



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 20

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОНКОЛОГИЯ

ONCOLOGY

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



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,
набережная 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 на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет 30 ноября 2020 г.

Тираж 7 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита ABC

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям 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 Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами 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 перево-
дятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

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



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.ФC77-30814 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 November 30, 2020.
The circulation is 7,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (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:



List of thematic issues of the journal

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

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 Ван ден Плас (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*)

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

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы; (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)

Мизерничий 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*)

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

Семилгазов 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 (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (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*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

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*)



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 Rheumatology (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. Vigel, 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*)

O.V. Dolya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

O.V. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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*)

I.M. Korsunskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhetskiy 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. Melnikova, 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, Saint 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. Svislushkin, 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) (*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, Belarus) (*Surgery*)

Sanja 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. Voyno-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*)

N.V. Frigo, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Содержание

Новости. Открытия и события. 7

Иммунотерапия в онкологии

- Д.Д. Сакаева, А.А. Мельникова
Перспективы применения ингибиторов контрольных точек
PD-1/PD-L1 при злокачественных новообразованиях желудка
и пищеводно-желудочного перехода. 15

Таргетная терапия опухолей

- Л.Г. Жукова, Е.И. Хатькова, И.П. Ганьшина, И.В. Колядина,
Е.В. Лубенникова
Олапариб в лечении HER2-негативного метастатического рака
молочной железы. 22
- Е.И. Коваленко, М.В. Хорошилов, Е.В. Артамонова
Эффективность и переносимость абемациклиба
у пожилых больных. 32
- А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, Ш.И. Мусин, О.Н. Липатов,
А.А. Измаилов, Р.Т. Аюпов, К.В. Меньшиков, А.В. Пушкарев,
А.В. Султанбаев
Терапия ингибиторами циклинзависимых киназ CDK4/6
при разных спектрах соматических мутаций гена PIK3CA
у больных раком молочной железы. 40

Химиотерапия

- М.Ю. Федянин, Ф.В. Моисеенко, Д.А. Чекини, В.А. Чубенко, А.С. Жабина,
Л.А. Загорская, М.М. Крамчанинов, С.А. Тюляндин, В.М. Моисеенко
Подтверждающее исследование эффективности и переносимости
терапии трифлуридином/типирацилом (TAS-102) в российской
популяции больных химиорефрактерным метастатическим
раком толстой кишки. 47

Опухоли кожи

- С.А. Проценко, Е.Н. Имянитов, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова,
А.В. Новик, Д.О. Юрлов, А.П. Оганесян
Современная комбинированная таргетная и иммунотерапия
метастатической меланомы кожи. 54

Онкогинекология

- А.А. Румянцев
Современные возможности первой линии терапии рака яичников:
фокус на поддерживающей терапии. 62

Онкоурология

- И.Г. Русаков, А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман, С.В. Мишугин
Эффективность и безопасность применения радия-223
в лечении метастатического кастрационно-резистентного
рака предстательной железы. 70
- С.В. Попов
Современная антиандрогенная терапия пациентов с кастрационно-
резистентным раком предстательной железы без метастазов. 84
- Р.А. Гафанов, А.Г. Дзидзария, И.Б. Кравцов, С.В. Фастовец
Выбор варианта лечения при метастатическом
гормоночувствительном раке предстательной железы. 90
- И.Г. Русаков, А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман, С.В. Мишугин
Кастрационный уровень тестостерона и гормональная
резистентность рака предстательной железы при андрогенной
депривации. 100

Поддерживающая терапия в онкологии

- Т.Л. Пилат
Специализированные пищевые продукты диетического питания
в онкологической практике. 111
- С.А. Розенград, А.А. Рязанкина, Д.Х. Латипова, А.Ю. Малыгин,
Б.С. Каспаров
Рациональный подход к снижению дозы опиоидов при терапии
костной боли. Клинический разбор. 118

Обзоры

- М.Ю. Федянин, Е.М. Полянская, Х.Х.-М. Эльснукеева, А.А. Трякин,
И.А. Покатаев, А.А. Буланов, С.А. Тюляндин
Метаанализ исследований по сравнению эффективности
режимов FOLFOXIRI и FOLFOX или FOLFIRI с таргетной
терапией при метастатическом раке толстой кишки с мутацией
в гене BRAF. 125
- Е.Ю. Антонова, В.В. Бредер, Е.А. Мороз, К.К. Лактионов, И.А. Джаниян,
А.Ю. Волков
Фиброламмеллярный рак печени: современный
взгляд на проблему. 134

