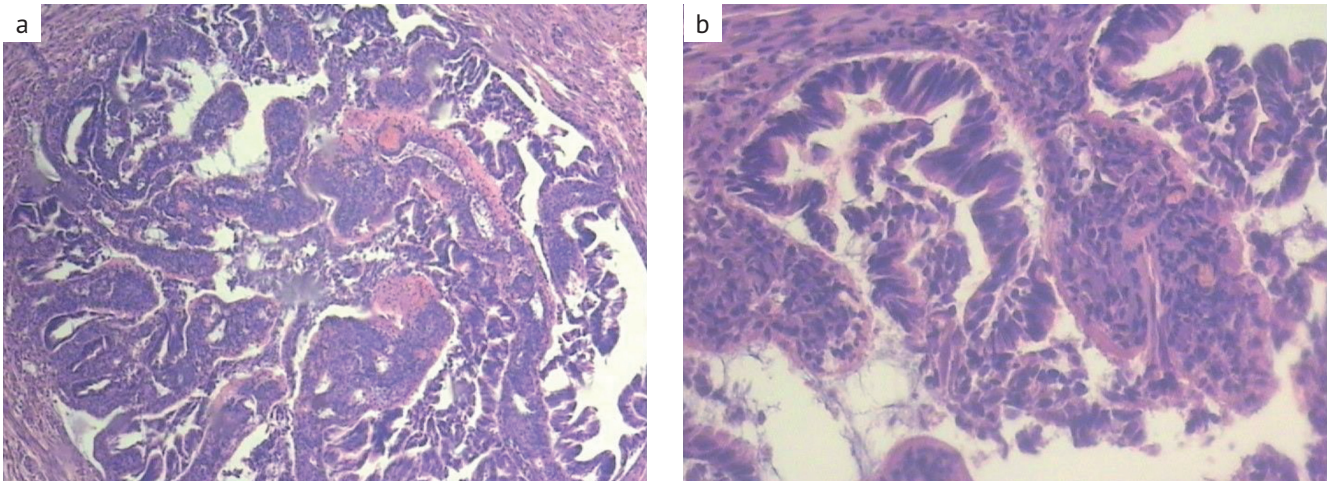



**Рисунок 3.** Гистологическое исследование. Маточная труба. Рак in situ
*a) Гематоксилин, ×5; b) Гематоксилин, ×20*

**Figure 3.** Histological examination. Uterine tube. Tumour in situ
*a) Hematoxylin, ×5; b) Hematoxylin, ×20*



интраэпителиальные карциномы фимбриальных отделов маточных труб могут быть единственным источником низкодифференцированных опухолей как у пациенток – носительниц мутаций генов BRCA1/2, так и у лиц без генетической предрасположенности [44].

Таким образом, у пациентки оказался первично-множественный BRCA1-ассоциированный синхронный рак молочных желез и метахронный рак маточной трубы.

После выполнения лапароскопической билатеральной аднексэктомии и экстирпации матки с оментэктомией пациентке была отменена лекарственная супрессия яичников для лечения люминального подтипа рака молочных желез. Пациентка продолжает получать эндокринотерапию эксеместаном. Среди нежелательных явлений отмечены приливы.

Динамическое наблюдение за данной пациенткой продолжается. В соответствии с рекомендациями выполняется контрольное обследование (МРТ мягких тканей передней грудной стенки, регионарных зон, специфичных для рака молочной железы, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки и оценка СА-125). В мае 2020 г. признаков прогрессирования заболевания не выявлено. Рекомендовано продолжение эндокринотерапии эксеместаном до 5 лет. Период наблюдения составил более 4 лет с момента диагностирования BRCA1-ассоциированного рака. Пациентка продолжает работать, ведет привычный образ жизни с хорошим качеством и воспитывает двух здоровых мальчиков 9 и 5 лет.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития рака молочной железы и рака яичников у женщин с мутацией генов BRCA1/BRCA2 значимо превышает таковой в общей популяции. У более молодых носительниц мутации генов BRCA1/BRCA2 часто выявляют сочетание рака одной или обеих молочных желез и рака яичников. За последние несколько лет было проведено много исследований относительно преимуществ различных вариантов скрининга и профилактики для носителей мутации генов BRCA1/BRCA2. Эффективность профилактической двусторонней аднексэктомии и двусторонней мастэктомии у женщин с выявленными мутациями BRCA хорошо описана.

Носители мутации BRCA1/2 с уже диагностированным раком молочной железы или раком яичников вызывают серьезную озабоченность в отношении развития второй опухоли у этих пациенток. Как показывают исследования, риск сохраняется в течение всей жизни и может оставаться высоким даже в пожилом возрасте.

Рекомендации относительно динамического наблюдения за такой группой пациенток практически отсутствуют.

Представленный клинический случай свидетельствует о том, что при разработке стратегии и терапевтического подхода для носителей мутации BRCA1/2 необходимо учитывать возможность возникновения синхронного и/или метахронного рака.

Кроме того, клинический случай показал, что даже при низкой стадии РМЖ и более благоприятном фенотипе (люминальный A/B) выполнение профилактической двусторонней аднексэктомии может быть оправданно.

Профилактическая аднексэктомия при мутациях в генах BRCA1/2 широко применяется в мире, поскольку снижает риск развития рака яичников, фаллопиевой трубы и рака брюшины на 85–90%. Исследования указывают на существенное снижение риска смерти при проведении профилактической двусторонней аднексэктомии женщинам, у которых в анамнезе рак молочной железы (отношение рисков [ОР], 0,31 [95% CI, 0,24–0,39]). При этом наиболее значимые результаты наблюдались среди женщин с мутацией BRCA1 (ОР, 0,21 [95% ДИ, 0,12–0,37]) [45].

Ведущие зарубежные эксперты рекомендуют обсуждать с пациенткой возможность выполнения аднексэктомии вскоре после диагностирования BRCA-ассоциированного рака молочной железы. Они также рекомендуют проводить операцию в первый год лечения, чтобы увеличить пользу.

Поступила / Received 03.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 19.06.2020

**Список литературы**

1. Имянитов Е.Н., Калиновский В.П., Князев П.Г., Лыщев А.А., Новиков Л.Б. Молекулярная генетика опухолей человека. *Вопросы онкологии.* 1997;43(1):95–101. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=26105529.
2. Groep P., Wall E., Diest P. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr).* 2011;34(2):71–88. doi: 10.1007/s13402-011-0010-3.
3. Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;378(6559):789–792. doi: 10.1038/378789a0.
4. Tavtigian S.V., Simard J., Rommens J., Couch F., Shattuck-Eidens D., Neuhausen S. et al. The Complete BRCA2 Gene and Mutations in Chromosome 13q-linked Kindreds. *Nat Genet.* 1996;12(3):333–337. doi: 10.1038/ng0396-333.
5. Bae I., Fan S., Meng Q., Rih J.K., Kim H.J., Kang H.J. et al. BRCA1 induces antioxidant gene expression and resistance to oxidative stress. *Cancer Res.* 2004;64(21):7893–7909. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1119.
6. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S.V. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66–71. doi: 10.1126/science.7545954.
7. Wang Y., Cortez D., Yazdi P., Neff N., Elledge S.J., Qin J. BASC a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev.* 2000;14(8):927–939. Available at: https://europepmc.org/article/pmc/316544.
8. Caestecker K., Van de Walle G. The role of BRCA1 in DNA double-strand repair: past and present. *Exp Cell Res.* 2013;319(5):575–587. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.11.013.
9. Кропельницкий В.А., Захарцева Л.М., Чешук В.Е. Структура и функция белка BRCA1. Роль в процессах репарации ДНК. *Онкология.* 2014;16(4):244–246. Режим доступа: http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/137750.
10. Weinberg R.A. Maintenance of genomic integrity and the development of cancer. In: Weinberg R.A. (ed.). *The biology of cancer.* 1st ed. New York: Garland Science; 2007.
11. Kelsel D.P., Black D.M., Bishop D.T., Spurr N.K. Genetic analysis of the BRCA1 region in a large breast/ovarian family: refinement of the minimal region containing BRCA1. *Hum Mol Genet.* 1993;2(11):1823–1828. doi: 10.1093/hmg/2.11.1823.
12. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet.* 1996;14(2):185–187. doi: 10.1038/ng1096-185.
13. Gorski B., Cybulski C., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Jakubowska A. et al. Breast cancer predisposing alleles in Poland. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;92(1):19–24. doi: 10.1007/s10549-005-1409-1.

14. Tikhomirova L., Sinicka O., Smite D., Eglitis J., Hodgson S.V., Stengrevics A. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. *Fam Cancer.* 2005;4(2):77–84. doi: 10.1007/s10689-004-2758-3.
15. Elsakov P., Kurtinaitis J., Petraitis S., Ostapenko V., Razumas M., Razumas T. et al. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania. *Clin Genet.* 2010;78(4):373–376. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01404.x.
16. Gayther S.A., Harrington P., Russell P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Am J Hum Genet.* 1997;60(5):1239–1242. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9150173.
17. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Amer J Human Genet.* 2003;72(5):1117–1130. doi: 10.1086/375033.
18. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T. Narod S.A., Goldgar D.E. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet.* 1994;343(8899):692–695. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91578-4.
19. Ford D., Easton D.F., Stratton M., Narod S.A., Goldgar D.E., Devilee P. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62(3):676–689. doi: 10.1086/301749.
20. Heron D.E., Komarnicky L.T., Hyslop T., Schwartz G.F., Mansfield C.M. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer.* 2000;88(12):2739–2750. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10870056/
21. Giuliano A.E., Boolbol S., Degnim A., Kuerer H., Leitch A.M., Morrow M. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(9):2425–2427. doi: 10.1245/s10434-007-9447-z.
22. van Sprundel T.C., Schmidt M.K., Rookus M.A., Brohet R., van Asperen C.J., Rutgers E.J. et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005;93(3):287–292. doi: 10.1038/sj.bjc.6602703.
23. Li X., You R., Wang X., Liu C., Xu Z., Zhou J. et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3971–3981. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1465.
24. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J., Frank T.S., Soderberg C.L., Sitta D.L. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1633–1637. doi: 10.1093/jnci/93.21.1633.
25. Schover L.R. A Lesser Evil: Prophylactic Mastectomy for Women at High Risk for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3918–3919. doi: 0.1200/JCO.2008.17.4227.
26. Balma A.J., Diez O., Rubio I., Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl. 6):vi31–vi34. doi: 10.1093/annonc/mdr373.
27. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80–87. doi: 10.1093/jnci/djn442.
28. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M., Robson M.E., Lee J.B., Garber J.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331–1337. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9626.
29. Metcalfe K., Gershman S., Lynch H.T., Ghadirian P., Tung N.M, Kim-Sing C. et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1384–1392. doi: 10.1038/bjc.2011.120.
30. Mattos D., Gfrerer L., Reish R.G., Hughes K.S., Cetrulo C.L., Colwell A.S. et al. Lifetime Costs of Prophylactic Mastectomies and Reconstruction versus Surveillance. *Plastic and reconstructive surgery.* 2015;136(6):730–740. doi: 10.1097/PRS.0000000000001763.
31. Adami H.O., Bergstrom R., Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer.* 1985;55(3):643–647. doi: 10.1002/1097-0142(19850201)55:3<643:aid-cncr2820550328>3.0.co;2-l.
32. Dent R., Warner E. Screening for hereditary breast cancer. *Semin Oncol.* 2007;34(5):392–400. doi: 10.1053/j.seminoncol.2007.07.002.
33. Byrski T., Huzarski T., Dent R., Gronwald J., Zuziak D., Cybulski C. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):359–363. doi: 10.1007/s10549-008-0128-9.
34. Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С., Емельянова М.А., Будик Ю.А., Тюляндина А.С. и др. *Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли.* 2013;(2):53-61. doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
35. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E., Olopade O.I., Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e4975. doi: 10.1097/MD.0000000000004975.
36. Sæther N.H., Skuja E., Irmejs A., Maksimenko J., Miklasevics E., Purkalne G., Gardovskis J. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in BRCA1-positive breast cancer: a retrospective cohort analysis and literature review. *Hereditary Cancer in Clinical Practice.* 2018;16:9. doi: 10.1186/s13053-018-0092-2.
37. Sharma P., Lopez-Tarruella S., García-Saenz J.A., Ward C., Connor C.S., Gómez H.L. et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res.* 2017;23(3):649–657. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0162.
38. Esposito A., Criscitiello C., Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience.* 2015;9:518. doi: 10.3332/ecancer.2015.518.
39. Valachis A., Nearchou A.D., Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):443–455. doi: 10.1007/s10549-014-2890-1.
40. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol.* 2003;88(1;2):8–13. doi: 10.1006/gyno.2002.6674.
41. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolniy F., Rhei E., Maresco D.L. et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA.* 2000;283(17):2260–2265. doi: 10.1001/jama.283.17.2260.
42. Wooster R., Weber B.L. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2339–2347. doi: 10.1056/NEJMra012284.
43. Жорданиа К.И., Паяниди Ю.Г., Гокадзе Н.Н., Калиничева Е.В. Рак яичников, мутации BRCA и ингибиторы PARP. *Онкогинекология.* 2017;(1):37–44. Режим доступа: https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2017_1/01_17_37.pdf.
44. Yamauchi H., Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(1):45–51. doi: 10.1007/s10147-017-1208-9.
45. Finch A.P., Lubinski J., Moller P., Singer C.F., Karlan B., Senter L. et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547–1553. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.


## References


1. Imyanitov E.N., Kalinovskyi V.P., Knyazev P.G., Lyshchev A.A., Novikov L.B. Molecular genetics of human tumors. *Voprosi oncologii = Problems in oncology.* 1997;43(1):95–101. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=26105529.
2. Groep P., Wall E., Diest P. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr).* 2011;34(2):71–88. doi: 10.1007/s13402-011-0010-3.
3. Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;378(6559):789–792. doi: 10.1038/378789a0.
4. Tavtigian S.V., Simard J., Rommens J., Couch F., Shattuck-Eidens D., Neuhausen S. et al. The Complete BRCA2 Gene and Mutations in Chromosome 13q-linked Kindreds. *Nat Genet.* 1996;12(3):333–337. doi: 10.1038/ng0396-333.
5. Bae I., Fan S., Meng Q., Rih J.K., Kim H.J., Kang H.J. et al. BRCA1 induces antioxidant gene expression and resistance to oxidative stress. *Cancer Res.* 2004;64(21):7893–7909. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1119.
6. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S.V. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66–71. doi: 10.1126/science.7545954.
7. Wang Y., Cortez D., Yazdi P., Neff N., Elledge S.J., Qin J. BASC a super complex of BRCA1-associated proteins involved in the recognition and repair of aberrant DNA structures. *Genes Dev.* 2000;14(8):927–939. Available at: https://europepmc.org/article/pmc/316544.
8. Caestecker K., Van de Walle G. The role of BRCA1 in DNA double-strand repair: past and present. *Exp Cell Res.* 2013;319(5):575–587. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.11.013.
9. Kropelnitskyi V.A., Zakhartseva L.M., Cheshyk V.E. Structure and function of the BRCA1 protein. Its role in the DNA reparation processes. *Onkologiya = Oncologia.* 2014;16(4):244–246. (In Russ.) Available at: http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/137750.

10. Weinberg R.A. Maintenance of genomic integrity and the development of cancer. In: Weinberg R.A. (ed.). *The biology of cancer.* 1st ed. New York: Garland Science; 2007.
11. Kelsel D.P., Black D.M., Bishop D.T., Spurr N.K. Genetic analysis of the BRCA1 region in a large breast/ovarian family: refinement of the minimal region containing BRCA1. *Hum Mol Genet.* 1993;2(11):1823–1828. doi: 10.1093/hmg/2.11.1823.
12. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet.* 1996;14(2):185–187. doi: 10.1038/ng1096-185.
13. Gorski B., Cybulski C., Huzarski T., Byrski T., Gronwald J., Jakubowska A. et al. Breast cancer predisposing alleles in Poland. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;92(1):19–24. doi: 10.1007/s10549-005-1409-1.
14. Tikhomirova L., Sinicka O., Smite D., Eglitis J., Hodgson S.V., Stengrevics A. High prevalence of two BRCA1 mutations, 4154delA and 5382insC, in Latvia. *Fam Cancer.* 2005;4(2):77–84. doi: 10.1007/s10689-004-2758-3.
15. Elsakov P., Kurtinaitis J., Petraitis S., Ostapenko V., Razumas M., Razumas T. et al. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania. *Clin Genet.* 2010;78(4):373–376. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01404.x.
16. Gayther S.A., Harrington P., Russell P., Kharkevich G., Garkavtseva R.F., Ponder B.A. Frequently occurring germ-line mutations of the BRCA1 gene in ovarian cancer families from Russia. *Am J Hum Genet.* 1997;60(5):1239–1242. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9150173.
17. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Amer J Human Genet.* 2003;72(5):1117–1130. doi: 10.1086/375033.
18. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T. Narod S.A., Goldgar D.E. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet.* 1994;343(8899):692–695. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91578-4.
19. Ford D., Easton D.F., Stratton M., Narod S.A., Goldgar D.E., Devilee P. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62(3):676–689. doi: 10.1086/301749.
20. Heron D.E., Komarnicky L.T., Hyslop T., Schwartz G.F., Mansfield C.M. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer.* 2000;88(12):2739–2750. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10870056/
21. Giuliano A.E., Boolbol S., Degnim A., Kuerer H., Leitch A.M., Morrow M. Society of Surgical Oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(9):2425–2427. doi: 10.1245/s10434-007-9447-z.
22. van Sprundel T.C., Schmidt M.K., Rookus M.A., Brohet R., van Asperen C.J., Rutgers E.J. et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2005;93(3):287–292. doi: 10.1038/sj.bjc.6602703.
23. Li X., You R., Wang X., Liu C., Xu Z., Zhou J. et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3971–3981. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1465.
24. Hartmann L.C., Sellers T.A., Schaid D.J., Frank T.S., Soderberg C.L., Sitta D.L. et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(21):1633–1637. doi: 10.1093/jnci/93.21.1633.
25. Schover L.R. A Lesser Evil: Prophylactic Mastectomy for Women at High Risk for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3918–3919. doi: 0.1200/JCO.2008.17.4227.
26. Balma A.J., Diez O., Rubio I., Cardoso F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl. 6):vi31–vi34. doi: 10.1093/annonc/mdr373.
27. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80–87. doi: 10.1093/jnci/djn442.
28. Kauff N.D., Domchek S.M., Friebel T.M., Robson M.E., Lee J.B., Garber J.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331–1337. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9626.
29. Metcalfe K., Gershman S., Lynch H.T., Ghadirian P., Tung N.M., Kim-Sing C. et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1384–1392. doi: 10.1038/bjc.2011.120.
30. Mattos D., Gfrerer L., Reish R.G., Hughes K.S., Cetrulo C.L., Colwell A.S. et al. Lifetime Costs of Prophylactic Mastectomies and Reconstruction versus Surveillance. *Plastic and reconstructive surgery.* 2015;136(6):730–740. doi: 10.1097/PRS.0000000000001763.
31. Adami H.O., Bergstrom R., Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer.* 1985;55(3):643–647. doi: 10.1002/1097-0142(19850201)55:3<643:aid-cncr2820550328>3.0.co;2-l.
32. Dent R., Warner E. Screening for hereditary breast cancer. *Semin Oncol.* 2007;34(5):392–400. doi: 10.1053/j.seminoncol.2007.07.002.
33. Byrski T., Huzarski T., Dent R., Gronwald J., Zuziak D., Cybulski C. et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):359–363. doi: 10.1007/s10549-008-0128-9.
34. Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Abramov I.S., Emelyanova M.A., Budik Y.A., Tyulyandina A.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.
35. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E., Olopade O.I., Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e4975. doi: 10.1097/MD.0000000000004975.
36. Sæther N.H., Skuja E., Irmejs A., Maksimenko J., Miklasevics E., Purkalne G., Gardovskis J. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in BRCA1-positive breast cancer: a retrospective cohort analysis and literature review. *Hereditary Cancer in Clinical Practice.* 2018;16:9. doi: 10.1186/s13053-018-0092-2.
37. Sharma P., Lopez-Tarruella S., García-Saenz J.A., Ward C., Connor C.S., Gómez H.L. et al. Efficacy of neoadjuvant carboplatin plus docetaxel in triple negative breast cancer: Combined analysis of two cohorts. *Clin Cancer Res.* 2017;23(3):649–657. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0162.
38. Esposito A., Criscitiello C., Curigliano G. Highlights from the 14th St Gallen International Breast Cancer Conference 2015 in Vienna: Dealing with classification, prognostication, and prediction refinement to personalize the treatment of patients with early breast cancer. *Ecancermedicalscience.* 2015;9:518. doi: 10.3332/ecancer.2015.518.
39. Valachis A., Nearchou A.D., Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(3):443–455. doi: 10.1007/s10549-014-2890-1.
40. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol.* 2003;88(1;2):8–13. doi: 10.1006/gyno.2002.6674.
41. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolniy F., Rhei E., Maresco D.L. et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA.* 2000;283(17):2260–2265. doi: 10.1001/jama.283.17.2260.
42. Wooster R., Weber B.L. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2339–2347. doi: 10.1056/NEJMra012284.
43. Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Gokadze N.N., Kalinicheva E.V. Ovarian cancer, BRCA mutations and PARP inhibitors. *Onkoginekologiya = Oncogynecology.* 2017;(1):37–44. (In Russ.) Available at: https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2017_1/01_17_37.pdf.
44. Yamauchi H., Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(1):45–51. doi: 10.1007/s10147-017-1208-9.
45. Finch A.P., Lubinski J., Moller P., Singer C.F., Karlan B., Senter L. et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547–1553. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820.



***Информация об авторах:***

**Кононенко Инесса Борисовна,** к.м.н., старший научный сотрудник отделения «онкологический дневной стационар» (химиотерапевтического и хирургического 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; ORCID: 0000-0002-7142-2986; e-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru

**Снеговой Антон Владимирович,** д.м.н., профессор, заведующий отделением «онкологический дневной стационар» (химиотерапевтического и хирургического 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; ORCID: 0000-0002-0170-5681; e-mail: anvs2012@gmail.com

**Божченко Яна Анатольевна,** к.м.н., врач-патологоанатом отделения патологической анатомии опухолей человека, 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: Laody.1981@mail.ru
**Кравченко Дмитрий Николаевич,** к.м.н., врач-онколог отделения «онкологический дневной стационар» (химиотерапевтического и хирургического 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: drdimazzo@gmail.com
**Сельчук Владимир Юрьевич,** д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, 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
**Пальчинская Ольга Владимировна,** клинический ординатор отделения «онкологический дневной стационар» (химиотерапевтического и хирургического 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; ORCID: 0000-0001-9354-0388; e-mail: kfoli@mail.ru

***Information about the authors:***

**Inessa B. Kononenko,** Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the Department of Oncology day hospital (chemotherapeutic and surgical treatment), 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; ORCID: 0000-0002-7142-2986; e-mail: Inessa.Kononenko@mail.ru
**Anton V. Snegovoy,** Dr. of Sci. (Med), Professor, head of the Department of Oncology day hospital (chemotherapy and surgery), 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; ORCID: 0000-0002-0170-5681; e-mail: anvs2012@gmail.com
**Yana A. Bozhchenko,** Cand. of Sci. (Med.), pathologist of the Department of pathological anatomy of human tumors, 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: Laody.1981@mail.ru
**Dmitriy N. Kravchenko,** Cand. of Sci. (Med.), clinical oncologist, of the Department of Oncology day hospital (chemotherapy and surgery), 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: drdimazzo@gmail.com
**Vladimir Yu. Selchuk,** Dr. of Sci. (Med), Professor, head of the Department of Oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
**Olga V. Palchinskaia,** resident of the Department of Oncology day hospital (chemotherapeutic and surgical treatment), 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; ORCID: 0000-0001-9354-0388; e-mail: kfoli@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-258-264

Клинический случай / Clinical case



# Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого

**Е.С. Денисова**[1,2]
**М.С. Ардзинба**[1]✉,
e-mail: merabii@mail.ru
**К.К. Лактионов**[1,3]
**Д.И. Юдин**[1]
**К.А. Саранцева**[1]
**Г.В. Щербакова**[2]
**Н.В. Мариниченко**[1]

[1] Национальный медицинский онкологический центр им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Резюме**

Иммунотерапия представляет собой наиболее перспективный метод в лечении рака легкого, особенно в связи с быстрорастущей разработкой моноклональных антител, нацеленных на ингибирование контрольных точек иммунитета: антиCTLA-4, антиPD-1, антиPD-L1. Классические иммуноопосредованные нежелательные явления, которые встречаются при этом методе лечения, могут поражать несколько органов, включая легкие. Пневмонит является потенциально опасным для жизни осложнением и зачастую требует быстрого лечения высокими дозами кортикостероидов и антибактериальными препаратами.

Мы приводим случай 67-летнего пациента с первично-множественными злокачественными опухолями гортани и левого легкого после комбинированного лечения и неполного курса лечения Ниволумабом, осложненного иммуноопосредованным пневмонитом.

В этом отчете подчеркивается важность лечения пациентов с противопоказаниями к проведению химиотерапии при необходимости проведения специфического противоопухолевого лечения, а также своевременного выявления редкого, но опасного нежелательного явления: иммуноопосредованного пневмонита, возникающего на фоне лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета.

Таким образом, зная частоту развития нежелательных явлений при использовании ингибиторов PD-1 и PD-L1, а также возможное наличие у больных сопутствующей патологии, врачам будет легче принимать обоснованные решения в лечении пациентов, а понимание взаимодействия опухоли и иммунной системы поможет определить лучшие предикторы ответа и дальнейшее улучшение результатов лечения больных с НМРЛ.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, ингибиторы контрольных точек иммунитета, пневмонит, PD-1, ниволумаб, клинический случай, иммуноопосредованные нежелательные явления

**Для цитирования:** Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Саранцева К.А., Щербакова Г.В., Мариниченко Н.В. Клинический случай иммуноопосредованного пневмонита после комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2020;(9):258–264. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-258-264.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# A case report of immune-related pneumonitis after combined treatment of non small cell lung cancer

**Elena S. Denisova**[1,2]
**Merab S. Ardzinba**[1]✉,
e-mail: merabii@mail.ru
**Konstantin K. Laktionov**[1]
**Denis I. Yudin**[1]
**Ksenia A. Sarantseva**[1]
**Galina V. Shcherbakova**[1]
**Nataliya V. Marinichenko**[1]

[1] N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia
[3] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

**Abstract**

Immunotherapy is the most promising method in the treatment of lung cancer, especially in connection with the rapidly growing development of monoclonal antibodies aimed at inhibiting immune checkpoints: anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1. Classic immuno-mediated adverse events that occur with this method of treatment can affect several organs, including the lungs. Pneumonitis is a potentially life-threatening complication and often requires rapid treatment with high doses of corticosteroids and antibacterial drugs.

We present the case of a 67-year-old patient with primary multiple malignant tumors of the larynx and left lung after combined treatment and incomplete treatment with Nivolumab, complicated by immuno-mediated pneumonitis.

This report highlights the importance of treating patients with contraindications to chemotherapy when specific antitumor


© Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Саранцева К.А., Щербакова Г.В., Мариниченко Н.В., 2020

treatment is required, as well as timely detection of a rare but dangerous adverse event: immuno-mediated pneumonitis that occurs during treatment with immune checkpoint inhibitors.
Thus, knowing the frequency of adverse events when using PD-1 and PD-L1 inhibitors, as well as the possible presence of comorbidities in patients, will make it easier for doctors to make informed decisions in the treatment of patients, and understanding the interaction of the tumor and the immune system will help determine the best predictors of response and further improve the results of treatment of patients with NSCLC.

**Keywords:** Non small cell lung cancer, pneumonitis, Immune checkpoint inhibitors, PD-1, Nivolumab, case report, Immune related adverse events

**For citation:** Denisova E.S., Ardzinba M.A., Laktionov K.K., Yudin D.I., Sarantseva K.A., Shcherbakova G.V., Marinichenko N.V. A case report of immune-related pneumonitis after combined treatment of non small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):258–264. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-258-264.

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



## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день рак легкого остается основной причиной смерти от рака во всем мире. Почти четверть смертельных исходов, связанных с раком, приходится именно на него. Так, общая 5-летняя выживаемость для рака легкого за период с 2009 по 2015 г. составила от 57% при локализованных стадиях до 5% при распространенном опухолевом процессе [1]. При этом около 80–85% случаев рака легкого приходится на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [2].

Достижения в понимании патогенеза НМРЛ привели к введению множества биологических агентов в клиническую практику, таких как ингибиторы тирозинкиназы, которые показали свою высокую эффективность в борьбе с НМРЛ [3, 4]. Однако у большинства пациентов, получающих таргетную терапию, в конечном итоге развивается лекарственная устойчивость, к тому же большое количество пациентов с НМРЛ не имеют активирующих мутаций, что еще больше ограничивает их в выборе терапии [5, 6]. Для решения этой проблемы была необходима революция в области онкологии, и ее произвели, изменив подход к лечению рака легкого при помощи ингибиторов контрольных точек иммунитета [7].

Ингибитор белка программируемой клеточной гибели (PD-1) впервые продемонстрировал значительную противоопухолевую активность с улучшением общей выживаемости (ОВ) в 2015 г. в исследованиях CheckMate 017 и 057 по сравнению ниволумаба с Доцетакселом во второй линии лечения при распространенном НМРЛ: плоскоклеточном и неплоскоклеточном соответственно [8, 9].

Ингибиторы белка программируемой клеточной гибели (PD-1) и лиганда белка программируемой клеточной гибели (PD-L1) в настоящее время активно применяются в лечении НМРЛ (антиPD-1, антиPD-L1). Моноклональные антитела против PD-1 и PD-L1 ингибируют рецепторы иммунных контрольных точек и нарушают механизмы иммунологической толерантности, что приводит к активации иммунного ответа [10].

В настоящее время для терапии при поздней стадии НМРЛ в РФ одобрено три ингибитора контрольных точек иммунитета: ниволумаб (антиPD-1), пембролизумаб (антиPD-1) и атезолизумаб (антиPD-L1) [9, 11, 12].

Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом IgG4, нацеленным на белок программируемой клеточной гибели (PD-1), который экспрессируется на поверхности активированных CD4+Т-клеток. Раковые клетки экспрессируют рецепторы для PD-1, в результате чего происходит инактивация Т-клеток при связывании с белком программируемой клеточной гибели и, таким образом, предотвращается разрушение злокачественных клеток. Ниволумаб блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами (PDL-1 и PDL-2), что способствует сохранению Т-клеточной функции [13].

Профиль побочных эффектов для иммунотерапевтических препаратов, как правило, более благоприятный, чем для классической химиотерапии [14].

Однако антитела против PD-1 и PD-L1 могут нарушать нормальные процессы регуляции иммунной системы, что приводит к неконтролируемой активации Т-клеток и является основой для осложнений, связанных с лечением [15].

Одним из наиболее опасных иммуноопосредованных нежелательных явлений у больных раком легкого при терапии антителами против PD-1/PD-L1 является пневмонит [9].

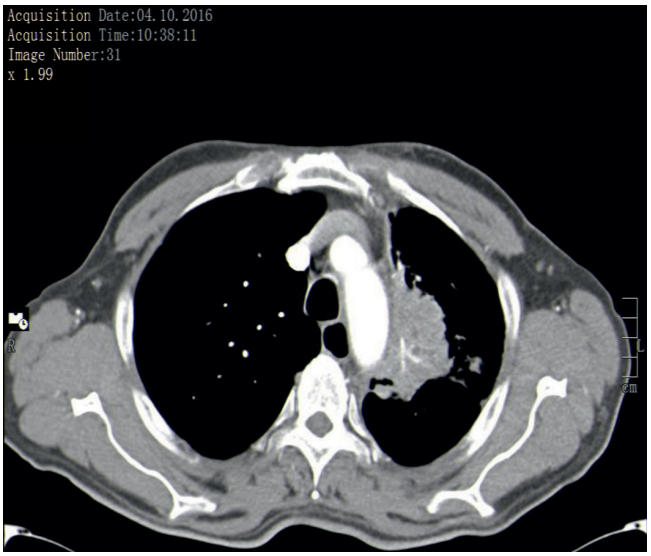
Ниже приводится клинический случай пациента с первично-множественными злокачественными опухолями гортани и левого легкого после комбинированного лечения и неполного курса лечения ниволумабом с осложненным течением.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Г., мужчина, 1952 г. р., наблюдается в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с сентября 2015-го, когда был установлен диагноз «рак гортани, T1N0M0, стадия I». Пациент оперирован в объеме ларингэктомии, трахеостомии, проведено два курса полихимиотерапии и курс лучевой терапии. Осложнений не отмечено.

При контрольном обследовании в сентябре 2016 г. диагностирован центральный рак верхней доли левого легкого с метастатическим поражением лимфатических узлов средостения, T2aN2M0, стадия IIIa (*рис. 1*). В октябре 2016 г. выполнено хирургическое лечение в объеме пневмонэктомии слева. Течение послеоперационного периода осложнилось развитием рецидивирующих вну-

● ***Рисунок 1.*** КТ органов грудной клетки от 04.10.2016 (до хирургического лечения)
● ***Figure 1.*** CT scan of the thoracic organs from 04.10.2016 (before surgical treatment)




триплевральных кровотечений, по поводу которых были выполнены три экстренные операции (25.10.2016, 27.10.2016, 31.10.2016 — реторакотомия, ревизия и санация левой плевральной полости, гемостаз).

Гистологическое заключение операционного материала: опухолевый узел размером 3,5 × 3,0 × 2,5 см представлен разрастаниями инвазивной аденокарциномы папиллярного субтипа с фокусами микропапиллярного субтипа (до 10%). В крае резекции бронха элементов опухоли не определяется. Метастазы папиллярной аденокарциномы в лимфатические узлы средостения. Дистальнее опухолевого узла определяется образование размерами 10 × 8 × 6 см, представленное гиалинизированной фиброзной тканью, выраженным лимфоплазмоцитарным инфильтратом, очагами некроза с перифокальной эпителиоидноклеточной реакцией с гигантскими многоядерными клетками типа Пирогова – Лангханса, эпителиоидноклеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками без очагов некроза в центре. Проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого активирующих мутаций в 18, 19, 20 и 21-м экзонах гена EGFR и реаранжировки 2-й хромосомы в области локализации гена ALK, транслокации ROS1 не обнаружено. PD-L1-статус не исследовался.

В декабре 2016-го пациент консультирован фтизиатром в профильном учреждении, проведено дообследование: тест с АТР положительный (пап 10 мм), в анализе мокроты методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены, в анализе мокроты методом посева микобактерий туберкулеза (МБТ) не обнаружено.

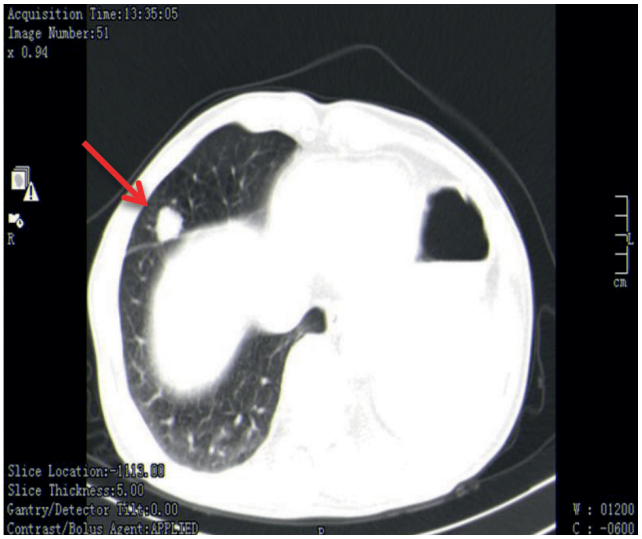
На основании анамнеза заболевания, данных гистологического исследования, лабораторных показателей установлен диагноз «очаговый туберкулез С1-2 левого легкого, фаза инфильтрации IA МБТ- (A15.2)».

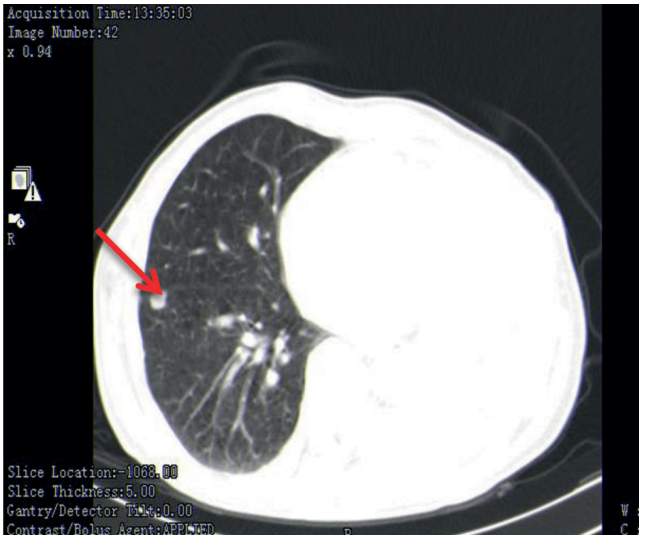
Учитывая выявленную сопутствующую патологию, от проведения адъювантной полихимиотерапии НМРЛ решено было отказаться.

Таким образом, на основании анамнеза, объективного осмотра, морфологического заключения установлен диагноз «ПМЗО: рак гортани, T1N0M0, стадия I. Состояние после комплексного лечения рака гортани. Центральный рак верхней доли левого легкого с метастатическим поражением лимфатических узлов средостения, T2aN2M0, стадия IIIa. Состояние после пневмонэктомии слева от октября 2016 г. Очаговый туберкулез С1-2 левого легкого, фаза инфильтрации 1А МБТ-».

С декабря 2016-го назначено лечение противотуберкулезными препаратами по 1 режиму: Изониазид 0,6, Пиразинамид 1,5, Рифампицин 0,45, Этамбуто 1,2. Однако на фоне лечения отмечалась индивидуальная непереносимость препаратов за счет развития нейротоксической, гепатотоксической реакций. После приема 60 доз противотуберкулезные препараты отменены.

● ***Рисунок 2.*** КТ органов грудной полости от 24.04.2017 (прогрессирование заболевания)
● ***Figure 2.*** CT scan of the thoracic organs from 24.04.2017 (disease progression)



По данным контрольной КТ органов грудной полости от апреля 2017 г. отмечено прогрессирование заболевания НМРЛ в виде появления очагов в правом легком: в верхней доле до 1,2 см, в средней доле до 1,9 см, в нижней до 1,2 см (*рис. 2*). Проведен консилиум с участием фтизиатра, учитывая данные контрольного обследования, а также необходимость проведения противотуберкулезной терапии на фоне химиотерапии, от химиотерапевтического лечения НМРЛ решено воздержаться, рекомендовано проведение иммунотерапии, которая, в свою очередь, не требует дополнительного назначения противотуберкулезных препаратов.

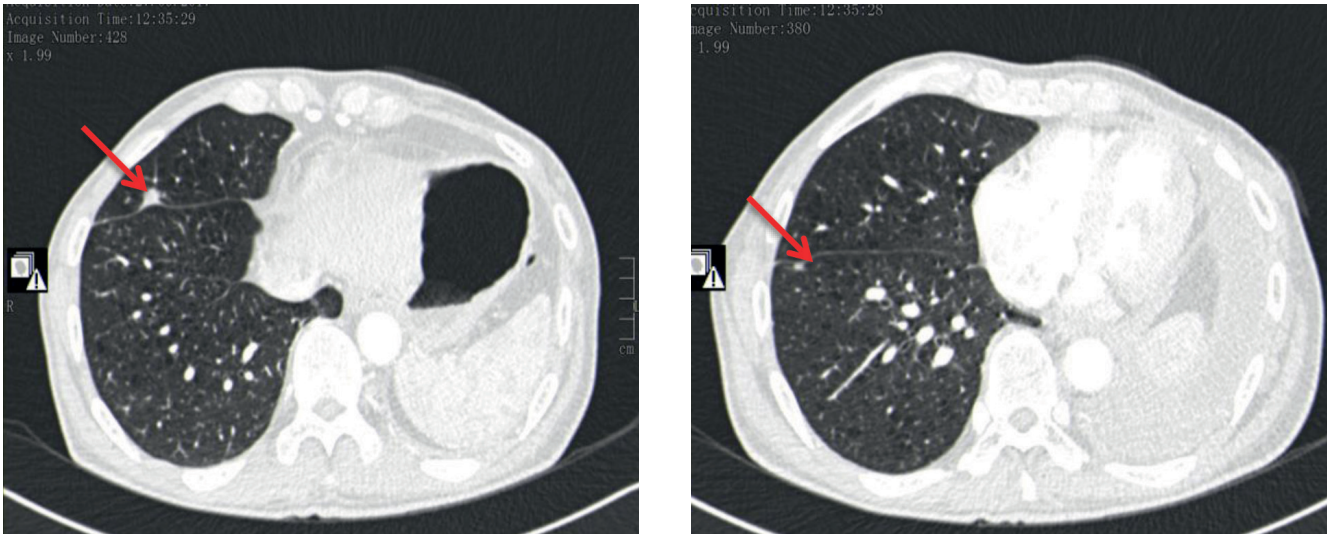
С 24.05.2017 по 06.07.2017 проведено 4 введения ниволумаба 3 мг/кг – 183 мг в/в капельно. Осложнений не отмечено. Однако иммунотерапия прекращена в июле 2017 г. связи с отсутствием доступа к препаратам.

По данным КТ органов грудной полости от сентября 2017 г. (после 4 введений ниволумаба) отмечается положительная динамика: все ранее выявленные очаги в правом легком уменьшились в размерах: в верхней доле с 1,2 до 0,6 см, в средней доле с 1,9 до 0,8 см, в нижней доле с 1,2 до 0,4 см (*рис. 3*). Больному рекомендовано динамическое наблюдение.