Оригинальные исследования

- Т.Ю. Семглазова, Е.В. Лубенникова, Л.В. Болотина, Р.В. Орлова,
Ф.В. Моисеенко, А.И. Авраменко, Е.В. Артемьева, С.А. Бороздина,
А.А. Вахитова, Н.М. Волков, И.П. Ганьшина, Ш.А. Джахилова,
Л.Г. Жукова, Б.С. Каспаров, А.А. Качмазов, В.В. Клименко,
А.Л. Корниенко, А.А. Мещеряков, А.А. Пайчадзе, А.Н. Полторацкий,
О.Е. Рябишина, М.Л. Степанова, Е.Н. Имянитов
Отечественный многоцентровой опыт применения талазопариба
в лечении больных BRCA-ассоциированным метастатическим
раком молочной железы. 143
- Т.Н. Борисова, А.В. Назаренко, К.К. Лактионов, С.И. Ткачев,
С.Б. Алиева, В.В. Бредер, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская,
А.А. Федорова, Д.Т. Маринов, Н.А. Мещерякова, С.М. Иванов,
С.С. Герасимов
Стереотаксическая гиподифракционная радиотерапия
в лечении больных раком легкого. 150
- Е.А. Шатохина, Л.С. Круглова, А.С. Полонская
Лечение акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными
антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). 157
- Л.М. Когония, В.Л. Асташов, С.Н. Минаков
Динамика заболеваемости раком молочной железы
в Московской области (2011–2018 гг.). 166

Клиническое наблюдение

- Л.Ю. Владимиров, И.Л. Попова, Н.А. Абрамова, М.А. Теплякова,
Н.М. Тихановская, К.А. Новоселова, А.А. Лянова, Л.А. Рядинская,
М.О. Ежова, В.С. Мягкова, Л.К. Страхова
Трастузумаб эмтанзин в терапии HER2-положительного рака
молочной железы с метастазами в головной мозг. 174
- А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, К.В. Меньшиков, А.Ф. Насретдинов,
Б.А. Ибрагимов, А.Г. Нигматуллин, Р.Т. Аюпов, А.А. Измаилов,
Н.И. Султанбаева
Опыт таргетной терапии ALK-позитивного немелкоклеточного
рака легкого: клинический случай. 181
- Е.С. Денисова, К.К. Лактионов, Т.Н. Борисова, М.С. Ардзинба,
А.А. Федорова, Д.И. Юдин, С.С. Магамедова, М.С. Ардзинба
Абскопальный эффект у пациента с метастатическим
немелкоклеточным раком легкого, возникший
после курса лучевой терапии на головной мозг. 188
- К.А. Саранцева, К.К. Лактионов, Е.В. Реутова, Д.И. Юдин, В.В. Бредер
Клинический случай применения осимертиниба у пациентки
с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого
с мутацией гена EGFR в первой линии терапии. 194
- Т.А. Титова, Н.С. Бесова, Е.В. Артамонова
Пример эффективного назначения рамупирума в комбинации
с FOLFIRI во второй линии лечения больного диссеминированным
раком желудка в рутинной клинической практике. 201
- Н.В. Мариниченко, К.К. Лактионов, А.В. Назаренко, Е.В. Реутова,
М.С. Ардзинба, В.Л. Уткина, Т.Н. Борисова, А.А. Федорова, М.С. Ардзинба
Комбинация химиолучевой терапии с иммунотерапией
в лечении пациентов с неоперабельным немелкоклеточным
раком легкого III стадии. 209

Content

News, discoveries and events 7

Immunotherapy in oncology

- D.D. Sakaeva, A.A. Melnikova
 Prospects of application of inhibitors of PD-1/PD-L1 checkpoints
 in malignant tumors of the stomach and esophagogastric junction . . 15

Target therapy of tumors

- L.G. Zhukova, E.I. Khatkova, I.P. Ganshina, I.V. Kolyadina,
 E.V. Lubennikova
 Olaparib in the metastatic HER2-negative breast cancer setting. . . . 22
- E.I. Kovalenko, M.V. Khoroshilov, E.V. Artamonova
 Efficiency and tolerability of abemaciclib in elderly patients 32
- A.F. Nasretudinov, N.I. Sultanbaeva, S.I. Musin, O.N. Lipatov,
 A.A. Izmailov, R.T. Ayupov, K.V. Menshikov, A.V. Pushkarev,
 A.V. Sultanbaev
 Inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 for breast cancer
 patients with different somatic mutations of the PIK3CA gene 40