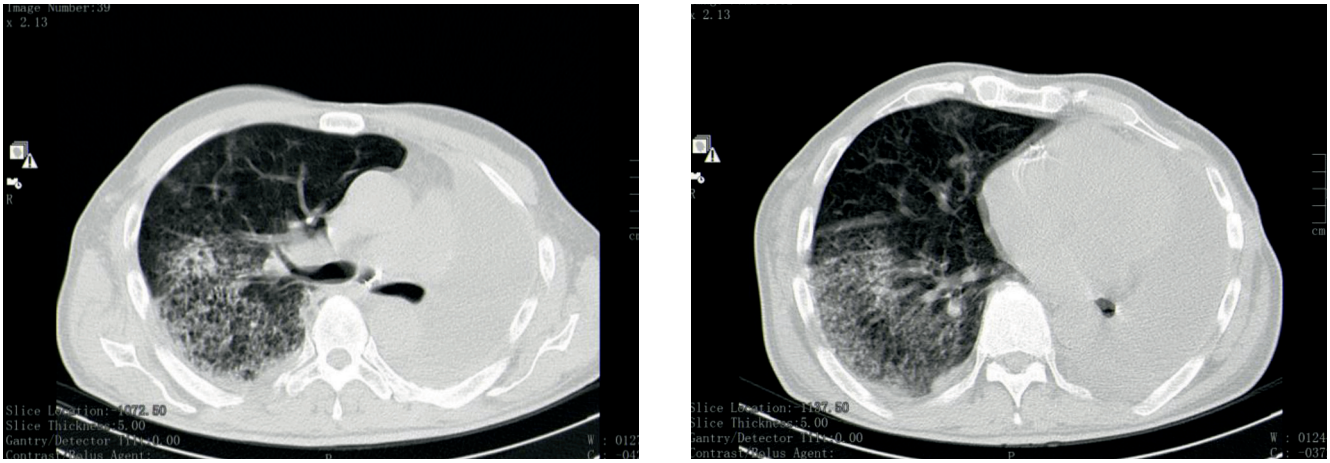
07.11.2017 пациент в экстренном порядке госпитализирован в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с клинической картиной дыхательной недостаточности: выраженная одышка в покое, ЧДД 26 в минуту, ЧСС 118 уд/мин, SpO2 70%. По данным КТ органов грудной полости от 07.11.2017 в нижней доле правого легкого и в S2 верхней доли появились выраженные изменения инфильтративного характера с мелкими до 0,5 см содержащими газы полостями. Наиболее плотный инфильтрат 4 × 2,5 см определяется в S8 у междолевой плевры. Менее выраженные инфильтративные изменения определяются в S3 и в средней доле правого легкого (*рис. 4*).

Общий анализ крови от 07.11.2017: лейкоциты 21,3 × $10^9$/л, гемоглобин 12,7 г/дл, гематокрит 33,6%, тромбоциты 209 × $10^9$/л.

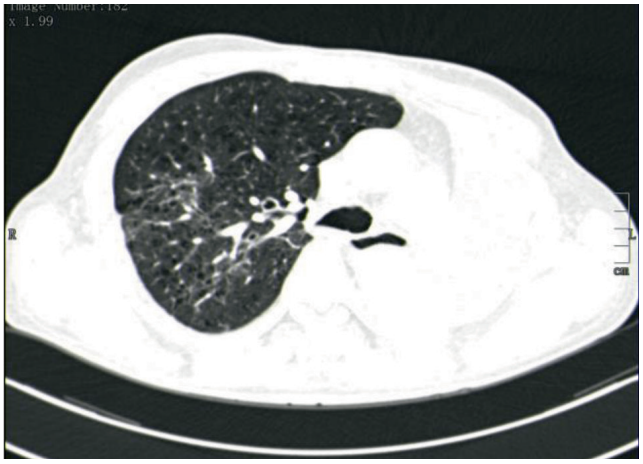
● ***Рисунок 3.*** КТ органов грудной полости от 27.09.2017
● ***Figure 3.*** CT scan of the thoracic organs from 27.09.2017




● ***Рисунок 4.*** КТ органов грудной полости от 07.11.2017
● ***Figure 4.*** CT scan of the thoracic organs from 07.11.2017



● ***Рисунок 5.*** КТ органов грудной полости от 16.11.2017
● ***Figure 5.*** CT scan of the thoracic organs from 16.11.2017





Клиническая картина была расценена как аутоиммунный пневмонит III степени тяжести с одновременной пневмонией единственного правого легкого, индуцированный ниволумабом. Пациент переведен в реанимацию для проведения интенсивной терапии. Начат курс антибактериальной терапии (Меронем 1 г × 2 раза в день, Зеникс 300 мл × 1 раз в день), гормонотерапии (Дексаметазон 8 мг × 3 раза в день), оксигенотерапии.

Общий анализ крови от 15.11.2017: лейкоциты 65,79 × $10^9$/л, гемоглобин 12,2 г/дл, гематокрит 37,3%, тромбоциты 311 × $10^9$/л.

КТ органов грудной полости от 16.11.2017 (через 9 дней интенсивной терапии): значительно уменьшилась инфильтрация в правом легком, сохраняются зоны матового стекла в S1-2, S6. Очаги в правом легком уменьшились в размерах (по сравнению с исследованием от 27.09.2017, т. к. в исследовании от 07.11.2017 оценка их была затруднена): в верхней доле с 0,6 до 0,5 см, в средней доле очаг не визуализируется, в данной области междолевая плевра утолщена до 3 мм, в нижней доле с 0,4 до 0,2 см (*рис. 5*).

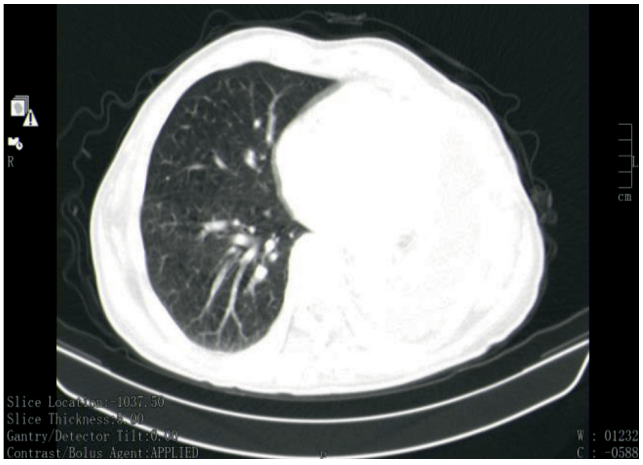
Общий анализ крови от 20.11.2017: лейкоциты 23,66 х $10^9$/л, гемоглобин 15 г/дл, гематокрит 44,5%, тромбоциты 351 х $10^9$/л.

На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировалось. С 19.11.2017 антибактериальная терапия отменена.

По данным КТ органов грудной клетки от ноября 2018 г. отмечается фиброгидроторакс слева. Опухолевые очаги в верхней и нижней долях правого легкого не визуализируются. Очаг в средней доле без динамики — 0,5 см. Новых очагов в правом легком не выявлено. Уменьшение размеров медиастинальных л/у: верхние паратрахеальные и паравазальные л/у до 0,3–0,5 см, нижние паратрахеальные до 1,2 х 0,8 см, в аортальном окне до 1,0 см (*рис. 6*). Нарастает положительная динамика по опухолевым изменениям.

02.06.2020 – последний контакт с пациентом по телефону. Пациент социально активен, жалоб не предъявляет. Таким образом, выживаемость без прогрессирования от начала иммунотерапии у пациента составила 36 месяцев, общая выживаемость – 44 месяца.

● ***Рисунок 6.*** КТ органов грудной полости от 15.11.2018
● ***Figure 6.*** CT scan of the thoracic organs from 15.11.2018





## ОБСУЖДЕНИЕ

Ингибиторы контрольных точек иммунитета являются перспективным вариантом лечения прогрессирующего НМРЛ [16]. Клинический случай, представленный нами, освещает иммуноопосредованный пневмонит, возникший на фоне лечения НМРЛ PD-1-ингибитором.

При лечении меланомы, почечноклеточного рака и НМРЛ ингибиторами PD-1 общая частота имуноопосредованного пневмонита составляет 2,7% для монотерапии и 6,6% для комбинированной терапии [17]. В недавнем метаанализе 125 клинических исследований, включающих 18 715 пациентов, которые получали ингибиторы PD-1 или PD-L1, частота иммуноопосредованных пневмонитов составила 2,79% [18]. При этом развитие пневмонитов значительно чаще отмечается у пациентов с НМРЛ и ПКР в сравнении с пациентами с меланомой. Более высокая частота пневмонитов среди пациентов с НМРЛ может объясняться курением и сопутствующими заболеваниями легкого, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, легочный фиброз и т. д. [19, 20]. В условиях сопутствующей легочной патологии в совокупности с курением ранняя диагностика пневмонита является сложной задачей, т. к. его симптомы неспецифичны и могут быть схожи с проявлениями других заболеваний. Пневмонит, особенно высокой степени тяжести, ассоциируется с повышенной смертностью у пациентов с НМРЛ при терапии ингибиторами PD-1/PD-L1. Общий коэффициент смертности, связанный со всеми иммуноопосредованными нежелательными явлениями, вызываемыми PD-1-/PDL1-ингибиторами, составляет около 0,45% (82/18353), но пневмонит при этом является наиболее распространенной причиной смертности среди побочных эффектов, связанных с ингибиторами контрольных точек иммунитета (23/82, 28,0%) [21].

Продолжительность лечения ингибиторами контрольных точек иммунитета до возникновения пневмонита варьирует, как правило, от 9 дней до 19 месяцев, со средним значением 2,8 мес. [22].

Клинически нет специфических клинических симптомов, характерных КТ-проявлений или серологических маркеров иммуноопосредованного пневмонита. Иногда трудно полностью исключить инфекцию, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые не в состоянии пройти бронхоскопию. Именно поэтому клиницистам необходимо уделять больше внимания этому редкому, но серьезному иммуноопосредованному нежелательному явлению.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По сравнению с классической химиотерапией иммунотерапия связана с более низкими рисками возникновения нежелательных явлений [8, 13, 22–25]. Ингибиторы контрольных точек также могут быть единственным вариантом лечения у пациентов с противопоказаниями к проведению химиотерапии при необходимости проведения специфического противоопухолевого лечения.

Таким образом, зная частоту развития нежелательных явлений при использовании ингибиторов PD-1 и PD-L1, а также возможное наличие у больных сопутствующей патологии, врачам будет легче принимать обоснованные решения в лечении пациентов, а понимание взаимодействия опухоли и иммунной системы поможет определить лучшие предикторы ответа и дальнейшее улучшение результатов лечения больных с НМРЛ.

Поступила / Received 03.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 22.06.2020

**Список литературы / References**

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Bareschino M.A., Schettino C., Rossi A., Maione P., Sacco P.C., Zeppa R., Gridelli C. Treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2011;3(2):122–133. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2010.12.08.
3. Kim E.S., Hirsh V., Mok T., Socinski M.A., Gervais R., Wuet Y.L. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9652):1809–1818. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61758-4.
4. Iacono D., Chiari R., Metro G., Bennati C., Bellezza G., Cenci M. et al. Future options for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;87(3):211–219. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.017.
5. Asahina H., Sekine I., Horinouchi H., Nokihara H., Yamamoto N., Kubota K. et al. Retrospective analysis of third-line and fourth-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(1):39–43. doi: 10.1016/j.cllc.2011.06.008.
6. Stinchcombe T.E. The Use of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR Wild-Type Non-Small-Cell Lung Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(4):18. doi: 10.1007/s11864-016-0394-4.
7. Doroshow D.B., Sanmamed M.F., Hastings K., Politi K., Rimm D.L., Chen L. et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*. 2019;25(15):4592–4602. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1538.
8. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinò L., Eberhardt W.E., Poddubskaya E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
9. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
10. Postow M.A. Managing immune checkpoint-blocking antibody side effects. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;76–83. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.76.
11. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., Angelis F.D. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
12. Vokes E.E., Ready N., Felip E., Horn L., Burgio M.A., Antonia S.J. et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol*. 2018;29(4):959–965. doi: 10.1093/annonc/mdy041.
13. Yasuda K., Tanaka T., Ishihara S., Otani K., Nishikawa T., Kiyomatsu T. et al. Intestinal perforation after nivolumab immunotherapy for a malignant melanoma: a case report. *Surg Case Rep*. 2017;3(1):94. doi: 10.1186/s40792-017-0370-7.
14. Guan M., Zhou Y.P., Sun J.L., Chen S.C. Adverse events of monoclonal antibodies used for cancer therapy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:428169. doi: 10.1155/2015/428169.
15. Weber J.S., Yang J.C., Atkins M.B., Disis M.L. Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2092–2099. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0379.
16. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443–2454. doi: 10.1056/NEJMoa1200690.
17. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Hatabu H., Ramaiya N.H., Hodi F.S. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With

Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1607–1616. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2453.
18. Wang Y., Zhou S., Yang F., Qi X., Wang X., Guan X. et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–1019. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0393.
19. Toh C.K., Wong E.H., Lim W.T., Leong S.S., Fong K.M., Wee J. et al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Chest*. 2004;126(6):1750–1756. doi: 10.1378/chest.126.6.1750.
20. Bouros D., Hatzakis K., Labrakis H., Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest*. 2002;121(4):1278–1289. doi: 10.1378/chest.121.4.1278.
21. De Velasco G., Je Y., Bossé D., Awad M.M., Ott P.A., Moreira R.B. et al. Comprehensive Meta-analysis of Key Immune-Related Adverse Events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients [published correction appears in Cancer Immunol Res. 2018;6(4):498–499]. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(4):312–318. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0237.
22. Naidoo J., Wang X., Woo K.M., Iyriboz T., Halpenny D., Cunningham J. et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy [published correction appears in J Clin Oncol. 2017;35(22):2590]. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709–717. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
23. Xia L., Liu Y., Wang Y. PD-1/PD-L1 Blockade Therapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Status and Future Directions. *Oncologist*. 2019;24(1):31–41. doi: 10.1634/theoncologist.2019-IO-S1-s05.
24. Shao J., Wang C., Ren P., Jiang Y., Tian P., Li W. Treatment- and immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors in advanced lung cancer. *Biosci Rep*. 2020;40(5):BSR20192347. doi: 10.1042/BSR20192347.
25. Engel-Nitz N.M., Johnson M.P., Bunner S.H., Ryan K.J. Real-World Costs of Adverse Events in First-Line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(6):729–740. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.6.729.

***Информация об авторах:***

**Денисова Елена Сергеевна,** ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ординатор кафедры онкологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-3710-137X; e-mail: denielena95@yandex.ru

**Ардзинба Мераб Сергеевич,** к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

**Лактионов Константин Константинович,** д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Юдин Денис Иванович,** к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

**Саранцева Ксения Андреевна,** к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7817-8429; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

**Щербакова Галина Владимировна,** к.м.н., доцент, врач-фтизиатр, пульмонолог, кафедра фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-2541-8692; e-mail: gallan-1201@mail.ru

**Мариниченко Наталия Валентиновна,** аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ординатор кафедры онкологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-9103-1130; e-mail: n.marinichenko@mail.ru

***Information about the authors:***

**Elena S. Denisova,** Resident of the Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), 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; resident of the Department of Oncology of the Medical Facultyclkk, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-3710-137X; e-mail: denielena95@yandex.ru

**Merab S. Ardzinba,** Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic No. 17), 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; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

**Konstantin K. Laktionov,** Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), 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; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Denis I. Yudin,** Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, 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; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

**Ksenia A. Sarantseva,** Cand. of Sci. (Med), Oncologist, 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; ORCID: 0000-0002-7817-8429; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

**Galina V. Shcherbakova,** Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Phthisiatrist, Pulmonologist, Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery named after M.I. Perelman, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-2541-8692; e-mail: gallan-1201@mail.ru

**Nataliya V. Marinichenko,** Postgraduate student of the Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), 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; Resident of the Department of Oncology of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-9103-1130; e-mail: n.marinichenko@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-265-270



# Возможности ксенонотерапии у онкологической пациентки с тяжелым хроническим болевым синдромом (клиническое наблюдение)

**Р. Р. Сарманаева**✉, ORCID: 0000-0002-0727-5758, e-mail: r.sarm@mail.ru
**Г.Р. Абузарова,** ORCID: 0000-0002-6146-2706, e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru
**Н.М. Бычкова,** ORCID: 0000-0002-5177-2612, e-mail: bychkovanm@mail.ru
**В.Э. Хороненко,** ORCID: 0000-0001-8845-9913, e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru
**С.В. Кузнецов,** ORCID: 0000-0001-5317-0394, e-mail: kuznetcov-mnioi@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

**Резюме**

Основными анальгетиками для терапии хронических болевых синдромов онкологического генеза, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и клиническим рекомендациям Минздрава РФ, являются парацетамол, НПВП и опиоидные анальгетики, которые назначаются ступенчато в комбинации с коанальгетиками и адъювантными средствами; при нейропатической боли применяются габапентиноиды и трициклические антидепрессанты. Как правило, у большинства онкологических пациентов эта ступенчатая схема обезболивания эффективна, однако у 20–30% пациентов не удается достичь приемлемого уровня анальгезии, несмотря на использование у них различных комбинаций анальгетиков из вышеуказанных групп. Как помочь данной категории пациентов? Один из вариантов – применение интервенционных методов обезболивания, но не все пациенты согласны на инвазивные способы из-за возможных неблагоприятных эффектов или в силу разных обстоятельств они могут быть противопоказаны или недоступны. В таких случаях следует искать другие механизмы воздействия на пути проведения боли, такие как NMDA-блокаторы, которые снижают опиоидную толерантность и гипералгезию. Не все препараты этой группы мы можем использовать в практике. Обезболивающие свойства закиси азота проявляются только в наркотических дозах, что делает невозможным применение этого препарата в амбулаторной практике. Другой мощный блокатор NMDA-рецепторов – метадон не зарегистрирован в нашей стране, то же самое касается и канабиноидов. Как вариант, в нашей клинической практике мы использовали ингаляционный анальгетик ксенон, который также является ингибитором NMDA-рецепторов. Его безопасность и анальгетический эффект подтверждены в многочисленных исследованиях. Целью публикации является демонстрация успешного клинического случая использования ингаляций смеси инертного газа ксенона и кислорода для лечения тяжелого онкологического болевого синдрома у пациентки, получавшей перорально морфин.

**Ключевые слова:** онкология, хронический болевой синдром, лечение боли в онкологии, опиоидные анальгетики, NMDA-блокаторы, ксенон

**Для цитирования:** Сарманаева Р.Р., Абузарова Г.Р., Бычкова Н.М., Хороненко В.Э., Кузнецов С.В. Возможности ксенонотерапии у онкологической пациентки с тяжелым хроническим болевым синдромом (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2020;(9):265–270. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-265-270.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The possibilities of using xenon therapy in patients with severe cancer pain

**Regina R. Sarmanayeva**✉, ORCID: 0000-0002-0727-5758, e-mail: r.sarm@mail.ru
**Guzal R. Abuzarova,** ORCID: 0000-0002-6146-2706, e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru
**Natalya M. Bychkova,** ORCID: 0000-0002-5177-2612, e-mail: bychkovanm@mail.ru
**Victoria E. Khoronenko,** ORCID: 0000-0001-8845-9913, e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru
**Stanislav V. Kuznetcov,** ORCID: 0000-0001-5317-0394, e-mail: kuznetcov-mnioi@yandex.ru

National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow,125284, Russia

**Abstract**

In accordance with the clinical recommendations of the World Health Organization and the Ministry of Health of the Russian Federation, the main analgesics for the treatment of chronic cancer pain are non-opioid and opioid analgesics, given stepwise in combination with co-analgesics and adjuvant drugs. As a rule, this stepwise scheme of painkilling is effective in most cases. However, 20-30% of patients cannot achieve an acceptable level of pain relief despite the use of these analgesics in combination. Is there another way to help such patients? Interventional methods of analgesia are an option, yet not all patients agree to invasive methods due to the possible side effects and unavailability of these methods. In these cases other mechanisms of analgesia are required, such as NMDA receptor antagonists, which reduce opioid tolerance and hyperalgesia. Still not all the drugs of this group can be applied in our practice.

Analgesic properties of nitrous oxide can only be found in high anesthetic doses. Another option is metadon, but it is forbidden and cannot be used in our country. Still one more option is ketamine, which has severe side effects.

© Сарманаева Р.Р., Абузарова Г.Р., Бычкова Н.М., Хороненко В.Э., Кузнецов С.В., 2020

In our clinical practice we decided to use xenon, which has NMDA inhibition effects. Its analgesic effect and safety have been confirmed in numerous studies.
This publication aims to demonstrate a successful clinical case when we used xenon and oxygen inhalations course for the treatment of a severe cancer pain with a patient who had been taking morphine by mouth.

**Keywords:** xenon analgesic, chronic cancer pain, NMDA receptor antagonist

**For citation:** Sarmanayeva R.R., Abuzarova G.R., Bychkova N.M., Khoronenko V.E., Kuznetcov S.V. The possibilities of using xenon therapy in patients with severe cancer pain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):265–270. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-265-270.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Болевые синдромы в онкологии остаются серьезной проблемой, несмотря на широкий ассортимент анальгетиков в настоящее время.

Основными группами обезболивающих препаратов являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также другие неопиоидные анальгетики, опиоидные препараты, а при невропатическом типе боли широко применяются габапентиноиды и трициклические антидепрессанты [1, 2].

Назначение опиоидов, в соответствии с принципами трехступенчатой лестницы обезболивания ВОЗ, в 20–30% не дает должного эффекта (клинические рекомендации ВОЗ, клинические рекомендации МЗ), многим пациентам требуется ротация опиоидного анальгетика в основном из-за неконтролируемой боли (52,3%), неблагоприятных опиоидных реакций (22,1%), комбинации этих причин (4,8%) и дисфагии (20,8%). При смене опиоида снижение интенсивности болевого синдрома наблюдается примерно у 51% пациентов, а контроль опиоид-ассоциированных побочных эффектов является полноценным только у 43,5% пациентов [3–5].

Таким образом, часть пациентов не получает приемлемый уровень обезболивания даже при проведении ротации опиоидов и при комбинировании их с адъювантной терапией, что требует продолжения поиска новых механизмов воздействия на пути проведения болевых импульсов. Вместе с тем у пациентов с хорошей эффективностью и переносимостью опиоидной терапии со временем возникает необходимость в значительной эскалации дозы препарата, что вызвано постепенно развивающейся толерантностью к опиоидам. Другим последствием длительного приема опиоидов является развитие опиоид-индуцированной гипералгезии, когда боль на приеме наркотического анальгетика не снижается, а, наоборот, наблюдается ее парадоксальное усиление [6, 7].

В последние годы опубликованы результаты исследований, подтверждающих, что ключевую роль в развитии опиоидной толерантности и гипералгезии играет повышение активности пресинаптических NMDA-рецепторов, а их блокада ослабляет хроническую морфин-индуцированную синаптическую пластичность [8–11].