Chemotherapy

- M.Yu. Fedyanin, F.V. Moiseenko, D.A. Chekini, V.A. Chubenko,
 A.S. Zhabina, L.A. Zagorskaya, M.M. Kramchaninov, S.A. Tjulandin,
 V.M. Moiseyenko
 Confirmatory study of the efficacy and tolerability of trifluridine/
 tipiracil (TAS-102) therapy in the Russian population
 with chemorefractory metastatic colorectal cancer 47

Skin tumors

- S.A. Protsenko, E.N. Imyaninov, A.I. Semenova, D.Kh. Latipova,
 A.V. Novik, D.O. Yurlov, A.P. Oganessian
 Modern combined targeted and immunotherapy of metastatic
 skin melanoma 54

Oncogynecology

- A.A. Romyantsev
 The latest first-line treatment options for ovarian cancer: focus
 on maintenance therapy 62

Oncourology

- I.G. Rusakov, A.A. Gritskevich, T.P. Baitman, S.V. Mishugin
 Efficacy and safety of radium-223 in the treatment of metastatic
 castration-resistant prostate cancer 70
- S.V. Popov
 Modern antiandrogenic therapy of patients with
 castration-resistant prostate cancer without metastases. 84
- R.A. Gafanov, A.Dzidzaria, I.B. Kravtsov, S.V. Fastovets
 Choice of treatment options for metastatic hormone-sensitive
 prostate cancer 90
- I.G. Rusakov, A.A. Gritskevich, T.P. Baitman, S.V. Mishugin
 The castration level of testosterone and hormonal resistance
 of prostate cancer in androgen deprivation therapy 100

Supportive therapy in oncology

- T.L. Pilat
 Specialized dietary food products in oncological practice 111
- S.A. Rozengard, A.A. Ryazankina, D.Kh. Latipova, A.Yu. Malygin,
 B.S. Kasparov
 A rational approach to opioid dose reduction in the treatment
 of bone pain. Clinical discussion 118

Reviews

- M.Yu. Fedyanin, E.M. Polyanskaya, H.H.M. Elsnukaeva, A.A. Tryakin,
 I.A. Pokataev, A.A. Bulanov, S.A. Tjulandin
 FOLFOXIRI versus FOLFOX or FOLFIRI with targeted therapy
 in patients with mutant BRAF metastatic colorectal cancer:
 A systematic review and meta-analysis 125
- E.Yu. Antonova, V.V. Breder, E.A. Moroz, K.K. Laktionov, I.A. Dzhanan,
 A.Yu. Volkov
 Fibrolamellar liver cancer: the modern concept 134

Original research

- T.Yu. Semiglazova, E.V. Lubennikova, L.V. Bolotina, R.V. Orlova,
 F.V. Moiseenko, I.V. Avramenko, E.V. Artemeva, S.A. Borozdina,
 A.A. Vakhitova, N.M. Volkov, I.P. Ganshina, S.A. Dzhililova, L.G. Zhukova,
 B.S. Kasparov, A.A. Kachmazov, V.V. Klimenko, A.L. Kornietskaya,
 A.A. Meshcheryakov, A.A. Paichadze, A.N. Poltoratsky, O.E. Ryabishina,
 M.L. Stepanova, E.N. Imyaninov
 Russian multicenter experience of using talazoparib in the treatment
 of patients with BRCA-associated metastatic breast cancer. 143
- T.N. Borisova, A.V. Nazarenko, K.K. Laktionov, S.I. Tkachev, S.B. Alieva,
 V.V. Breder, O.P. Trofimova, V.V. Glebovskaya, A.A. Fedorova, D.T. Marinov,
 N.A. Meshcheriakova, S.M. Ivanov, S.S. Gerasimov
 Stereotactic hypofractionative radiotherapy in the treatment
 of patients with lung cancer. 150
- E.A. Shatokhina, L.S. Kruglova, A.S. Polonskaia
 Management of acneiform rash associated with anti-EGFR
 monoclonal antibody treatment 157
- L.M. Kogoniya, V.L. Astashov, S.N. Minakov
 The dynamics of the incidence of breast cancer in the Moscow
 region (2011–2018) 166