Таким образом, NMDA-блокаторы представляют особый интерес как препараты, анальгетический эффект которых возможно применять при неэффективности опиоидов, а также как лекарственные средства, способствующие уменьшению толерантности наркотических анальгетиков и купированию опиоид-индуцированной анальгезии.

К наиболее часто применяемым антагонистам NMDA-рецепторов с анальгетическим эффектом относятся кетамин, закись азота и метадон. Однако их использование в нашей стране очень ограниченно. Метадон относится к списку препаратов, оборот которых в России запрещен, а применение кетамина и закиси азота возможно в условиях постоянного мониторинга витальных функций организма, что осуществимо только в условиях реанимационного отделения стационара. Инертный газ ксенон также является блокатором NMDA-рецепторов. Его анальгетический эффект был доказан в многочисленных исследованиях, он начал широко применяться в кардиологии, неврологии, спортивной медицине, наркологии и других областях [12–15].

Кроме того, ксенон имеет ряд преимуществ перед другими современными анестетиками: быстрая индукция и пробуждение, минимальное влияние на гемодинамику, нейропротективные свойства, экологическая безопасность – его активное применение ограничивается лишь высокой ценой [16].

Ксенон не подвергается биотрансформации в организме и элиминируется через легкие в неизменном виде. Этим объясняется низкая его токсичность, которая была подтверждена в многочисленных работах [17, 18].

Основной мишенью общих анестетиков для реализации обезболивающего эффекта являются ГАМК-рецепторы [19], но это не характерно для ксенона. В публикациях, освещающих исследования с использованием ПЭТ по оценке воздействия ксенона на ГАМК-рецепторы головного мозга у людей, не было получено каких-либо данных, подтверждающих эту концепцию [20]. Ксенон проявляет свои обезболивающие свойства путем блокирования рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и в меньшей степени посредством воздействия на никотиновые рецепторы, а также двупоровые калиевые каналы (TREK-1 K +) [21]. Основной механизм воздействия ксенона на NMDA-рецепторы заключается в конкуренции с глицином за его (глицина) центры связывания. Кроме того, появились публикации, свидетельствующие о возможности неконкурентного блокирования NMDA-рецептора. При отсутствии агонистов NMDA-рецепторов ксенон открывает щели в лиганд-связывающем домене рецептора, что позволяет сохранять ионные каналы в закрытом состоянии [19].

Целью публикации является демонстрация успешного клинического случая с использованием ингаляций смеси инертного газа ксенона и кислорода для лечения тяжелого онкологического болевого синдрома у пациентки, получавшей перорально морфин.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка М. 38 лет с диагнозом *эпителиоидная гемангиоэндотелиома средостения cT2N1M1 IV ст.* (метастазы в плевру и печень). Состояние в процессе таргетной терапии пазопанибом. Стабилизация опухолевого процесса. Пациентка обратилась в центр паллиативной помощи для коррекции анальгетической терапии.

Пациентка предъявляет жалобы на сильные ноющие боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся при физической нагрузке, периодические прострелы «по типу ударов током», нарушение ночного сна, слабость, плохой аппетит, потливость в ночное время. Боли беспокоят около полугода, вначале принимала НПВП, в дальнейшем в связи с их неэффективностью был назначен трамадол, а затем на фоне появления невропатического компонента боли пациентка была консультирована неврологом, который дополнительно назначил прегабалин в дозе 75 мг дважды в сутки. Эта анальгетическая схема была эффективной около двух месяцев, далее на фоне усиления болевого синдрома и при недостаточном анальгетическом эффекте трамадола в дозе 400 мг в сутки перорально пациентке был назначен морфин в пролонгированной форме – таблетки по 30 мг. Первоначально суточная доза составляла 60 мг, в дальнейшем была увеличена до 120 мг/сут в сочетании с адъювантной терапией габапентиноидами (прегабалин 300 мг/сут), НПВП (нимесулид 100 мг в сутки перорально), при прорывах боли пациентка получала инъекции морфина 10 мг подкожно или внутримышечно 2–3 раза в сутки. Однако в последние дни эффект анальгезии был недостаточный, в связи с чем пациентка и обратилась в центр паллиативной помощи.

**Данные результатов обследования**

**КТ:** Образования верхнего средостения справа. Плевральный выпот справа. Субтотальный компрессионный ателектаз правого легкого. Гиперваскулярные очаги в печени могут соответствовать метастазам или узлам фокальной нодуллярной гиперплазии (для дифференциальной диагностики рекомендуется биопсия или МРТ печени с примовистом). Ангиолипома в левой почке. В сравнении с данными ранее проведенных до таргетной терапии КТ ОГК – образование в средостении и гиперваскулярные очаги в печени без динамики.

**ПЭТ-КТ:** очаги гиперфиксации РФП по ходу плевры правого легкого. КТ-картина, вероятнее всего, соответствует проявлениям эмпиемы плевры правого легкого. Правое легкое субтотально ателектазировано, паренхима частично прослеживается в S2 и S6, с наличием в видимых отделах S6 мелких очагов уплотнения, вероятнее всего, инфильтративного генеза, степень выраженности данных изменений уменьшилась. По ходу плевры правого легкого определяется диффузно-неравномерное накопление 18F-ФДГ SUVmax 4,0. При сравнении с предыдущим исследованием объем жидкости в описанных полостях уменьшился.

**Морфологическое заключение**: в исследуемом биоптате плевры комплексы роста эпителиоидной гемангиоэндотелиомы.

На момент осмотра, несмотря на прием морфина перорально в пролонгированной форме 120 мг/сут, сохраняется интенсивность боли по ВАШ 50–55%, ДН4 = 4, при прорывах боли применяет инъекции морфина 10 мг в/м или п/к 2–3 раза в сутки.

Со слов пациентки, ранее выполнялись попытки ротации опиоидов. Однако при аппликации ТТС фентанила сразу появилось повышенное потоотделение и пластырь отклеивался, а при назначении комбинированного препарата на основе налоксона и оксикодона достичь приемлемого уровня обезболивания не удалось из-за выраженных побочных эффектов (головная боль, бессонница). Таким образом, наиболее рациональным решением в данной ситуации является дальнейшая эскалация дозы морфина или применение каких-либо инвазивных методов обезболивания. От инвазивных методов обезболивания на тот момент пациентка отказалась. Другим методом улучшения качества обезболивания может быть изменение адъювантной терапии. С этой целью вместо эскалации дозы морфина пациентке был предложен терапевтический курс ксенонотерапии, на который пациентка согласилась.

Ксенонотерапия проводилась ингаляционным путем через специализированное устройство – контур терапевтический ксеноновый ингаляционный КТК-01. Объем газовой смеси контролировался с помощью специального дозирующего устройства и был равен 4 л. Длительность ингаляции составляла 8–10 мин. в зависимости от остаточного объема дыхательного мешка на конец процедуры. Концентрации газов в дыхательной смеси (кислорода и ксенона) контролировались с помощью газоанализатора ГКМ-03-ИНСОВТ. После прекращения процедуры пациенту рекомендовано оставаться в лежачем или полулежачем положении в течение 10–15 мин. Всего было проведено 7 сеансов ксенонотерапии.

Уже после первого сеанса ингаляции ксенонокислородной смесью пациентка отметила снижение интенсивности боли по ВАШ – 15–20% (более чем на 50%), анальгетический эффект сохранился в течение 2–3 ч, затем интенсивность боли возобновилась до прежнего уровня. Гемодинамические параметры до процедуры: АД – 116/72 мм рт. ст., ЧСС – 98 уд/мин; через 10 мин. после процедуры: АД– 112/80 мм рт. ст., ЧСС – 80 уд/мин. Сразу после процедуры пациентка отметила умеренно выраженную тошноту, которая продолжалась в течение 4–5 ч и купировалась самостоятельно без применения лекарственных средств.

После второго сеанса ксенонотерапии пациентка отметила снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ на 30 единиц (исходно ВАШ – 50%, после про-

цедуры – 20%). Эффект обезболивания был более длительным и составил около 6–7 ч, при этом после возвращения боли ее интенсивность уменьшилась, полностью нивелировались «прорывы боли», что позволило исключить дополнительное введение морфина внутримышечно. После второй процедуры пациентка не отмечала тошноту, напротив, у нее появилось чувство голода. После второй ингаляции ночь провела спокойно и не просыпалась из-за боли, как это было до начала ингаляций.

В дальнейшем пациентка получила еще пять сеансов терапии ксенон-кислородной смесью, в результате которых интенсивность боли значительно снизилась до 20% по ВАШ. Отмечался единичный «прорыв боли», который был вызван резко увеличенной физической нагрузкой и был полностью купирован в/м введением 10 мг морфина. У пациентки восстановился полноценный ночной сон, появился аппетит, регрессировала слабость. В целом после проведения курса процедур пациентка была довольна результатами лечения.

Полученный анальгетический эффект сохранился в течение 1,5 мес., а в дальнейшем из-за прогрессирования заболевания потребовалось увеличение дозы перорального морфина до 200 мг/сут, что явилось причиной ряда неблагоприятных явлений: запоры, сонливость, когнитивные нарушения. В результате пациентка согласилась на инвазивные методы обезболивания и была направлена к специалистам по интервенционным методам обезболивания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анальгетические свойства ксенона были выявлены еще давно. J. Lawrence и W.F. Loomis в 1946 г. впервые опубликовали результаты экспериментальной работы, продемонстрировавшие наркотический эффект этого газа [22]. Из ингаляционных анестетиков, обладающих анальгетическим потенциалом, в настоящее время известна только закись азота (N2O) [23]. В проведенном экспериментальном исследовании на ооцитах лягушки был подтвержден сходный профиль действия закиси азота и ксенона. NMDA- и H-холинорецепторы являются основными молекулярными мишенями этих двух газов [24].

Подобные анестетические и анальгетические свойства проявляет также кетамин при парентеральном введении, что проявляется также посредством блокады NMDA-рецепторов, но ксенон ингибирует их активность через конкурентное ингибирование коагониста глицина в глицинном участке NMDA-рецептора. Именно этот механизм воздействия на рецептор не вызывает психотомиметических эффектов, свойственных кетамину [25].

Ряд авторов предполагают, что обезболивающий эффект ксенона связан с его активирующим воздействием на ретикулярную формацию с последующей стимуляцией нисходящей анальгетической системы, что способствует угнетению активности нейронов задних рогов спинного мозга [26]. При сравнительной оценке анальгетического потенциала ксенона и закиси азота, которые были получены в ряде исследований, результаты оказались неоднозначны. В ряде исследований выявлен более выраженный анальгетический эффект ксенона, чем закиси азота, на различных моделях болевого воздействия [27]. Другие клинические исследования доказали равноценный обезболивающий эффект этих двух газов [28].

Однако все исследования сошлись на том, что анальгетический эффект ксенона реализуется в субгипнотических дозировках, что выгодно отличает его от закиси азота и кетамина. Именно это свойство позволяет безопасно и эффективно применять его в разных областях медицины, в том числе в амбулаторной практике при лечении боли. Возможности его широкого применения в качестве анальгетика демонстрирует ряд исследований. Ингаляция ксенон-кислородной смесью (50%/50%) обеспечивает хороший анальгетический эффект как в острой, так и в тонической фазах на модели воспалительной боли [29]. A. Bedi et al. опубликовали данные о том, что пациенты, которым проводились ингаляции ксенонокислородной смесью, нуждались в меньшем количестве дополнительных опиоидных анальгетиков [30]. A. Ohara et al. в экспериментальной работе пришли к выводу, что к ксенону практически не развивается толерантность [31].

В свете представленных экспериментальных данных нашей целью при назначении ксенона пациентке, получавшей морфин перорально (120 мг) и парентерально (30 мг), было попытаться воздействовать альтернативными методами на пути проведения болевых импульсов. Поскольку кетамин не доступен в амбулаторной практике, наш выбор остановился на ксеноне как блокаторе NMDA-рецепторов. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность разработанной нами методики применения ксенон-кислородной смеси в лечении тяжелого хронического болевого синдрома онкологического генеза у пациентки, получавшей высокие дозы морфина. Использование применение NMDA-блокатора ксенона как адъюванта позволило добиться регрессирования болевого синдрома за счет снижения толерантности к морфину, тем самым повысить его эффективность, стабилизировать суточную дозу морфина и нивелировать ряд неприятных симптомов, снижавших качество жизни пациентки. Суточную дозу морфина (при пересчете на морфин пероральный) удалось снизить на 90 мг при достаточном эффекте обезболивания, этот эффект последействия курса терапии ксеноном сохранился в течение 1,5 мес. Вероятно, его можно было бы повторить, однако не позволило нарастание дыхательной недостаточности у пациентки. В результате можно констатировать, что использование ксенонотерапии позволило не только повысить качество обезболивания, но и нормализовать ночной сон, поскольку процедуры ингаляций препарата давали приятный расслабляющий эффект. Дальнейшие исследования, которые были проведены в нашем учреждении, достоверно подтвердили эффективность применяемой методики и легли в основу регистрационного досье для получения

официального регистрационного удостоверения для препарата Ксенокс 50, предназначенного для использования в клинической практике в качестве анальгетика при хроническом болевом синдроме, а разработанная нами методика ксенонотерапии была оформлена в виде патента на изобретение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нет сомнений в том, что ксенон-кислородная смесь не заменит применение морфина или других опиоидов, однако разработка новых методик воздействия на боль может значительно улучшить анальгетический эффект опиоидных анальгетиков, снизить их неблагоприятные эффекты, что повысит качество жизни пациентов. Недостатком данной методики являются высокая стоимость ксенона, однако в последние годы проводятся инновационные исследования по принципиально новым способам получения этого инертного газа, что позволит значительно снизить его стоимость и повысить возможность применения в медицине.

Поступила / Received 21.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2020
Принята в печать / Accepted 30.05.2020



**Список литературы / References**


1. Trang T., Al-Hasani R., Salvemini D., Salter M.W., Gutstein H., Cahillet C.M. Pain and poppies: the good, the bad, and the ugly of opioid analgesics. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(41):13879–13888. doi: 10.1523/jneurosci.2711-15.2015.
2. Stein C., Kopf A. Pain therapy – Are there new options on the horizon? *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2019;33(3):101420. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.002.
3. Corli O., Roberto A., Corsi N., Galli F., Pizzuto M. Opioid switching and variability in response in pain cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27(6):2321–2327. doi: 10.1007/s00520-018-4485-6.
4. Reddy A., Yennurajalingam S., Pulivarthi K., Palla S.L., Wang X., Kwon J.H. et al. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist*. 2013;18(2):212–220. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0269.
5. Schuster M., Bayer O., Heid F., Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Deutsches Aerzteblatt International*. 2018;115(9):135–142. doi: 10.3238/arztebl.2018.0135.
6. Colvin L.A., Bull F., Hales T.J. Perioperative opioid analgesia – when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *The Lancet*. 2019;393(10180):1558–1568. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30430-1.
7. Ferrini F., Trang T., Mattioli T.M., Laffray S., Del'Guidice T., Lorenzo L. et al. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl- homeostasis. *Nature Neuroscience*. 2013;16(2):183–192. doi: 10.1038/nn.3295.
8. Zhang X., Chen S., Chen H., Pan H., Zhao Y. Inhibition of β-ARK1 Ameliorates Morphine-induced Tolerance and Hyperalgesia Via Modulating the Activity of Spinal NMDA Receptors. *Molecular Neurobiology*. 2018;55(6):5393–5407. doi: 10.1007/s12035-017-0780-3.
9. Zhao Y.L., Chen S.R., Chen H., Pan H.L. Chronic opioid potentiates presynaptic but impairs postsynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptor activity in spinal cords: implications for opioid hyperalgesia and tolerance. *J Biol Chem*. 2012;287(30):25073–25085. doi: 10.1074/jbc.M112.378737.
10. Gong K., Bhargava A., Jasmin L. GluN2B N-methyl-D-aspartate receptor and excitatory amino acid transporter 3 are upregulated in primary sensory neurons after 7 days of morphine administration in rats: implication for opiate-induced hyperalgesia. *Pain*. 2016;157(1):147–158. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000342.
11. Yang D.Z., Sin B., Beckhusen J., Xia D., Khaimova R., Iliev I. Opioid-Induced Hyperalgesia in the Nonsurgical Setting: A Systematic Review. *Am J Ther*. 2019;26(3):e397–e405. doi: 10.1097/MJT.0000000000000734.
12. Yagi M., Mashimo T., Kawaguchi T., Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. *British Journal of Anaesthesia*. 1995;74(6):670–673. doi: 10.1093/bja/74.6.670.
13. Mio Y., Shim Y.H., Richards E., Bosnjak Z.J., Pagel P.S., Bienengraeber M. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth Analg*. 2009;108(3):858–866. doi: 10.1213/ane.0b013e318192a520.
14. Lavaur J., Lemaire M., Pype J., Le Nogue D., Hirsch E.C., Michel P.P. Xenon-mediated neuroprotection in response to sustained, low-level excitotoxic stress. *Cell Death Discovery*. 2016;2:16018. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.18.
15. Laitio R., Hynninen M., Arola O., Virtanen S., Parkkola R., Saunavaara J. et al. Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White Matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac ArrestA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(11):1120–1128. doi: 10.1001/jama.2016.1933.
16. Law L.S., Lo E.A., Gan T.J. Xenon anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2016;122(3):678–697. doi: 10.1213/ANE.0000000000000914.
17. Bracken A., Burns T., Newland D. A trial of xenon as a non-explosive anaesthetic. *Anaesthesia*. 1956;11(1):40–49. doi: 10.1111/j.1365-2044.1956.tb07937.x.
18. Буров Н., Корниенко Л., Макеев Г., Потапов В. Клинико-экспериментальные исследования анестезии ксеноном. *Анестезия и реаниматология*. 1999;(6):56–60. Режим доступа: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11452771/ Burov N.E., Kornienko L.Iu., Makeev G.N., Potapov V.N. Clinical and experimental study of xenon anesthesia. *Anesteziya i reanimatologiya = Anesteziol Reanimatol*. 1999;(6):56–60. (In Russ.) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11452771/
19. Sonner J.M., Cascio M., Xing Y., Fanselow M.S., Kralic J.E., Morrow A.L. et al. Alpha 1 subunit-containing GABA type A receptors in forebrain contribute to the effect of inhaled anesthetics on conditioned fear. *Mol Pharmacol*. 2005;68(1):61–68. doi: 10.1124/mol.104.009936.
20. Salmi E., Laitio R., Aalto S., Maksimow A., Långsjö J., Kaisti K. et al. Xenon does not affect gamma-aminobutyric acid type A receptor binding in humans. *Anesth Analg*. 2008;106(1):129–134. doi: 10.1213/01.ane.0000287658.14763.13.
21. Abraini J.H., Marassio G., David H.N., Vallone B., Prangé T., Colloc'h N. Crystallographic studies with xenon and nitrous oxide provide evidence for protein-dependent processes in the mechanisms of general anesthesia. *Anesthesiology*. 2014;121(5):1018–1027. doi: 10.1097/ALN.0000000000000435.
22. Lawrence J.H., Loomis W.F., Tobias C.A., Turpin F.H. Preliminary observations on the narcotic effect of xenon with a review of values for solubilities of gases in water and oils. *J Physiol*. 1946;105(3):197–204. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16991720/.
23. Jevtović-Todorović V., Todorović S.M., Mennerick S. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*. 1998;4(4):460–463. doi: 10.1038/nm0498-460.
24. Yamakura T., Harris R.A. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1095-1101. doi: 10.1097/00000542-200010000-00034.
25. Dobrovolsky A., Ichim T.E., Ma D., Kesari S., Bogin V. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study. *J Transl Med*. 2017;15(1):137. doi: 10.1186/s12967-017-1237-1.
26. Utsumi J., Adachi T., Kurata J., Miyazaki Y., Shibata M., Murakawa M. et al. Effect of xenon on central nervous system electrical activity during sevoflurane anaesthesia in cats: comparison with nitrous oxide. *Br J Anaesth*. 1998;80(5):628–633. doi: 10.1093/bja/80.5.628.
27. Yagi M., Mashimo T., Kawaguchi T., Yoshiya I. Analgesic and hypnotic effects of subanaesthetic concentrations of xenon in human volunteers: comparison with nitrous oxide. *Br J Anaesth*. 1995;74(6):670–673. doi: 10.1093/bja/74.6.670.
28. Petersen-Felix S., Luginbühl M., Schnider T., Curatolo M., Arendt-Nielsen L., Zbinden A.M. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *Br J Anaesth*. 1998;81(5):742–747. doi: 10.1093/bja/81.5.742.
29. Кукушкин М.Л., Игонькина С.И., Потапов С.В., Потапов А.В. Обезболивающее действие ксенона у крыс на модели воспалительной боли. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;162(10):445–447. Режим доступа: http://iramn.ru/journals/bbm/2016/10/2118/. Kukushkin M.L., Igon'kina S.I., Potapov S.V., Potapov A.V. Analgesic Effect of Xenon in Rat Model of Inflammatory Pain. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017;162(4):451–453. doi: 10.1007/s10517-017-3637-x.
30. Bedi A., Murray J., Dingley J., Dingley J., Stevenson M.J.. Fee J.P.H. Use of xenon as a sedative for patients receiving critical care. *Critical Care Medicine*. 2003;31(10):2470–2477. doi: 10.1097/01.CCM.0000089934.66049.76.
31. Ohara A., Mashimo T., Zhang P., Inagaki Y., Shibuta S., Yoshiya I. A comparative study of the antinociceptive action of xenon and nitrous oxide in rats. *Anesth Analg*. 1997;85(4):931–936. doi: 10.1097/00000539-199710000-00039.

***Информация об авторах:***

**Сарманаева Регина Рашитовна,** врач Центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научный 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 научный 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: abuzarova_mnioi@bk.ru

**Хороненко Виктория Эдуардовна,** д.м.н., руководитель отделения анестезиологии и реанимации, Московский научный 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: khoronenko_mnioi@mail.ru

**Бычкова Наталья Михайловна,** к.м.н., заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, Московский научный 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: bychkovanm@mail.ru

**Кузнецов Станислав Владимирович,** младший научный сотрудник Центра паллиативной помощи онкологическим больным, Московский научный 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: kuznetcov-mnioi@yandex.ru

***Information about the authors:***

**Regina R. Sarmanayeva,** doctor palliative care center of P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: r.sarm@mail.ru

**Guzal R. Abuzarova,** Dr. of Sci. (Med.), Head of palliative care center of P.Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: abuzarova_mnioi@bk.ru

**Victoria E. Khoronenko,** Dr. of Sci. (Med.), Head of department of anesthesiology and resuscitation of P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: khoronenko_mnioi@mail.ru

**Natalia M. Bychkova,** Cand. of Sci. (Med.), Head of the Outpatient Department of Radiation Therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: bychkovanm@mail.ru

**Stanislav V. Kuznetcov,** doctor - neurologist palliative care center of P. Hertsen Moscow Oncology Research Center – branch Federal State Budgetary Institution National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia; e-mail: kuznetcov-mnioi@yandex.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-271-276

Сообщение / Report



# Консервативное лечение рака легкого III стадии с использованием химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение)

**Н.В. Мариниченко**[1]
**К.К. Лактионов**[1,2]
**А.В. Назаренко**[3]
**Т.Н. Борисова**[1]
**М.С. Ардзинба**[1]✉,
e-mail: merabii@mail.ru
**А.А. Федорова**[1]
**П.В. Мурашова**[1]
**М.С. Ардзинба**[4]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[3] Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
[4] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

**Резюме**

Рак легкого занимает лидирующие позиции в мире по показателям заболеваемости и смертности. При этом число пациентов с местно-распространенными формами немелкоклеточного рака легкого превышает 30% от всех впервые выявленных случаев. Стандартом лечения больных с неоперабельной III стадией рака легкого является химиолучевая терапия. В настоящее время рассматриваются пути повышения эффективности химиолучевой терапии, в частности локальная эскалация дозы излучения на опухоль, что позволяет персонализировать подходы к лечению данной категории пациентов. Одним из наиболее часто встречаемых осложнений химиолучевой терапии является постлучевой пульмонит, требующий своевременной диагностики и терапии глюкокортикостероидами в тяжелых случаях.

Мы приводим клиническое наблюдение пациента с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого, получившего лечение в рамках одновременной химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования, осложненное постлучевым пульмонитом. Успешное лечение осложнения привело к восстановлению общего состояния пациента, при контрольном обследовании был зафиксирован полный ответ на проведенное специфическое лечение.

Таким образом, перспективным методом лечения пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого является вариант одновременной химиолучевой терапии с локальной эскалацией дозы излучения на опухоль, при этом настороженность в отношении таких осложнений, как пульмонит, позволяет провести своевременную диагностику и лечение возникшего состояния.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, химиолучевая терапия, локальная эскалация дозы, гипофракционирование, пульмонит

**Для цитирования:** Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В., Борисова Т.Н., Ардзинба М.С., Федорова А.А., Мурашова П.В., Ардзинба М.С. Консервативное лечение рака легкого III стадии с использованием химиолучевой терапии в режиме гипофракционирования (клиническое наблюдение). *Медицинский совет*. 2020;(9):271–276. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-271-276.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Conservative treatment of stage III lung cancer using chemoradiotherapy in hypofractionation mode, case report

**Nataliya V. Marinichenko**[1]
**Konstantin K. Laktionov**[1,2]
**Aleksey V. Nazarenko**[3]
**Tatiana N. Borisova**[1]
**Merab S. Ardzinba**[1]✉,
e-mail: merabii@mail.ru
**Anna A. Fedorova**[1]
**Polina V. Murashova**[1]
**Milada S. Ardzinba**[4]

[1] Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[3] The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia
[4] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

**Abstract**

Lung cancer is a leader in the world in terms of morbidity and mortality. Moreover, the number of patients with locally advanced forms of non-small cell lung cancer exceeds 30% of all newly diagnosed cases. The standard of treatment for patients with inoperable stage III lung cancer is chemoradiotherapy. Currently, ways to increase the effectiveness of chemoradiotherapy are being considered, in particular, local escalation of the radiation dose to the tumor, which allows personalizing approaches in the treatment of this category of patients. One of the most common complications of chemoradiotherapy is post-radiation pulmonitis, which requires timely diagnosis and treatment with glucocorticosteroids in severe cases.

© Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В. и др., 2020

We present a case report of a patient with locally advanced non-small cell lung cancer who received treatment as part of simultaneous chemoradiotherapy in the hypofraction mode, complicated by post-radiation pulmonitis.
Successful treatment of complications led to the restoration of the general condition of the patient; during the follow-up examination, a complete response to the specific treatment was recorded.
Thus, a promising method of treating patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer is the option of simultaneous chemoradiotherapy with local escalation of the radiation dose to the tumor, while being wary of complications such as pulmonitis, allows for timely diagnosis and treatment of the condition.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, chemoradiotherapy, local dose escalation, hypofractionation, pulmonitis

**For citation:** Marinichenko N.V., Laktionov K.K., Nazarenko A.V., Borisova T.N., Ardzinba M.S., Fedorova A.A., Murashova P.V., Ardzinba M.S. Conservative treatment of stage III lung cancer using chemoradiotherapy in hypofractionation mode, case report. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):271–276. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-271-276.

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

## ВВЕДЕНИЕ

85–90% случаев рака легкого (РЛ) приходятся на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), включающий аденокарциному (40–50% НМРЛ), плоскоклеточный рак (25–40% НМРЛ), а также крупноклеточный рак (3–5% НМРЛ) [1–3].

Основным радикальным методом лечения РЛ является хирургический, однако оперативное вмешательство показано только 10–20% больных. Достаточно неоднородную группу больных составляют пациенты с III стадией заболевания, т. к. объединяют как операбельные, так и неоперабельные случаи. Одним из методов лечения больных с неоперабельным местно-распространенным РЛ является химиолучевая терапия (ХЛТ), преимущество которой демонстрируется 13% снижением риска смерти по сравнению с одной ЛТ по данным метаанализа 1995 г. [4]. С тех пор ХЛТ стала стандартом лечения пациентов данной категории. Одновременная ХЛТ показала преимущество в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) на основании результатов двух метаанализов 2010 г. [5, 6].

Однако до настоящего момента проводятся исследования с целью модернизации и персонализации подходов к лечению больных с неоперабельной III стадией заболевания. Так, рассматриваются варианты нетрадиционного фракционирования, эскалации дозы ЛТ, селективного облучения, изучаются наиболее оптимальные, сочетаемые с ЛТ схемы химиотерапии.

На сегодняшний день известно, что НМРЛ – опухоль с высокой пролиферативной активностью, при облучении которой оптимальны укрупненные дозы за фракцию, высокий уровень суммарных очаговых доз и укороченные курсы лечения, а радикальная доза ЛТ в максимально сжатые сроки в ряде случаев позволяет преодолеть исходную радиорезистентность опухоли [7]. Зависимость «доза – ответ» является ведущим принципом радиологии, а локальный контроль опухоли после ЛТ отражает непосредственную эффективность метода и прямо коррелирует с выживаемостью, что неоднократно подтверждено в метаанализах [5, 8], поэтому вопрос дозы в ЛТ РЛ становится одним из наиболее актуальных. Исследование III фазы RTOG 0617, которому предшествовали убедительно успешные программы по эскалации дозы облучения II фазы, было направлено на улучшение локального контроля. Стандартное облучение в 60 Гр сравнивалось с высокодозной ЛТ до 74 Гр. Неожиданно время выживаемости (28,7 мес.) группы стандартной ЛТ превысило период выживаемости (19,5 мес.) высокодозной группы, а значимость такого варианта высокодозной ХЛТ не подтвердилась [9]. На основании этих результатов можно сделать выводы, что подходы в технологиях облучения, контроль качества ЛТ, лучевая токсичность могут значимо влиять на результаты лечения и необходимо объединение технических усовершенствований и клинического опыта.

ЛТ с модуляцией интенсивности и одновременной локальной эскалацией дозы (симультанный интегрированный буст – СИБ-IMRT), являясь передовой технологической модальностью, обеспечивает одномоментно различные уровни дозы за фракцию на опухоль и на субклинические зоны. Это означает, что селективное облучение позволяет снизить уровень средней дозы на легкие и сердце, которая определена как основной предиктор лучевой токсичности в условиях эскалации дозы (для кардиальных осложнений: ОР – 1,07 Гр, ДИ 95; 1,02–1,13 Гр) [10], и безопасная эскалация дозы излучения в условиях снижения нагрузки на критические органы может быть ключом к улучшению терапии при НМРЛ.

Таким образом, одновременная ХЛТ в режиме гипофракционирования сопряжена с более выраженной токсичностью, в большинстве случаев она проявляется в виде пульмонитов. Частота встречаемости варьирует от 15,4% до 61% случаев [11]. В связи с этим одним из важных моментов является тщательный отбор пациентов – их общее состояние по шкале ECOG должно составлять 0–1, в случае ECOG 2 следует воздержаться от проведения одновременной ХЛТ, рассмотреть вопрос о проведении последовательной ХЛТ. Своевременная диагностика и лечение осложнений приводят к благоприятному исходу и быстрому улучшению состояния пациента.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент К., 68 лет, обратился в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в июне 2018 г.

Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с мая 2018 г., когда с жалобами на малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке обратился в поликлинику по месту жительства, где при дообследова-

нии диагностировано злокачественное новообразование левого легкого. Пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

При пересмотре гистологических препаратов диагноз плоскоклеточного рака легкого был подтвержден. Пациент курит, стаж курения – 40 лет, индекс пачка/лет – 40.

По данным КТ органов грудной клетки от 24.05.2018, в прикорневых отделах нижней доли левого легкого размеры опухолевого узла, сливающегося с ателектазированной легочной тканью, достигают 5,0 × 4,0 см. Лимфатический узел в области бифуркации трахеи до 2,3 × 1,2 см, лимфатические узлы в корне левого легкого до 1,2 см, множественные лимфатические узлы в аортопульмональном окне до 1,6 см в диаметре. Над- и подключичные, подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон не увеличены.

По данным ПЭТ-КТ от 09.06.2018, выявлено повышенное накопление РФП в образовании нижней доли левого легкого до макс SUV 17,93, размерами до 4,0 × 3,5 см, а также в лимфатических узлах средостения до макс SUV 12,12 во множественных субаортальных, размерами отдельных – до 1,2 × 0,6 см.

Отдаленные метастазы не выявлены.

На основании полученных данных пациенту был выставлен диагноз: периферический рак нижней доли левого легкого с централизацией, метастазы в лимфатические узлы средостения, T2N2M0 – IIIA стадия.

На момент обращения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ сохранялись жалобы на малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке, общую слабость. Сопутствующее заболевание: ИБС: аритмический вариант. Дегенеративный порок сердца: стеноз аортального клапана тяжелой степени, недостаточность аортального клапана 2 ст. Операция: транскатетерная имплантация клапана аорты от 26.04.2018. Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 4. Дислипидемия. Сахарный диабет 2 типа. ECOG 1.

Тактика лечения пациента была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме с участием химиотерапевта, лучевого терапевта, хирурга и кардиолога. С учетом результатов данных обследования, общего состояния пациента, наличия сопутствующей патологии, существенно повышающей риск хирургического вмешательства, было принято решение о проведении одновременной ХЛТ в режиме гипофракционирования.

С 29.06.2018 по 20.07.2018 проведено 2 курса ПХТ в рамках одновременной ХЛТ по схеме: Паклитаксел 175 мг/м$^2$ + Карбоплатин AUC5. Лечение перенес удовлетворительно, нежелательных явлений не отмечено.

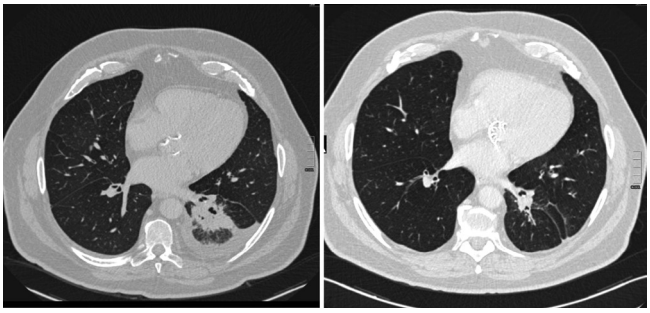
С 23.07.2018 по 17.08.2018 пациенту проведен курс ДЛТ в плане химиолучевого лечения с локальной эскалацией дозы излучения на опухоль. Предлучевая подготовка включала разметку зоны интереса на компьютерном томографе и планирование лучевой терапии в планирующей системе Eclipse. Лучевая терапия проведена на аппарате Clinac 2300 C/D с использованием фиксирующих приспособлений на область первичной опухоли и лимфатических узлов средостения РОД 2,6 Гр, СОД 64 Гр. Облучение проводилось ежедневно, 5 раз в неделю, энергия фотонов – 6 MeV. Лучевые реакции не выражены.

21.08.2018 проведен консолидирующий курс ПХТ по прежней схеме: Паклитаксел 175 мг/м$^2$ + Карбоплатин AUC5. Лечение без непосредственных осложнений.

Через 1 мес. после завершения ХЛТ было проведено контрольное обследование – КТ органов грудной клетки. По данным КТ органов грудной клетки от 20.09.2018, опухолевый узел в прикорневых отделах нижней доли левого легкого, сливающийся с ателектазированной легочной тканью, уменьшился в размерах до 2,5 × 2,0 см. Лимфатический узел в области бифуркации трахеи уменьшился до 2,2 × 0,9 см, лимфоузлы в корне левого легкого – до 1,0 см, в аортопульмональном окне множественные лимфатические узлы – до 1,0 см, в правом трахеобронхиальном углу – лимфатический узел до 1,0 × 0,8 см, в правой паратрахеальной области, паравазально и вдоль дуги аорты, паратрахеально слева множественные мелкие лимфоузлы – до 0,7 см *(рис. 1)*.

***Рисунок 1.*** КТ от 24.05.2018 и 20.09.2018, уровень основной опухоли

***Figure 1.*** CT scans of 24.05.2018 and 20.09.2018, main tumor level

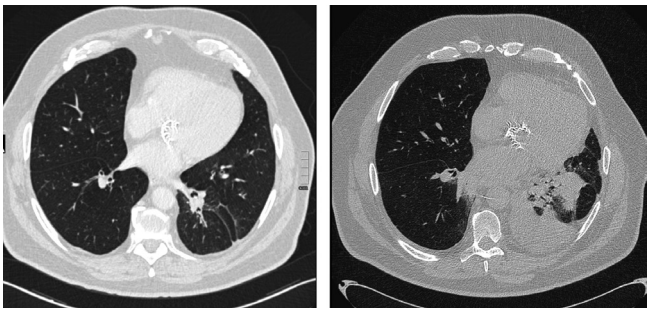


23.10.2018 выполнена ПЭТ-КТ, по данным которой определяются очаги повышенного накопления РФП в образовании нижней доли левого легкого до макс SUV 2,29, размерами до 2,5 × 2,2 см (ранее – 17,93 до 4,0 × 3,5 см), в лимфатических узлах средостения до макс SUV 3,32 (ранее – 2,12), размерами отдельных до 1,0 × 0,8. В левом легком появились крупные участки интенсивной инфильтрации (более выражено в S1/2 и S6) с макс SUV 5,71. Инфильтративные изменения в левом легком – данные в пользу воспалительного процесса. Принято решение о контроле в динамике по КТ.

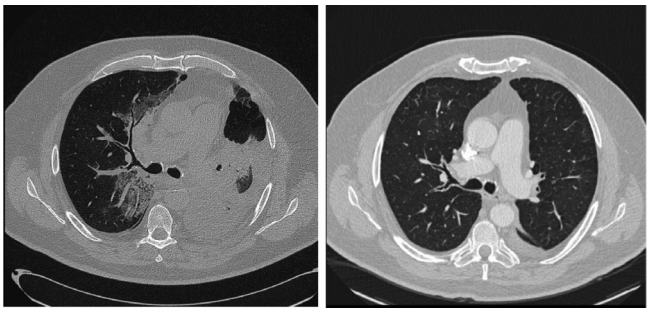
Таким образом, после проведения ХЛТ с локальной эскалацией дозы излучения на опухоль был достигнут частичный ответ (-46,9%).

Спустя 2 мес. после завершения ХЛТ, в декабре 2018 г. пациент обратился в центр с жалобами на выраженную одышку при незначительных физических нагрузках. Выполнена КТ органов грудной клетки. По результатам обследования от 04.12.2018: из-за резкого увеличения количества жидкости в левой плевральной полости (до 7,0 см в наддиафрагмальных отделах) появился частичный ателек-

● ***Рисунок 2.*** КТ от 20.09.2018 и 04.12.2018, уровень основной опухоли
● ***Figure 2.*** CT scans of 20.09.2018 and 04.12.2018, main tumor level



● ***Рисунок 3.*** КТ от 20.09.2018 и 04.12.2018, уровень правого верхнедолевого бронха
● ***Figure 3.*** CT scans of 20.09.2018 and 04.12.2018, right upper lobe bronchus level



таз нижней доли и язычковых сегментов левого легкого, на фоне которых судить о размерах ранее описанного опухолевого узла в прикорневых отделах левого легкого невозможно. В верхней доле левого легкого появилась массивная зона уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» до 5,0 см в диаметре *(рис. 2, 3)*.

По данным КТ – картина двустороннего полисегментарного постлучевого пульмонита 3 ст. Пациенту назначено лечение: преднизолон 30 мг/сут р. о. в течение 14 дней с последующим снижением дозы по схеме. Было отмечено клиническое улучшение на 3-и сут приема препарата. После завершения терапии глюкокортикостероидами жалобы пациента, связанные с явлением постлучевого пульмонита, полностью купированы, ECOG 0-1.

По данным контрольной рентгенографии ОГК, остаточные постлучевые изменения в области корня левого легкого, G1.

Пациент находился под динамическим наблюдением с декабря 2018 г. В течение отмеченного периода времени жалоб активно не предъявлял.

В сентябре 2019 г. выполнено исследование – ПЭТ-КТ всего тела. По данным исследования, метаболически активной ткани достоверно нет. Изменения постлучевого характера в области корня левого легкого в виде фиброза, а также в S2, язычковых сегментах и в нижней доле левого легкого *(рис. 4)*.

Таким образом, был зафиксирован полный ответ на проведенное химиолучевое лечение с локальной эскалацией дозы излучения на опухоль.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением, после проведенной ХЛТ лечения по поводу основного заболевания не получал. Выживаемость без прогрессирования – 24+ мес. Длительность полного ответа составляет 9+ мес., он сохраняется и в настоящий момент.

● ***Рисунок 4.*** Данные ПЭТ-КТ от 28.09.2019, уровень основной опухоли
● ***Figure 4.*** PET-CT data of 28.09.2019, main tumor level



## ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор тактики лечения пациентов с неоперабельной III стадией РЛ зависит от общего состояния пациента. Преимущество отдается одновременной ХЛТ. Персонализированные подходы в лучевой терапии связаны с поиском предикторных факторов эффективности и определяют уровень возможной эскалации дозы. Высокотехнологичная лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста (СИБ-IMRT) способна одновременно обеспечивать высокую дозу на опухоль с относительно низкой дозой для субклинического объема. Дозиметрические исследования показали, что, по сравнению со стандартным планом лечения, использование СИБ-IMRT у пациентов с нерезектабельной стадией IIIA/IIIB НМРЛ позволило увеличить локальную дозу на опухоль на 14,7 Гр (медиана), в то время как не было никаких значимых дозных изменений на критические структуры [12].

Предпочтительно использование схем на основе платиновых дуплетов. Так, 2 метаанализа, опубликованные с разницей в 11 лет, продемонстрировали преимущество платиносодержащих комбинаций с ЛТ в плане снижения риска смертности от РЛ почти в 2 раза по сравнению с другими схемами (30% против 18%) и в отношении увеличения 2-летней выживаемости на 4% [13–15]. В ряде исследований, в т. ч. в результатах вышеупомянутых метаанализов, установлено, что ХТ в режиме паклитаксел/

карбоплатин сопровождается меньшей токсичностью. Это является преимуществом для пациентов, получающих высокотоксичную терапию в виде комбинации ЛТ и ХТ, а также наиболее оптимально для лечения пациентов пожилого возраста, отягощенных сопутствующей патологией, к которым относится большая часть больных НМРЛ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пути повышения эффективности химиолучевого лечения в настоящее время связывают с локальной эскалацией дозы излучения на опухоль и реализацией концепции персонализированного подхода к терапии.

Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможность повышения эффективности лечения пациентов с неоперабельной III стадией РЛ путем использования одновременной ХЛТ, сочетая высокотехнологичную ЛТ с локальной эскалацией дозы излучения на опухоль с ХТ по схеме паклитаксел/карбоплатин.

Постлучевой пульмонит является одним из наиболее часто встречаемых осложнений. Постлучевые изменения требуют коррекции глюкокортикостероидами под врачебным наблюдением. Данный клинический случай является примером благоприятного исхода, что позволило пациенту сохранить качество жизни, при этом был достигнут полный ответ на проведенное лечение, сохраняющийся до настоящего времени.

Поступила / Received 03.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2020
Принята в печать / Accepted 18.06.2020

**Список литературы / References**

1. Tessen H.W., Hutzschenreuter U., Steffens C.C., Nusch A., Spirik J., Marschner N. The treatment of lung cancer in German outpatient centres. Data from a clinical registry – TLK Registry. *Onkologie*. 2011;34 (Suppl. 6) (Poster P533):153. Available at: https://www.karger.com/Article/Pdf/333301.
2. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Kosary C.L. et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010, National Cancer Institute*. Bethesda, MD; 2013. Vol 20, 2015 p. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010.
3. Wakelee H., Kelly K., Edelman M.J. 50 Years of Progressin the Systemic Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;34:177–189. doi: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.177.
4. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311(7010):899–909. doi: 10.1136/bmj.311.7010.899.
5. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E., Curran W.J., Furuse K., Fournel P. et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181–2190. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2543.
6. O'Rourke N., Roqué I., Figuls M., Farré Bernadó N., Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):50–53. doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub3.
7. Chen C.P., Weinberg V.K., Jahan T.M., Jablons D.M., Yom S.S. Implication of delayed initiation of radiotherapy accelerated repopulation after induction chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *Thorac. Oncol*. 2011;6(11):1857–1864. doi: 10.1097/JTO.0b013e318229a41e.
8. Machtay M., Bae K., Movsas B., Paulus R., Gore E.M., Komaki R. et al. Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation: an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):425–434. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.004.
9. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R., Masters G., Blumenschein G., Schild S. et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;2(16):187–199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
10. Dess R.T., Sun Y., Matuszak M.M., Sun G., Soni P.D., Bazzi L. et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1395–1402. doi: 10.1200/JCO.2016.71.6142.
11. Семищева Н.Л., Карапетян Е.И., Мальцева Т.А., Авдеева Н.В., Одиреев А.Н. Постлучевой пневмонит в практике пульмонолога. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;(53):137–142. Режим доступа: https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/733.
Semishcheva N.L., Karapetian E.I., Maltseva T.A., Avdeeva N.V., Odireev A.N. Postradiation pneumonitis in the practice of a pulmonologist. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2014;(53):137–142. (In Russ.) Available at: https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/733.
12. Turner L.M., Howard J.A., Dehghanpour P., Barrett R.D., Rebueno N., Palmer M. et al. Exploring the feasibility of dose escalation positron emission tomography-positive disease with intensity-modulated radiation therapy and the effects on normal tissue structures for thoracic malignancies. *Med Dosim*. 2011;4(36):383–388. doi: 10.1016/j.meddos.2010.09.007.
13. Marino P., Preatoni A., Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer*. 1995;76(4):593–601. doi: 10.1002/1097-0142(19950815)76:4<593::aid-cncr2820760409>3.0.co;2-n.
14. Aupérin A., Pechoux C.L., Pignon J.P., Koning C., Jeremic B., Glamon G. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-smallcell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol*. 2006;17(3):473–483. doi: 10.1093/annonc/mdj117.
15. Деньгина Н.В. Оптимальные схемы химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии (обзор литературы). *Поволжский онкологический вестник*. 2015;(2):74–79. Режим доступа: http://oncovestnik.ru/index.php/khimioterapiya/item/994-optimalnye-skhemy-khimioluchevogo-lecheniya-nemelkokletochnogo-raka-legkogo-iii-stadii-obzor-literatury.
Dengina N.V. Optimal regimens for chemoradiotherapy of stage III non-small cell lung cancer (literature review). *Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2015(2):74–79. (In Russ.) Available at: http://oncovestnik.ru/index.php/khimioterapiya/item/994-optimalnye-skhemy-khimioluchevogo-lecheniya-nemelkokletochnogo-raka-legkogo-iii-stadii-obzor-literatury.

***Информация об авторах:***

**Мариниченко Наталия Валентиновна,** аспирантка отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-9103-1130; e-mail: n.marinichenko@mail.ru

**Лактионов Константин Константинович,** д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

**Назаренко Алексей Витальевич,** к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела общей онкологии, врач-радиотерапевт, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москва; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru
**Борисова Татьяна Николаевна,** к.м.н., старший научный сотрудник, отделение радиологическое Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com
**Ардзинба Мераб Сергеевич,** к.м.н., старший научный сотрудник, отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое №17), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru
**Федорова Анна Андреевна,** врач-онколог, отделение радиологическое Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru
**Мурашова Полина Владимировна,** врач-рентгенолог, отделение рентгенологическое Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8619-0524; e-mail: p_murashova@mail.ru
**Ардзинба Милада Сергеевна,** студентка 4-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8371-3617; e-mail: ardzinba.milada@mail.ru

***Information about the authors:***

**Nataliya V. Marinichenko,** Postgraduate student of the Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), 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; Resident of the Department of Oncology of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-9103-1130; e-mail: n.marinichenko@mail.ru
**Konstantin K. Laktionov,** Dr. of Sci. (Med), Professor, Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), 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; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru
**Aleksey V. Nazarenko,** Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the Scientific Department of General Oncology, radiation therapist, Moscow State Budgetary Institution of Healthcare «The Loginov Moscow Clinical Scientific Center» of the Moscow City Healthcare Department; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru
**Tatiana N. Borisova,** Cand. of Sci. (Med.), senior researcher of the Department of Radiological Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, 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; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com
**Merab S. Ardzinba,** Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Oncological the Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapeutic No. 17), 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; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru
**Anna A. Fedorova,** Oncologist, Department of Radiological Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, 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; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru
**Polina V. Murashova,** radiologist, Department of Roentgenology Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8619-0524; e-mail: p_murashova@mail.ru
**Milada S. Ardzinba,** fourth year student of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8371-3617; e-mail: ardzinba.milada@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-277-282



# Опыт длительного клинического наблюдения за пациентом с редким типом рака желудка – лимфоэпителиомоподобной карциномой

**Л.М. Когония**✉, ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: lali51@yandex.ru
**Л.Е. Гуревич,** ORCID: 0000-0002-9731-3649
**В.С. Мазурин**
**Е.В. Маркарова,** ORCID: 0000-0002-2028-566X, e-mail: katemarkarova@mail.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

**Резюме**

Рак желудка является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных заболеваний. Успехи специальных методов лечения все еще остаются неутешительными при данной нозологии, и рак желудка исторически считается рефрактерной опухолью для лечения. Поэтому этой категории больных, особенно в стадии диссеминации, в большинстве случаев рекомендуется паллиативная терапия. В последние годы использование системной химиотерапии, таргетной терапии позволило достичь значительного улучшения качества жизни и показателей выживаемости при раке желудка по сравнению с паллиативной терапией. Однако отмечаемый в последние два десятилетия существенный прогресс методов диагностики дал возможность и позволил пересмотреть подходы в терапии многих рефрактерных к химиотерапии опухолевых заболеваний. В частности, в последние годы в литературе описаны случаи ретроспективного пересмотра и изменения ранее поставленного диагноза после иммуногистохимического (ИГХ) исследования архивного материала (карциноид, нейроэндокринная опухоль, рак желудка, рак поджелудочной железы и т.д.). В настоящей статье представлен собственный опыт продолжительного периода наблюдения, особенностей динамики процесса, пересмотра диагноза и лечения пациента с редкой формой рака желудка – лимфоэпителиомоподобной карциномой. Клинический случай характеризуется длительным выживанием пациента.

**Ключевые слова:** рак, редкий вариант рака желудка, рак поджелудочной железы, химиотерапия, пересмотр диагноза, иммунофенотипирование опухоли

**Для цитирования:** Когония Л.М., Гуревич Л.Е., Мазурин В.С., Маркарова Е.В. Опыт длительного клинического наблюдения за пациентом с редким типом рака желудка – лимфоэпителиомоподобной карциномой. *Медицинский совет.* 2020;(9):277–282. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-277-282.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Experience of long-term clinical observation of a patient with a rare type of stomach cancer – lymphoepithelioma-like carcinoma

**Lali M. Kogoniya**✉, ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: lali51@yandex.ru
**Larisa E. Gurevich,** ORCID: 0000-0002-9731-3649
**Valentin S. Mazurin**
**Ekaterina V. Markarova,** ORCID: 0000-0002-2028-566X, e-mail: katemarkarova@mail.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

**Abstract**

Stomach cancer is one of the most frequently diagnosed cancers. The success of special methods of treatment are still disappointing in this disease, and stomach cancer has historically been considered a tumor refractory to treatment. Therefore, this category of patients, especially in the stage of dissemination, in most cases, palliative therapy is recommended. In recent years, the use of systemic chemotherapy and targeted therapy has led to a significant improvement in the quality of life and survival rates for stomach cancer compared to palliative therapy. However, significant progress in diagnostic methods over the past two decades has made it possible and possible to review approaches to the treatment of many cancer diseases that are refractory to chemotherapy. The last 2 decades, due to improved methods of diagnosis have allowed to revise approaches to the treatment of many refractory to chemotherapy of neoplastic diseases. In particular, the literature describes cases of revision and changes due to pre-existing diagnosis of IHC Research (carcinoid, NEO, stomach cancer, pancreatic cancer). This communication allows to share their own long experience of observation and treatment of a patient with a rare form of stomach cancer – lymphoepithelioma-like carcinoma.

**Keywords:** cancer, rare gastric cancer, pancreas cancer, chemotherapy, diagnose changing, immunophenotype of tumor

**For citation:** Kogoniya L.M., Gurevich L.E., Mazurin V.S, Markarova E.V. Experience of long-term clinical observation of a patient with a rare type of stomach cancer – lymphoepithelioma-like carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):277–282. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-277-282.

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

© Когония Л.М., Гуревич Л.Е., Мазурин В.С., Маркарова Е.В., 2020

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости и является второй по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований [1, 2]. В последние два десятилетия в большинстве стран отмечается тенденция к снижению заболеваемости раком желудка: так, в США, странах Африки и в Индии она не превышает 10 на 100 тыс. населения. В Японии в результате активного скрининга, раннего выявления и лечения удалось снизить летальность при этом заболевании [1–3]. В США при первичном обращении рак желудка I и II стадии диагностируется в 24% случаев, в России – в 23,3%. Первично-метастатический рак желудка в США составляет 33%, в России эта цифра несколько выше – 41% [1–3]. В 85% случаев болезнь переходит в диссеминированную форму в течение следующих 2–3 лет после выявления. При этом медиана выживаемости больных с метастатическим раком желудка, получавших только поддерживающую терапию, составляет 3–4 месяца [4–7].

В настоящее время при диссеминированном раке желудка основным методом лечения является медикаментозная терапия. В последние 20 лет активно изучались различные цитостатики (цисплатин, иринотекан, метотрексат, эпирубицин, фторурацил, капецитабин, митомицин) в виде моно- или полихимиотерапии [3–7]. Метаанализ многочисленных рандомизированных исследований II и III фазы показал преимущество комбинированных схем химиотерапии, что привело к улучшению показателей общей выживаемости по сравнению с монотерапией или симптоматической поддерживающей терапией.

В настоящей статье мы хотим поделиться собственным опытом длительного наблюдения за пациентом с диагнозом редкого типа рака желудка.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент 44 лет с жалобами на боли в эпигастральной области обратился в поликлинику по месту жительства осенью 2005 г., был обследован: по результатам УЗИ высказано подозрение о наличии опухоли поджелудочной железы. В январе 2006 г. пациент был госпитализирован в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, где 18.01.2006 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме чресплевральной гастрэктомии, спленэктомии, резекции поджелудочной железы, селезеночного угла толстой кишки и левого надпочечника по поводу рака поджелудочной железы. Заключение патоморфологического исследования от 21.01.2006 г.: низкодифференцированный ацинарно-клеточный рак поджелудочной железы с прорастанием в стенку желудка (вплоть до подслизистого слоя, с изъязвлением), в селезенку, забрюшинную клетчатку (*рис. 1*), T4N0M0, стадия IVa. В трех лимфатических узлах малого сальника метастазов не обнаружено. Резекция желудка в проксимальном отделе не в пределах здоровых тканей – прорастание опухоли в переходно-пищеводную складку в непосредственной близости к краю резекции, в дистальном отделе – в пределах здоровых тканей.

***Рисунок 1.*** Макропрепарат удаленной опухоли
***Figure 1.*** Gross specimen of the removed tumor



В послеоперационном периоде дополнительных методов лечения не применялось. Далее пациент наблюдался в поликлинике по месту жительства.

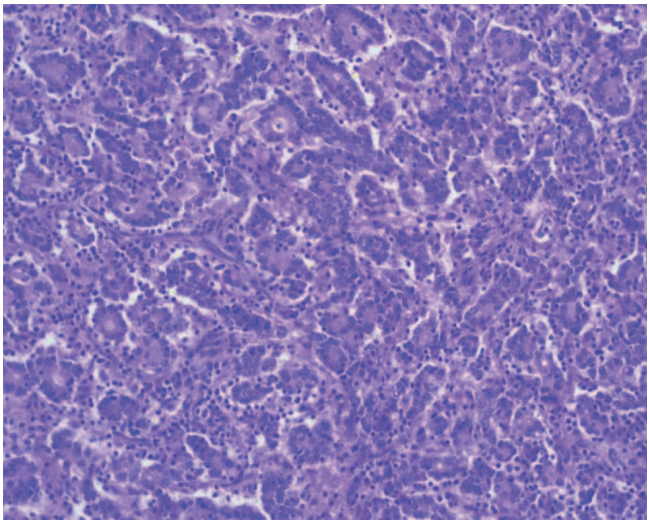
Через 4 года, в 2010 г., при контрольном обследовании выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров лимфатических узлов забрюшинного пространства, определены очаги в нижних отделах обоих легких, не верифицированные из-за категорического отказа больного. При сцинтиграфии костей скелета было выявлено накопление радиофармпрепарата в ребрах правой половины грудной клетки, правом плечевом суставе. Выявленные изменения были расценены как прогрессирование основного процесса, по поводу чего пациенту было проведено 5 курсов монохимиотерапии по схеме: гемцитабин 1 г/м$^2$ внутривенно в 1, 8, 15-й дни лечения с развитием корригируемой тромбоцитопении после каждого курса МХТ, но с эффективностью по данным сцинтиграфии костей; при контрольном обследовании от 21.07.2011 наблюдалась выраженная положительная динамика изменений в легких по сравнению с результатами КТ от 11.01.2011.

С учетом развития нехарактерной для рака поджелудочной железы клинической картины и особенностей биологического поведения опухоли, высокой степени ее чувствительности к ХТ в 2011 г. в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского был проведен ретроспективный пересмотр биологического материала (повторное гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала). Гистологическое заключение: опухоль образована мелкими тубулярными структурами из однотипных округлых и полигональных клеток, расположенными в скудной строме с наличием в ней, а особенно в зоне роста опухоли, обильного лимфоидного инфильтрата (*рис. 2*).

Результаты иммуногистохимического исследования: клетки опухоли равномерно экспрессируют цитокератин 19 (*рис. 3А*), очагово – цитокератины 7 (*рис. 3Б*) и 20, муцины 1-го (*рис. 3В*) и 2-го типа. В лимфоидном инфильтрате

● ***Рисунок 2.*** Гистологическое строение: небольшие трабекулярные комплексы опухоли расположены в строме с обильным лимфоидным инфильтратом. Окраска гематоксилином и эозином; × 250

● ***Figure 2.*** Histologic structure: small trabecular complexes of the tumor are located in the stroma with abundant lymphoid infiltration. Stained with hematoxylin and eosin; × 250

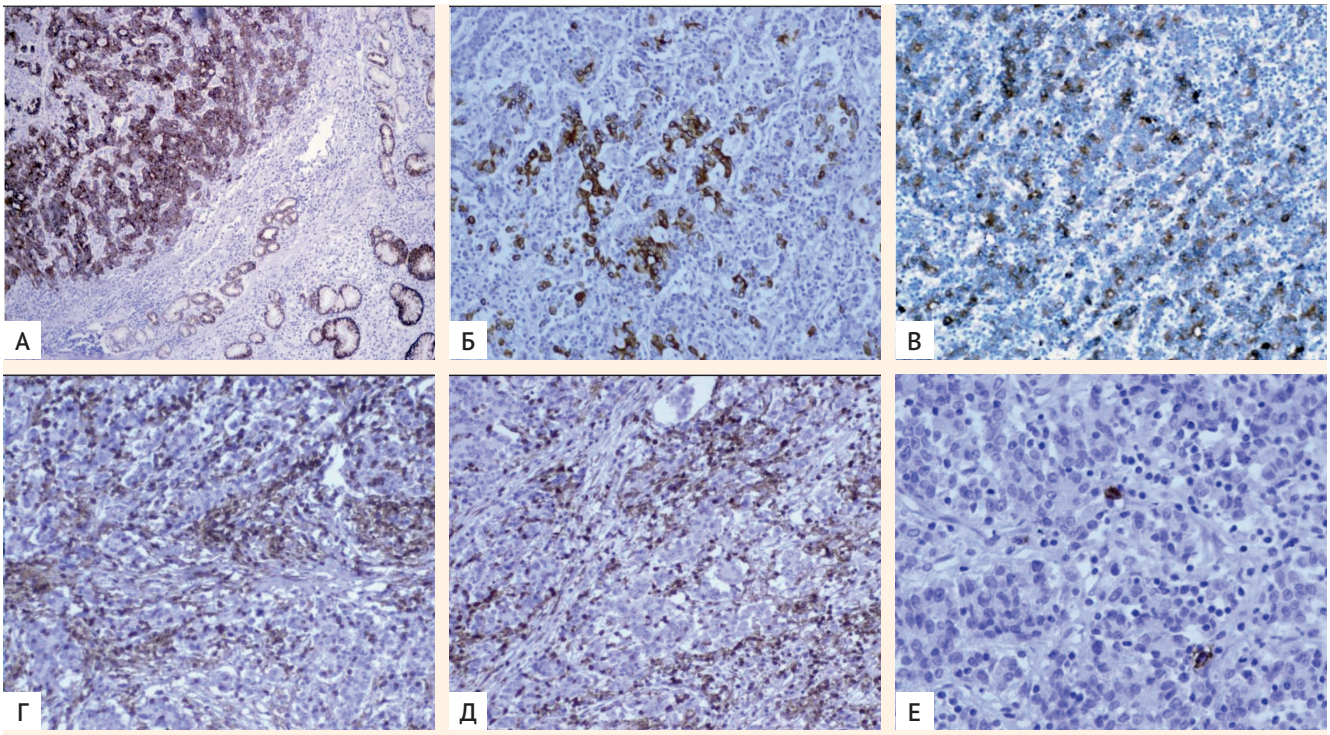


преобладает Т-клеточная популяция с единичными В-лимфоцитами (*рис. 3Г, Д, Е*), отсутствует экспрессия нейроэндокринных маркеров, муцинов 5А- и 6-го типов, HER-2/neu. Индекс Ki-67 в среднем составил 29,5%. Заключение: по совокупности особенностей гистологического строения опухоли и иммунофенотипа опухолевых клеток опухоль представляет собой очень редкий тип карцином желудка – карциному с лимфоэпителиомоподобной [8–10] стромой или медуллярный вариант рака желудка. Таким образом, первоначальный патоморфологический диагноз был изменен.

Окончательный диагноз «лимфоэпителиомоподобный рак желудка, вероятно, EBV-ассоциированный, T4NxM+, IV стадия». Состояние после оперативного лечения: чресплевральной гастрэктомии, спленэктомии, резекции поджелудочной железы, селезеночного угла толстой кишки и левого надпочечника в 2006 г. Очагово-инфильтративные изменения (не верифицированные) в правом легком. Явления двустороннего диффузно-очагового пневмосклероза, двусторонняя буллезная эмфизема легких. Гепатомегалия. Хронический калькулезный холецистит. Микролиты обеих почек. Визуализация лимфатических узлов: в средостении и в корне правого легкого, внутри-

● ***Рисунок 3.*** Иммуногистохимическое исследование

● ***Figure 3.*** Immunohistochemical study




А – экспрессия в опухолевых клетках и окружающей слизистой желудка цитокератина 19; × 125; Б – экспрессия в части опухолевых клеткок цитокератина 20; × 400; В – экспрессия в опухолевых клетках муцина 1-го типа; × 250; Г – плотный лимфоидный инфильтрат в строме опухоли; реакция с антителами к пан-лимфоцитам (OLA, клон CD45); × 250; Д – лимфоидный инфильтрат, состоящий преимущественно из Т-лимфоцитов; реакция с антителами к пан-Т-лимфоцитам (клон CD45RO); × 250; Е – единичные В-лимфоциты в лимфоидном инфильтрате; реакция с антителами к пан-В-лимфоцитам (клон CD20), × 400

брюшной и забрюшинной локализации. Состояние после 14 курсов химиотерапии. Стабилизация опухолевого процесса.

С учетом изменения диагноза в МОНИКИ гистологические препараты были пересмотрены в НМНИЦ им. Н.Н. Блохина («второе мнение»), диагноз был подтвержден: картина лимфоэпителиомоподобного (медуллярного) рака с вторичным поражением поджелудочной железы. По рекомендациям НМНИЦ им. Н.Н. Блохина пациенту на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского вновь было проведено 2 курса (14.06.2012 и 19.07.2012) монохимиотерапии гемцитабином в дозе 1 г внутривенно капельно, вновь с развитием тромбоцитопении до 42 тыс. Учитывая гематологическую токсичность, с 27.08.2012 было проведено 2 курса химиотерапии по схеме: 5-фторурацил 500 мг + лейковорин 50 мг в 1–5-й дни лечения + 4 курса монохимиотерапии капецитабином по 4 таблетки 2 раза в день, каждый раз с развитием тромбоцитопении 3-й ст. Учитывая развитие гематологической токсичности после каждого курса лечения, с осени 2012 г. было решено прекратить химиотерапию. По результатам проведенного в октябре 2012 г. контрольного КТ-обследования у пациента отмечена стабилизация опухолевого процесса.

Контрольные КТ-обследования больного в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского были проведены в январе 2014 г., апреле 2015 г., сентябре 2017 г., ноябре 2018 г., ноябре 2019 г.: констатирована стабилизация процесса.

Таким образом, пациент в течение 14 лет наблюдается в двух учреждениях – ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и НМНИЦ им. Н.Н. Блохина, у него наблюдается стабилизация процесса.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Редкие варианты рака желудка составляют примерно 5% всех карцином желудка и включают лимфоэпителиому (лимфоэпителиомоподобную карциному), гепатоидный, плоскоклеточный, аденосквамозный рак, нейроэндокринную карциному, хориокарциному, саркомоподобную карциному и некоторые другие, еще более редкие варианты. Из них лимфоэпителиомоподобная карцинома имеет более низкий риск метастазирования в лимфатические узлы и лучший прогноз, чем другие редкие опухоли желудка. Лимфоэпителиомоподобные карциномы могут возникать в разных органах, включая носоглотку, щитовидную железу, желудок, кишечник, легкие, слюнную и молочную железы, и очень похожи по морфологическому строению [6; 8; 11; 12; 13; 14, pp. 117–221]. Впервые необычный вариант рака желудка, похожего на опухоль молочной железы, описали S. Sanati, A.G. Ayala, L.P. Middleton [15]. Применительно к желудочно-кишечному тракту термины «медуллярная карцинома» и «лимфоэпителиомоподобная карцинома» часто используют как синонимы. Для этих типов карцином характерна обильная лимфоидная инфильтрация опухоли, но есть и определенные различия.

Характерными гистологическими признаками медуллярной карциномы, в т. ч. и желудка, являются следующие: рост в виде солидного пласта с четкими границами, органоидное или трабекулярное строение до 80% ткани опухоли, клетки округлой или многоугольной формы со скудной эозинофильной или амфифильной цитоплазмой, округлыми ядрами с небольшими четкими центральными ядрышками, а лимфоидный инфильтрат располагается преимущественно по периферии, перитуморально [12].

Средний возраст пациентов с лимфоэпителиомоподобными карциномами желудка составляет 54,8 года, т. е. меньше, чем при классических раках желудка [16]. Лимфоэпителиомоподобные карциномы желудка обычно образованы из небольших скоплений опухолевых клеток, образующих мелкие тубулярные или ацинарноподобные структуры, которые располагаются в плотном лимфоидном инфильтрате. Установлено, что в большинстве случаев развитие лимфоэпителиомоподобных карцином связано с вирусом Эпштейна – Барр (EBV), реже – с микросателлитной нестабильностью (MLH-1), причем для патогенеза этих опухолей они являются взаимоисключающими. Было замечено, что ассоциация лимфоэпителиомоподобных карцином с EBV чаще встречается в опухолях верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, слюнных желез, тимуса, а в опухолях кожи, печени, желчного пузыря, мочевыводящих путей и шейки матки такую связь установить не удалось [16, 17]. A.P. Burke, T.S. Yen, K.M. Shekitka et al. [7] описали «лимфоэпителиальную карциному» желудка, которая была ассоциирована с EBV, а в 1991 г. описали еще 2 случая недифференцированного рака желудка, ассоциированного с EBV [18, 19]. В статьях авторы отмечают большое сходство этих опухолей с соответствующим раком носоглотки. Особенностью EBV-положительных раков является равномерная диффузная экспрессия вируса во всех опухолевых клетках и ее отсутствие в нормальном эпителии органа, очагах дисплазии и лимфоидных клетках. Механизм, по которому происходит инфицирование эпителиальных клеток желудка, пока плохо изучен. У пациентов с EBV-ассоциированной карциномой желудка повышены антитела к EBV-связанным антигенам [19].

K.L. Grogg, C.M. Lohse, S. Pankratz et al. [9] сделали важный вывод, что в желудке карциномы с лимфоидной стромой связаны либо с микросателлитной нестабильностью MSI (медуллярная карцинома), либо с EBV (лимфоэпителиомоподобная карцинома), и для их патогенеза они являются взаимоисключающими событиями [9]. К тому же существуют и морфологические признаки, которые позволяют разделить эти два типа опухолей. Очевидно, что существует два отдельных пути генеза медуллярных и лимфоэпителиомоподобных карцином желудка. Есть данные, что для лимфоэпителиомоподобных и медуллярных карцином характерно более благоприятное клиническое течение, чем для аденокарциномы этих же органов [13, 19].

Медуллярный рак желудка чаще всего локализуется в дистальном отделе желудка, обычно у мужчин старше 50 лет, и он отличается более благоприятным прогнозом, чем недифференцированный рак, с которым его иногда путают. Так, по данным литературы, у пациента с диагнозом

«медуллярный рак желудка» в течение 30 месяцев наблюдения не было отмечено рецидивов заболевания [20, 21].

Сложности диагностики в представленном нами случае обусловлены редкостью и недостаточной изученностью этого типа рака желудка, и только нетипичное клиническое течение заболевания с длительным выживанием пациента заставило ретроспективно пересмотреть первичный диагноз. В то время мы также не имели возможности определить ассоциацию опухоли с вирусом Эпштейна – Барр или микросателлитную нестабильность, поэтому обсуждались оба диагноза: медуллярный рак и лимфоэпителиомоподобная карцинома. По данным S. Sanati et al. [15], важными иммуногистохимическими маркерами при постановке диагноза лимфоэпителиомоподобной карциномы являются цитокератины, а также CD20, CD3 и CD5 для выявления популяции B- и T-клеток или CD15, CD30. В нашем случае клетки опухоли экспрессировали цитокератин 19, в отдельных клетках цитокератины 7 и 20, а лимфоидный инфильтрат был представлен Т-клеточной популяцией. Особенности морфологической картины и иммунофенотипа клеток опухоли, а также длительное выживание пациента со стабилизацией опухолевого процесса (в течение 14 лет) позволили нам поставить окончательный диагноз «лимфоэпителиомоподобная карцинома желудка, вероятно, EBV-ассоциированная».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение еще раз подчеркивает важность внимательного подхода к постановке первичного диагноза, особенно при редких формах опухолей. На современном этапе появились новые методы иммуногистохимической диагностики и генетического скрининга, которые позволяют уточнить диагноз и использовать для лечения новые терапевтические алгоритмы.

Поступила / Received 18.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.05.2020
Принята в печать / Accepted 10.06.2020



### Список литературы

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.
2. Когония Л.М., Корнилова А.Г. Метастатический рак желудка: новое в лекарственной терапии. *Альманах клинической медицины*. 2013;(29):65–70. doi: 10.18786/2072-0505-2013-29-65-70.
3. Королева О.А., Когония Л.М., Бяхова М.М., Титов А.Г. Химиотерапия у пожилых пациентов, страдающих раком желудка. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(2):64–75. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-64-75.
4. Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. (ред.). *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний*. 4-е изд., расш. и перераб. М.: Практическая медицина; 2018. 686 с.
5. Титов А.Г., Когония Л.М., Шестаковская Е.Е., Мелконян Л.Э. Методика стебельчатой подкожной гастростомы. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2016;(3):20–27. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=27021759.
6. Bittar Z., Fend F., Quintanilla-Martinez L. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol*. 2013;8:184. doi: 10.1186/1746-1596-8-184.
7. Burke A.P., Yen T.S., Shekitka K.M., Sobin L.H. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol*. 1990;3(3):377–380. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2163534/.
8. Chetty R. Gastrointestinal cancers accompanied by a dense lymphoid component: an overview with special reference to gastric and colonic medullary and lymphoepithelioma-like carcinomas. *J Clin Pathol*. 2012;65(12):1062–1065. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201067.
9. Grogg K.L., Lohse C.M., Pankratz V.S., Halling K.C., Smyrk T.C. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol*. 2003;16(7):641–651. doi: 10.1097/01.MP.0000076980.73826.C0.
10. Huang K.H., Wang R.F., Yang M.H., Wu C.W., Fang W.L., Li A.F. et al. Advanced gastric cancer patients with lymphoid stroma have better survival than those without. *J Surg Oncol*. 2013;107(5):523–528. doi: 10.1002/jso.23279.
11. Jeong A.K., Park S.B., Kim Y.M., Ko B.K., Yang M.J., Kwon W.J. et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast. *J Ultrasound Med*. 2010;29(3):485–488. doi: 10.7863/jum.2010.29.3.485.
12. Jessurun J., Romero-Guadarrama M., Manivel J.C. Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol*. 1999;30(7):843–848. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90146-6.
13. Kulka J., Kovalszky I., Svastics E., Berta M., Füle T. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: not Epstein-Barr virus-, but human papilloma virus-positive. *Hum Pathol*. 2008;39(2):298–301. doi: 10.1016/j.humpath.2007.08.006.
14. Lee S.-M., Kim K.-M., Ro J.Y. Variants of Gastric Carcinoma: Morphologic and Theranostic Importance. In: Lazar D. (ed.). *Gastric Carcinoma-New Insights into Current Management*. IntechOpen; 2013. doi: 10.5772/54342.
15. Sanati S., Ayala A.G., Middleton L.P. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: report of a case mimicking lymphoma. *Ann Diagn Patho*. 2004;8(5):309–315. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2004.07.012.
16. Song H.-J., Srivastava A., Lee J., Kim Y.S., Kim K.-M., Kang W.K. et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;139(1):84–92. E2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.002.
17. Nagaraja V., Eslick G.D. HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: a meta-analytic review. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(2):143–154. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.107.
18. Ilvan S., Celik V., Ulker Akyildiz E., Senel Bese N., Ramazanoglu R., Calay Z. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: is it a distinct entity? Clinicopathological evaluation of two cases and review of the literature. *Breast*. 2004;13(6):522–526. doi: 10.1016/j.breast.2004.06.010.
19. Shibata D., Tokunaga M., Uemura Y., Sato E., Tanaka S., Weiss L.M. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol*. 1991;139(3):469–474. doi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1653517/.
20. Sano T., Coit D.G., Kim H.H., Roviello F., Kassab P., Wittekind C. et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):217–225. doi: 10.1007/s10120-016-0601-9.
21. Mitchell A., Bendavid Y. Medullary colon cancer presenting with total necrosis of all regional lymph node metastases: morphologic description of a presumed immune-mediated event. *Diagn Pathol*. 2014;9:204. doi: 10.1186/s13000-014-0204-x.

### References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen Moscow state medical research Institute – branch of the Federal state medical research CENTER of radiology of the Ministry of health of Russia; 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors.
2. Kogonia L.M., Kornilova A.G. Metastatic cancer of the stomach (what's new in drug therapy). *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2013;(29):65–70. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2013-29-65-70.
3. Koroleva O.A., Kogoniya L.M., Byakhova M.M., Titov A.G. Chemotherapy in elderly patients with stomach cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumours*. 2018;8(2):64–75. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-64-75.
4. Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A (ed.). *Manual on Chemotherapy of Tumor Diseases*. 4th ed., enl. and rev. Moscow: Practical medicine; 2018. 686 p.
5. Titov A.G., Cogonia L.M., Shestakovskaya E.E., Melkonyan L.E. The technique of stalked subcutaneous gastrostomy. *Vestnik khirurgicheskoy gastro-*

*ehnterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology.* 2016;(3):20–27. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=27021759.
6. Bittar Z., Fend F., Quintanilla-Martinez L. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2013;8:184. doi: 10.1186/1746-1596-8-184.
7. Burke A.P., Yen T.S., Shekitka K.M., Sobin L.H. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol.* 1990;3(3):377–380. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2163534/.
8. Chetty R. Gastrointestinal cancers accompanied by a dense lymphoid component: an overview with special reference to gastric and colonic medullary and lymphoepithelioma-like carcinomas. *J Clin Pathol.* 2012;65(12):1062–1065. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201067.
9. Grogg K.L., Lohse C.M., Pankratz V.S., Halling K.C., Smyrk T.C. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol.* 2003;16(7):641–651. doi: 10.1097/01.MP.0000076980.73826.C0.
10. Huang K.H., Wang R.F., Yang M.H., Wu C.W., Fang W.L., Li A.F. et al. Advanced gastric cancer patients with lymphoid stroma have better survival than those without. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):523–528. doi: 10.1002/jso.23279.
11. Jeong A.K., Park S.B., Kim Y.M., Ko B.K., Yang M.J., Kwon W.J. et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast. *J Ultrasound Med.* 2010;29(3):485–488. doi: 10.7863/jum.2010.29.3.485.
12. Jessurun J., Romero-Guadarrama M., Manivel J.C. Medullary adenocarcinoma of the colon: clinicopathologic study of 11 cases. *Hum Pathol.* 1999;30(7):843–848. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90146-6.
13. Kulka J., Kovalszky I., Svastics E., Berta M., Füle T. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: not Epstein-Barr virus-, but human papilloma virus-positive. *Hum Pathol.* 2008;39(2):298–301. doi: 10.1016/j.humpath.2007.08.006.
14. Lee S.-M., Kim K.-M., Ro J.Y. Variants of Gastric Carcinoma: Morphologic and Theranostic Importance. In: Lazar D. (ed.). *Gastric Carcinoma-New Insights into Current Management.* IntechOpen; 2013. doi: 10.5772/54342.
15. Sanati S., Ayala A.G., Middleton L.P. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: report of a case mimicking lymphoma. *Ann Diagn Patho.* 2004;8(5):309–315. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2004.07.012.
16. Song H.-J., Srivastava A., Lee J., Kim Y.S., Kim K.-M., Kang W.K. et al. Host inflammatory response predicts survival of patients with Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Gastroenterology.* 2010;139(1):84–92. E2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.002.
17. Nagaraja V., Eslick G.D. HER2 expression in gastric and oesophageal cancer: a meta-analytic review. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(2):143–154. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.107.
18. Ilvan S., Celik V., Ulker Akyildiz E., Senel Bese N., Ramazanoglu R., Calay Z. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the breast: is it a distinct entity? Clinicopathological evaluation of two cases and review of the literature. *Breast.* 2004;13(6):522–526. doi: 10.1016/j.breast.2004.06.010.
19. Shibata D., Tokunaga M., Uemura Y., Sato E., Tanaka S., Weiss L.M. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol.* 1991;139(3):469–474. doi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1653517/
20. Sano T., Coit D.G., Kim H.H., Roviello F., Kassab P., Wittekind C. et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer.* 2017;20(2):217–225. doi: 10.1007/s10120-016-0601-9.
21. Mitchell A., Bendavid Y. Medullary colon cancer presenting with total necrosis of all regional lymph node metastases: morphologic description of a presumed immune-mediated event. *Diagn Pathol.* 2014;9:204. doi: 10.1186/s13000-014-0204-x.

***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. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: lali51@yandex.ru

**Гуревич Лариса Евсеевна,** д.биол.н., профессор, ведущий научный сотрудник морфологического отделения отдела онкологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

**Мазурин Валентин Сергеевич,** д.м.н., профессор, заведующий хирургическим торакальным отделением по разделу «Наука», заведующий кафедрой онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

**Маркарова Екатерина Васильевна,** к.м.н., врач-онколог хирургического отделения консультативно-диагностического центра, ассистент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; e-mail: katemarkarova@mail.ru

***Information about the authors:***

**Lali M. Kogoniya,** Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky"; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: lali51@yandex.ru

**Larisa E. Gurevich,** Dr. of Sci. (Bio.), Professor, Leading Researcher of the Morphological Department of Oncology, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky"; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

**Valentin S. Mazurin,** Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Science section of the Thoracic Surgery Unit, Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky"; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

**Ekaterina V. Markarova,** Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Surgery Unit of the Consultation and Diagnostic Cente, Assistant Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Continuing Medical Education, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky"; Bldg. 1, 61/2, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; ORCID: 0000-0002-2028-566X; e-mail: katemarkarova@mail.ru

CC BY 4.0

doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-283-288

Оригинальная статья / Original article



# Рак щитовидной железы: ретроспективный анализ прооперированных пациентов (опыт одного центра)

**М.О. Рогова**[1,2]✉, e-mail: aniram12med@yandex.ru
**Н.С. Мартиросян**[1]
**Л.В. Трухина**[1]
**Н.Б. Парамонова**[1]
**К.Э. Слободин**[2]
**Л.И. Ипполитов**[1]
**Н.А. Петунина**[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Диагностический клинический центр №1; 117485, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 29, корп. 2

**Резюме**

**Введение:** Узловой зоб является одной из самых распространенных патологий среди эндокринопатий. Среди всех злокачественных образований эндокринной системы ведущее место занимает рак щитовидной железы (РЩЖ), процент случаев заболеваемости которого неуклонно растет.

**Цель исследования:** изучение распространенности и факторов риска РЩЖ.

**Материалы и методы:** в исследование вошли 140 пациентов, прооперированных в одном центре в 2018 г. Всем пациентам проводилось дооперационное цитологическое исследование с интерпретацией результатов согласно современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009, 2017), ультразвуковое исследование щитовидной железы (ЩЖ), оценка тиреоидного статуса. Результаты цитологического исследования, клинико-лабораторные данные были сопоставлены с данными гистологического анализа.

**Результаты:** По данным дооперационного цитологического исследования, 76 пациентов имели образования из категории Bethesda IV, 32 – Bethesda VI, 28 – Bethesda V, 4 – Bethesda III. По результатам гистологического исследования РЩЖ был подтвержден у 70% пациентов. В группе Bethesda V РЩЖ был выявлен в 89,3% случаев и в 100% – в группе Bethesda VI, 52,6% – Bethesda IV, 25% – Bethesda III. Основная доля злокачественных образований приходилась на папиллярный РЩЖ – 87,8%. Риск злокачественности узла ассоциировался с такими ультразвуковыми признаками, как гипоэхогенность, наличие кальцинатов, нечеткость и неровность контуров. Размер узла в группе доброкачественных образований был достоверно выше по сравнению с группой злокачественных образований (p = 0,001).

**Выводы:** Научная оценка полученных результатов свидетельствует о высокой частоте встречаемости неопределенного цитологического диагноза по данным тонкоигольной аспирационной биопсии и высоком проценте доброкачественных образований среди прооперированных больных. Полученные нами данные указывают на необходимость поиска новых высокочувствительных маркеров РЩЖ, позволяющих оптимизировать лечебную тактику у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** узловой зоб, рак щитовидной железы, подозрение на рак, фолликулярная опухоль, «неопределенный цитологический диагноз»

**Для цитирования:** Рогова М.О., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В., Парамонова Н.Б., Слободин К.Э., Ипполитов Л.И., Петунина Н.А. Рак щитовидной железы: ретроспективный анализ прооперированных пациентов (опыт одного центра). *Медицинский совет*. 2020;(9):283–288. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-283-288.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Thyroid cancer: retrospective study of patients with surgical treatment (a single-center experience)

**Marina O. Rogova**[1,2]✉, e-mail: aniram12med@yandex.ru
**Narine S. Martirosian**[1]
**Liubov V. Trukhina**[1]
**Nina B. Paramonova**[1]
**Konstantin E. Slobodin**[2]
**Leonid I. Ippolitov**[1]
**Nina A. Petunina**[1]

[1] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Diagnostic Clinical Center No. 1; 29/2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117485, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Nodular goiter is one of the most common endocrine disorder, and thyroid cancer takes a leading place among malignancy of the endocrine system.

**The aim** of our study is to evaluate the prevalence and risk factors of thyroid cancer.

**Materials and methods:** this is a retrospective case-control study that included 140 patients operated with suspected thyroid cancer according to a cytological study of fine needle aspirates in single center in 2018. All patients underwent preoperative cytological examination with interpretation of the results according to the Bethesda system, thyroid ultrasound examination, thyroid status assessment. The results of the cytological examination, as well as clinical and laboratory data were compared with the data of histological analysis.

**Results:** According to the preoperative cytological study, 76 nodules were reported as Bethesda IV, 4 – Bethesda III, 32 – Bethesda VI, 28 – Bethesda V. According to the results of a histological examination, thyroid cancer was confirmed in 70% of

© Рогова М.О., Мартиросян Н.С., Трухина Л.В., Парамонова Н.Б., Слободин К.Э., Ипполитов Л.И., Петунина Н.А., 2020

patients: in 89,3% of Bethesda V and 100% in the Bethesda VI group, 52,6% of Bethesda IV, 25% of the Bethesda III. The risk of nodule malignancy was associated with such ultrasound signs as hypoechoicity, calcifications and irregular contours.
**Conclusions:** the improvement of the methods of preoperative diagnosis of thyroid cancer should help to choose the optimal surgical strategy, reduce the number of diagnostic and repeated thyroidectomy.

**Keywords:** nodular goitre, thyroid cancer, suspected cancer, follicular neoplasia, "indeterminate cytological diagnosis"

**For citation:** Rogova M.O., Martirosian N.S., Trukhina L.V., Paramonova N.B., Slobodin K.E., Ippolitov L.I., Petunina N.A. Thyroid cancer: retrospective study of patients with surgical treatment, a single-center experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(9):283–288. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-283-288.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью эндокринной системы. Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) продолжает расти во всем мире, в основном за счет дифференцированных форм [1]. Дифференцированный РЩЖ представлен эпителиальными опухолями, фолликулярно-клеточного (папиллярный, фолликулярный) и парафолликулярно-клеточного (медуллярный) происхождения, отдельно выделяют Hurthle-клеточный рак. Одним из самых распространенных видов РЩЖ является папиллярный, на долю которого приходится 80–90%. Второе место по распространенности занимает фолликулярный рак щитовидной железы (ФРЩЖ), что составляет 5–10% среди всех злокачественных образований щитовидной железы (ЩЖ) [1–3]. Промежуточное положение между дифференцированным и недифференцированным раком занимает низкодифференцированный РЩЖ. К недифференцированному РЩЖ относится анапластический рак (АРЩЖ), являющийся наиболее редкой, агрессивной формой РЩЖ и характеризующийся наличием недифференцированных клеток с высоким уровнем митоза и быстрым прогрессированием заболевания с неблагоприятным клиническим исходом. АРЩЖ характерен для старшей возрастной группы и часто возникает в результате накопления мутаций при длительном течении дифференцированных форм и может сосуществовать с дифференцированным РЩЖ de novo [4]. НДРЩЖ, АРЩЖ и медуллярный РЩЖ (МРЩЖ) не так широко распространены, на их долю приходится от 2 до 3% всех злокачественных новообразований ЩЖ.

Успех лечения РЩЖ зависит от точной стратификации на дооперационном этапе. В настоящее время это осуществляется главным образом на основе оценки клинико-патологических характеристик, которая в последние годы значительно повысила точность с помощью комплексных клинических подходов [5]. Тем не менее споры о выборе тактики лечения для каждого конкретного пациента с РЩЖ часто встречаются в клинической практике и научных сообществах. Основная проблема заключается в том, что классическая клинико-патологическая оценка риска, в том числе цитологическая диагностика методом тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), зачастую не позволяет исключить РЩЖ на дооперационном этапе и до 20% пункций имеют неопределенный цитологический диагноз (Bethesda III и IV) [6]. Такие пациенты подвергаются повторным пункциям и диагностической тиреоидэктомии, что сопряжено не только с экономическими тратами, но и с риском серьезных хирургических осложнений в 2–10% случаев [7], а большинству их них потребуется назначение пожизненной заместительной терапии левотироксином натрия.

Таким образом, остается актуальным и продолжается поиск новых чувствительных маркеров для уточнения предоперационной диагностики узловых образований ЩЖ. Ряд исследований показали возможность использования молекулярно-генетического исследования для диагностики РЩЖ при неопределенных и сомнительных результатах ТАБ. В настоящее время наиболее изученными мутациями при ПРЩЖ являются точечные мутации генов BRAF и TERT [8–14]. В последнее время одним из перспективных и широко изучаемых направлений также является исследование уровня экспрессии специфических микроРНК в ткани опухоли [15]. На сегодняшний день остается открытым вопрос о выборе объема оперативного лечения. Эти данные, безусловно, подтверждают острую необходимость улучшения предоперационного диагностического обследования пациентов с узловым зобом, особенно с «неопределенным» цитологическим диагнозом.

**Цель исследования:** оценить частоту встречаемости РЩЖ (по распространенности), определить факторы риска РЩЖ, на основании полученных данных выявить процент случаев гистологически верифицированного РЩЖ в подгруппе пациентов с неопределенным цитологическим диагнозом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование типа «случай – контроль», в которое были включены 140 пациентов с узловым зобом, прооперированных с подозрением на РЩЖ в УКБ №1 Сеченовского Университета в 2018 г. Основными критериями включения в исследование были наличие цитологических и гистологических препаратов, результатов клинико-лабораторного обследования и дооперационного ультразвукового исследования ЩЖ. В рамках исследования была проведена оценка результатов цитологического исследования с интерпретацией результатов согласно системе Bethesda, ультразвукового исследования ЩЖ, определения уровня тиреотропного

гормона (ТТГ). Показанием к операции явились результаты цитологического исследования (Bethesda III–VI), а также наличие узла большого размера, вызывающего компрессионный синдром (сдавление и смещение трахеи, пищевода). Окончательную верификацию диагноза проводили на основании данных гистологического исследования. Статистическая обработка результатов проводилась в пакете программ IBM SPSS Statistics 23. Для сопоставления равномерно распределенных данных использовался Т-критерий Стьюдента. Попарно частотный анализ между группами проводился с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимым считался уровень достоверности $p < 0,05$.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках исследования за 2018 г. были проанализированы 140 пациентов с подозрением на РЩЖ. Средний возраст включенных пациентов составил 49 ± 14,5 лет (*табл. 1*). По полученным данным, доля пациентов молодого возраста (18–44 года) составила 40%, 35,8% – пациентов среднего возраста (45–59 лет), 17,1% – возраст соответствовал 60–74 годам и лишь у 7,1% РЩЖ диагностирован в возрасте старше 75 лет. Таким образом, большая часть пациентов – трудоспособного возраста, что говорит о социальной значимости изучаемой проблемы. Среди пациентов с РЩЖ чаще встречались женщины (соотношение мужчин и женщин – 1:3,6). По полученным данным, большинство пациентов имели узлы 1 см и более. Обращает на себя внимание, что в 19,2% случаев пациенты были прооперированы с микрокарциномами. Исследование тиреоидного статуса показало, что средний уровень ТТГ составил 1,8 ± 1,05 мкМЕ/мл, средний объем ЩЖ – 33,0 ± 27,2 см$^3$ (*табл. 1*).

***Таблица 1.*** Общая характеристика пациентов
***Table 1.*** General characteristics of patients

| Характеристика | | Всего n = 140 | % |
|---|---|---|---|
| Пол | Муж. | 30 | 21,4 |
| | Жен. | 110 | 78,5 |
| Средний возраст, лет | 49 ± 14,5 | | |
| Размер узла, см | <1 | 27 | 19,2 |
| | ≥1 | 113 | 80,7 |
| Средний уровень ТТГ, мкМЕ/мл | 1,8 ± 1,05 | | |
| Средний объем ЩЖ, см$^3$ | 33,0 ± 27,2 | | |

По данным послеоперационного гистологического диагноза рак был подтвержден у 98 пациентов, что составляет 70% от всех пациентов, включенных в исследование. По анализу распределения данных, согласно гистологическим диагнозам, основная доля приходилась на ПРЩЖ – 87,8%, у 5,1% – ФРЩЖ, у 4,1% – МРЩЖ и лишь у 3,0% – АРЩЖ. Объем операции зависел от размера и количества узлов, признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным УЗИ ЩЖ, а также результатов цитологического исследования. В 60% случаев была выполнена тиреоидэктомия, из которых 55,9% с лимфодиссекцией, 40% случаев – гемитиреоидэктомия.

Анализ распределения пациентов со злокачественными образованиями ЩЖ по стадиям TNM показал, что большинство пациентов имели стадию T1 или T2 без регионарных или отдаленных метастазов (*табл. 2*). По полученным данным 52% (n = 51) имели гистологические признаки агрессивного течения РЩЖ. У 13 (25,5%) пациентов отмечалась инвазия в капсулу узла, 4 пациента (7,8%) имели инвазию в лимфатические сосуды, а в 12 (23,5%) случаях отмечалась мультицентричность, 13 пациентов (25,5%) – инвазия в капсулу ЩЖ. Метастатическое поражение лимфоузлов отмечалось у 17,7% пациентов, отдаленные метастазы выявлены у одного пациента с АРЩЖ.

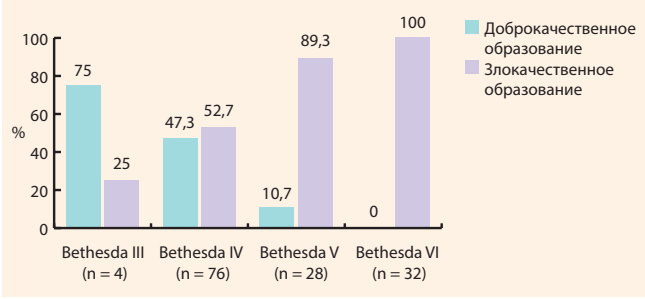
***Таблица 2.*** Распределение пациентов с РЩЖ по стадиям TNM (n = 98) (Американский объединенный комитет по раку (AJCC), 8-е изд., 2017 г.)
***Table 2.*** TNM stage distribution of patients with thyroid cancer (n = 98) (American Joint Cancer Committee (AJCC), 8th edition, 2017)

| Стадия T | Стадия N | Стадия M | Количество пациентов |
|---|---|---|---|
| T1 | N0 | M0 | 47 (47,9%) |
| | N1 | M0 | 10 (10,2%) |
| T2 | N0 | M0 | 12 (12,2%) |
| | N1 | M0 | 8 (8,1%) |
| T3 | N0 | M0 | 7 (7,1%) |
| | N1 | M0 | 11 (11,2%) |
| T4 | N0 | M0 | 1 (1,02%) |
| | N1 | M0 | 1 (1,02%) |
| | N1 | M1 | 1 (1,02%) |

По результатам дооперационного цитологического исследования у 76 пациентов были выявлены образования, относящиеся к категории Bethesda IV, у 32 – Bethesda VI, у 28 – Bethesda V и у 4 –Bethesda III.

При внутригрупповом анализе данных, согласно результатам гистологического исследования (*рис.*), в группе Bethesda III (n = 4) в 25% определялся РЩЖ – у одного пациента был выявлен папиллярный рак и у 3 пациентов (75%) диагностирована фолликулярная аденома ($p = 0,001$). В группе Bethesda IV (n = 76) РЩЖ был определен у 40 пациентов (52,7%) и доброкачественные образования у 36 пациентов (47,3%): у 4 – узловой коллоидный зоб, у 32 – фолликулярные аденомы ($p = 0,004$). В группе Bethesda V (n = 28) РЩЖ верифицирован у 25 пациентов (89,3%), из которых 21 имели ПРЩЖ, в 3 случаях МРЩЖ и в 1 случае – АРЩЖ, в 3 случаях (10,7%) выявлены доброкачественные образо-

● ***Рисунок.*** Сравнительный анализ риска РЩЖ в различных группах цитологических диагнозов
● ***Figure.*** Comparative analysis of thyroid cancer risk in various groups of cytological diagnoses




вания (фолликулярная аденома) (p = 0,001). В группе Bethesda VI (n = 32) все пациенты имели гистологически верифицированный РЩЖ, из них 28 – ПРЩЖ, 2 – АРЩЖ, 1 – ФРЩЖ и 1 – МРЩЖ (p = 0,001).

Таким образом, 80 пациентов (57%) на дооперационном этапе имели неопределенный цитологический диагноз (Bethesda III и Bethesda IV), из них 41 пациент (51%) в результате окончательного гистологического диагноза имел злокачественное образование, а остальные 39 пациентов (49%) прооперированы с доброкачественными узлами (фолликулярная аденома и узловой коллоидный зоб).

По результатам гистологического исследования с помощью блочной рандомизации пациенты были разделены на две группы. В группу I с РЩЖ вошли 98 пациентов. В группу II с доброкачественным образованиям ЩЖ – 42 пациента. По полученным данным не было выявлено статистически значимой разницы по уровню предоперационного ТТГ, объема ЩЖ и локализации узлов (*табл. 3*). Размер узлов оказался достоверно

● ***Таблица 3.*** Сравнение групп пациентов с доброкачественными и злокачественными образованиями щитовидной железы
● ***Table 3.*** Comparing groups of patients with benign and malignant thyroid tumours

| Локализация узла | Доброкачественные образования (n = 42) | РЩЖ (n = 98) | p-уровень |
|---|---|---|---|
| Доля** | 39 (92,8%) | 87 (88,7%) | 0,5 |
| Перешеек** | 1 (2,4%) | 5 (5,1%) | 0,3 |
| Общий объем, мл* | 38,9 ± 5,3 | 30,8 ± 2,4 | 0.1 |
| Размер узлов, мм* | 24,1 ± 1,88 | 17,9 ± 1,37 | 0,001 |
| Нечеткость/неровность контуров** | 5 (11,9%) | 55 (56,1%) | 0,001 |
| Гипоэхогенность узла,** | 16 (38%) | 80 (81,6%) | 0,001 |
| Кальцинаты | 6 (14,2%) | 35 (35,7%) | 0,01 |
| ТТГ, мкМЕ/мл* | 1,73 ± 0,3 | 1,8 ± 0,2 | 0,7 |

Примечание: *Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, t-тест; **Данные представлены как абсолютные значения и %, $\chi^2$-тест. Уровень статистической значимости различий между группами, p < 0,05.

больше в группе с доброкачественными образованиями, (24,1 ± 1,88 мм) в сравнении со злокачественным образованием (17,9 ± 1,37 мм), p = 0,001. При сравнении ультразвуковых характеристик узлов, ассоциированных с признаками злокачественности узла, статистически значимо чаще в группе злокачественных образований отмечались наличие кальцинатов в узле (группа I – 35,7% в сравнении с группой II – 14,2% ($\chi^2$ = 5,1, p = 0,018), неровность/нечеткость контуров узлового образования (группа I – 56,7% в сравнении с группой II – 9,5% ($\chi^2$ = 26,3, p = 0,001), гипоэхогенность узла (группа I – 82% в сравнении с группой II – 38% ($\chi^2$ = 36, p = 0,001). В группе пациентов с цитологическим заключением Bethesda III значимо чаще выявлялись доброкачественные образования, в группе пациентов Bethesda IV достоверно чаще встречались злокачественные образования (*рис.*). У пациентов, включенных в исследование, по данным анамнеза не было выявлено случаев отягощенной наследственности по РЩЖ.

## ВЫВОДЫ

В рамках проведенного исследования большая часть включенных пациентов были трудоспособного возраста, что говорит о социальной значимости изучаемой проблемы. Среди пациентов с РЩЖ преобладали женщины (соотношение мужчин и женщин – 1:3,6). Анализ выборки пациентов, прооперированных с подозрением на РЩЖ, показал, что распространенность рака по результатам гистологического исследования составила 70%. Основная доля при этом приходится на ПРЩЖ (87,8%). В нашем исследовании также были выявлены ассоциации РЩЖ с ультразвуковыми признаками злокачественности узла: гипоэхогенность, наличие кальцинатов, нечеткость и неровность контуров. В ходе проведенного нами исследования было продемонстрировано, что большой размер узла не ассоциировался с риском РЩЖ. Анализ подгруппы пациентов с неопределенным цитологическим диагнозом по результатам ТАБ демонстрирует, что риск РЩЖ составляет 51%, а 49% прооперированных имели доброкачественное образование. У данной категории пациентов зачастую бывает сложно определить оптимальный объем оперативного лечения на дооперационном этапе. Такие пациенты подвергаются диагностическим и в некоторых случаях повторным оперативным вмешательствам, что сопряжено не только с экономическими тратами, но и с риском серьезных хирургических осложнений. Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным поиск новых высокочувствительных маркеров РЩЖ, позволяющих не только верифицировать диагноз, но и выявить более агрессивные формы, что позволит выбрать оптимальную хирургическую тактику (гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия, расширенная тиреоидэктомия с лимфодиссекцией) в ведении данной группы пациентов.

Поступила / Received 02.06.2020
Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2020
Принята в печать / Accepted 18.06.2020

## Список литературы


1. Валдина Е.А. *Заболевания щитовидной железы*. СПб.: Питер; 2013. 368 с.
2. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Абросимов А.Ю. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного РЩЖ у взрослых, 2017 г. *Эндокринная хирургия.* 2017;11(1):6–27. doi: 10.14341/serg201716-27.
3. Shi X., Liu R., Basolo F., Giannini R., Shen X., Tenget D. et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):264–274. doi: 10.1210/jc.2015-2917.
4. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A., Giannini R., Shen X., Teng D. et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1941–1946. doi: 10.1210/jcem.87.5.8504.
5. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforovet Y.E. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
6. Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S., Yang S.P., Sosa J.A., Sipos J.A. et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):204–212. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4616.
7. Ветшев П.С., Янкин П.Л., Животов В.А., Поддубный Е.И., Дрожжин А.Ю., Прохоров В.Д. Факторы риска и прогнозирование нарушений голоса после хирургического лечения заболеваний щитовидной и околощитовидных желез. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2019;(4):5–14. doi: 10.17116/hirurgia20190415.
8. Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet.* 2013;381(9871):1058–1069. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.
9. Alzahrani A.S., Alsaadi R., Murugan A.K., Sadiq B.B. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Horm Cancer.* 2016;7(3):165–77. doi: 10.1007/s12672-016-0256-3.
10. D'Cruz A.K., Vaish R., Vaidya A., Nixon J.I., Williams D.M., Poortenet V.V. et al. Molecular markers in well-differentiated thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(6):1375–1384. doi: 10.1007/s00405-018-4944-1.
11. Li F., Chen G., Sheng C., Gusdon A.M., Huang Y., Lv Z. et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(2):159–168. doi: 10.1530/ERC-14-0531.
12. Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(3):R143–R155. doi: 10.1530/ERC-15-0533.
13. Tufano R.P., Teixeira G.V., Bishop J., Carson K.A., Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(5):274–286. doi: 10.1097/MD.0b013e31826a9c71.
14. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(2):245–262. doi: 10.1677/erc.1.0978.
15. Лукьянов С.А., Сергийко С.В., Титов С.Е., Решетов И.В., Веряскина Ю.А., Важенин А.В. и др. Стратификация риска рецидива папиллярного рака щитовидной железы на основании результатов молекулярно-генетических исследований. *Опухоли головы и шеи*. 2020;10(1):93–100. doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-93-100.


## References


1. Valdina E.A. *Diseases of the thyroid gland*. St Petersburg: Piter; 2013. 368 p. (In Russ.)
2. Beltsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O., Melnichenko G.A., Kuznetsov N.S., Abrosimov A.Y. et al. 2017 Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Ehndokrinnaya khirurgiya = Endocrine Surgery*. 2017;11(1):6–27. (In Russ.) doi: 10.14341/serg201716-27.
3. Shi X., Liu R., Basolo F., Giannini R., Shen X., Tenget D. et al. Differential clinicopathological risk and prognosis of major papillary thyroid cancer variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):264–274. doi: 10.1210/jc.2015-2917.
4. Papini E., Guglielmi R., Bianchini A., Giannini R., Shen X., Teng D. et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-doppler features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):1941–1946. doi: 10.1210/jcem.87.5.8504.
5. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforovet Y.E. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
6. Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S., Yang S.P., Sosa J.A., Sipos J.A. et al. Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):204–212. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4616.
7. Vetshev P.S., Yankin P.L., Zhivotov V.A., Poddubniy E.I., Drozhzhin A.Y., Prokhorov V.D. Risk factors and prognosis of voice disorders after surgical treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Pirogov Journal of Surgery.* 2019;(4):5–14. (In Russ.) doi: 10.17116/hirurgia20190415.
8. Xing M., Haugen B.R., Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet.* 2013;381(9871):1058–1069. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60109-9.
9. Alzahrani A.S., Alsaadi R., Murugan A.K., Sadiq B.B. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Horm Cancer.* 2016;7(3):165–77. doi: 10.1007/s12672-016-0256-3.
10. D'Cruz A.K., Vaish R., Vaidya A., Nixon J.I., Williams D.M., Poortenet V.V. et al. Molecular markers in well-differentiated thyroid cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(6):1375–1384. doi: 10.1007/s00405-018-4944-1.
11. Li F., Chen G., Sheng C., Gusdon A.M., Huang Y., Lv Z. et al. BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(2):159–168. doi: 10.1530/ERC-14-0531.
12. Liu R., Xing M. TERT promoter mutations in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(3):R143–R155. doi: 10.1530/ERC-15-0533.
13. Tufano R.P., Teixeira G.V., Bishop J., Carson K.A., Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(5):274–286. doi: 10.1097/MD.0b013e31826a9c71.
14. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(2):245–262. doi: 10.1677/erc.1.0978.
15. Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Titov S.E., Reshetov I.V., Veryaskina Y.A., Vazhenin A.V. et al. Stratification of papillary thyroid cancer relapse risk based on the results of molecular genetic studies. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors (HNT).* 2020;10(1):93–100. (In Russ.) doi: 10.17650/2222-1468-2020-10-1-93-100.



***Информация об авторах:***

**Рогова Марина Олеговна,** аспирантка кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-эндокринолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения города Москвы»; 117485, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 29, корп. 2; e-mail: aniram12med@yandex.ru

**Мартиросян Нарине Степановна,** к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-0202-1257; e-mail: narinarine@list.ru

**Трухина Любовь Валентиновна,** к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-8997-4984; e-mail: lvtruhina@gmail.ru

**Парамонова Нина Борисовна,** к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова, заведующая централизованным патологоанатомическим отделением, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-5380-7113; e-mail: paramonova_nina@mail.ru

**Слободин Константин Эдуардович,** д.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения города Москвы»; 117485, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 29, корп. 2; ORCID: 0000-0003-0865-7122; e-mail: slobodin@bk.ru

**Ипполитов Леонид Игоревич,** к.м.н., доцент, заведующий отделением онкологической хирургии №1 Университетской клинической больницы №1, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-7015-4927; e-mail: ippolitovl@mail.ru

**Петунина Нина Александровна,** чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-9390-1200; e-mail: napetunina@mail.ru

***Information about the authors:***

**Marina O. Rogova,** postgraduate student, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Endocrinologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow Healthcare Department"; 29/2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117485, Russia; ORCID: 0000-0002-1470-7803; e-mail: aniram12med@yandex.ru

**Narine S. Martirosian,** Cand. of Sci. (Med.), associated professor Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-0202-1257; e-mail: narinarine@list.ru

**Liubov V. Trukhina,** Cand. of Sci. (Med.), associated professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-8997-4984; e-mail: lvtruhina@gmail.ru

**Nina B. Paramonova,** Cand. of Sci. (Med.), associated professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-5380-7113; e-mail: paramonova_nina@mail.ru

**Konstantin E. Slobodin,** Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Diagnostic Clinical Center No. 1 of the Moscow Healthcare Department"; 29/2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117485, Russia; ORCID: 0000-0003-0865-7122; e-mail: slobodin@bk.ru

**Leonid I. Ippolitov,** Cand. of Sci. (Med.), associated professor, Head of Oncology Department No.1, University Clinical Hospital No. 1, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-7015-4927; e-mail: ippolitovl@mail.ru

**Nina A. Petunina,** corresponding Member RAS, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Endocrinology Department, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-9390-1200; e-mail: napetunina@mail.ru