Clinical observation

- L.Yu. Vladimirova, I.L. Popova, N.A. Abramova, M.A. Teplyakova,
 N.M. Tikhonovskaya, K.A. Novoselova, A.A. Lyanova, L.A. Ryadinskaya,
 M.O. Ezhova, V.S. Myagkova, L.K. Strakhova
 Trastuzumab emtansine of the treatment of HER2-positive
 breast cancer with brain metastases 174
- A.V. Sultanbaev, S.I. Musin, K.V. Menshikov, A.F. Nasretudinov,
 B.A. Ibragimov, A.G. Nigmatullin, R.T. Ayupov, A.A. Izmailov,
 N.I. Sultanbaeva
 Experience of targeted therapy for ALK positive non-small cell
 lung cancer – a clinical case 181
- E.S. Denisova, K.K. Laktionov, T.N. Borisova, M.S. Ardzinba,
 A.A. Fedorova, D.I. Yudin, S.S. Magamedova, M.A. Ardzinba
 Abscopal effect in a patient with metastatic NSCLC following
 a course of radiation therapy to the brain 188
- K.A. Sarantseva, K.K. Laktionov, E.V. Reutova, D.I. Yudin, V.V. Breder
 Clinical case of use of osimertinib in a patient with disseminated
 EGFR-mutated non-small cell lung cancer in the first-line therapy. . 194
- T.A. Titova, N.S. Besova, E.V. Artamonova
 A case of effective disease control of advanced gastric cancer
 following ramucirumab plus FOLFIRI in second line treatment
 in clinical practice 201
- N.V. Marinichenko, K.K. Laktionov, A.V. Nazarenko, E.V. Reutova,
 M.S. Ardzinba, V.L. Utkina, T.N. Borisova, A.A. Fedorova, M.S. Ardzinba
 Combination of chemoradiation therapy with immunotherapy
 in the treatment of patients with inoperable stage III non-small
 cell lung cancer. 209

Перспективы применения ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 при злокачественных новообразованиях желудка и пищеводно-желудочного перехода

Д.Д. Сакаева^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4341-6017, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

А.А. Мельникова², ORCID: 0000-0001-9137-5534, e-mail: sitnikangela@gmail.com

¹ Клинический госпиталь «Мать и Дитя»; 450071, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, д. 4

² Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

Резюме

Злокачественные новообразования желудка и пищеводно-желудочного перехода на продвинутых стадиях протекают достаточно агрессивно, а перспективы лечения данных пациентов остаются малообещающими. Применение ингибиторов контрольных точек (checkpoint-inhibitors) зарекомендовало себя в качестве передового метода лечения различных видов рака во всем мире. В Российской Федерации препарат ниволумаб успешно прошел регистрацию в качестве монотерапии распространенного или рецидивирующего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода после двух и более линий системной противоопухолевой лекарственной терапии. Этот обзор литературы посвящен применению зарегистрированных ингибиторов контрольных точек (ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба) в качестве моно- и/или комбинированной терапии при опухолях желудка и пищеводно-желудочного перехода, включая опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-high). Данный обзор включает в себя описание основных терапевтических подходов с использованием ингибиторов контрольных точек: назначение их в монорежиме, в комбинации с другими ингибиторами контрольных точек (ипилимумабом) и цитотоксическими препаратами, а также в комбинации с ингибиторами тирозинкиназ (регорафенибом). Рассмотрены вопросы эффективности и переносимости данных комбинаций у пациентов в разных терапевтических линиях. Анализируется роль возможных предикторов ответа на терапию: оценены биомаркеры, такие как экспрессия PD-L1, MSI, dMMR и TMB в опухолевых тканях, а также иммунофенотипирование в свежих образцах биопсии. Данная статья посвящена обзору и оценке сильных и слабых сторон применения ингибиторов контрольных точек и возможных вариантов их использования.

Ключевые слова: ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб, регорафениб, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Сакаева Д.Д., Мельникова А.А. Перспективы применения ингибиторов контрольных точек PD-1/PD-L1 при злокачественных новообразованиях желудка и пищеводно-желудочного перехода. *Медицинский совет*. 2020;(20):15–21. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-15-21.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects of application of inhibitors of PD-1/PD-L1 checkpoints in malignant tumors of the stomach and esophagogastric junction

Dina D. Sakaeva^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4341-6017, e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Angelina A. Melnikova², ORCID: 0000-0001-9137-5534, e-mail: sitnikangela@gmail.com

¹ Clinical Hospital "Mother and Child"; 4, Lesnoy proezd, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450071, Russia

² Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

Abstract

Malignant tumors of the stomach and esophagogastric junction in advanced stages progress quite aggressively, and the prospects for treatment of these patients remain unpromising. The use of checkpoint-inhibitors has proven to be an advanced treatment method for various types of cancer around the world. In the Russian Federation, nivolumab has been successfully registered as a monotherapy for common or recurrent stomach or esophagogastric junction cancer after two or more lines of systemic antitumor drug therapy. This literature review focuses on the use of registered checkpoint inhibitors (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) as mono- and/or combined therapy in tumors of the stomach and esophagogastric junction, including tumors with high microsatellite instability (MSI-high). This review includes a description of the main therapeutic approaches using checkpoint inhibitors: prescription in mono-mode, in combination with other checkpoint inhibitors (ipilimumab) and cytotoxic drugs, and in combination with tyrosine kinase inhibitors (regorafenib). Issues of efficiency and tolerability of these combinations in patients in different therapeutic lines are considered. The role of possible predictors of therapy response is analyzed: biomarkers such as PD-L1, MSI, dMMR and TMB expression in tumor tissues as well as immunofenotyping in fresh biopsy samples are evaluated. This article reviews and evaluates the strengths and weaknesses of checkpoint inhibitors and their possible uses.

Keywords: nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab, regorafenib, immunotherapy, checkpoint inhibitors, microsatellite instability

For citation: Sakaeva D.D., Melnikova A.A. Prospects of application of inhibitors of PD-1/PD-L1 checkpoints in malignant tumors of the stomach and esophagogastric junction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):15–21. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-15-21.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования пищевода, пищевода-желудочного перехода и желудка составляют 2,5% всех новых случаев рака [1]. Процент заболеваемости раком желудка и пищевода-желудочного перехода постоянно увеличивается [2, 3]. В 2018 г. количество прогнозируемых новых случаев выявления рака пищевода составляло 17 290, а случаев рака желудка – 26 240, предполагаемое число смертей, связанных с раком, составляло 15 850 и 10 800 соответственно.

Опухоли желудочно-кишечного тракта на начальных стадиях болезни характеризуются латентным, чаще бессимптомным течением. Как правило, пациентам диагноз ставится случайно и на более поздних стадиях заболевания, и возможность проведения радикального хирургического лечения у этой группы больных теряется. Несмотря на достижения лекарственной терапии, показатели 5-летней выживаемости остаются на низком уровне.

Общепринятый стандарт первой линии противоопухолевой терапии при метастатическом процессе основан на применении комбинаций фторпиримидинов и платиновых агентов. При наличии в опухоли позитивного рецептора Her2-neu назначение трастузаума значительно улучшает выживаемость. Трастузаум является первым таргетным агентом, улучшившим выживаемость при прогрессирующем раке желудка [4–6]. Недавно одобренный препарат VEGFR-2 (рамуцирумаб) также показал улучшение ОВ, и его использование во второй линии терапии оправданно улучшением клинического ответа у пациентов с аденокарциномой желудка и желудочно-пищеводного перехода [7–9]. Хотя рамуцирумаб и трастузаум являются приятным бонусом в лечении гастроэзофагеального рака, общие результаты выживаемости остаются

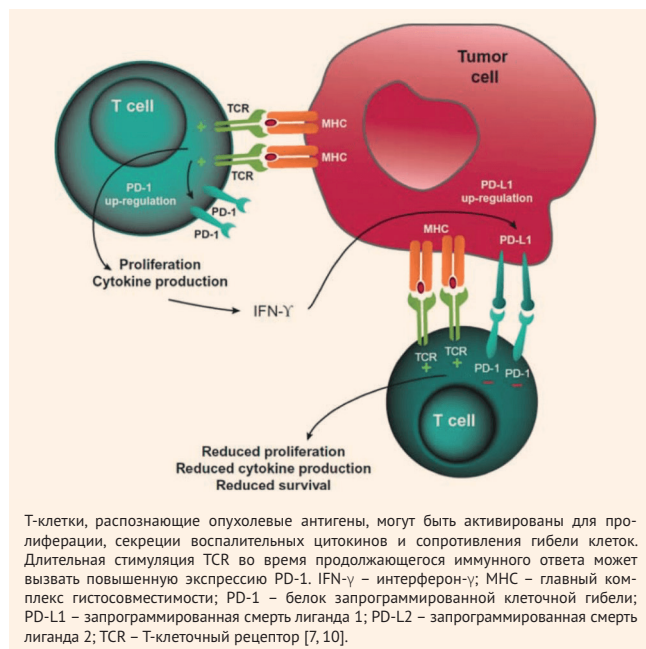
неудовлетворительными, поиск новых терапевтических подходов продолжается.

До сих пор не существует достоверных прогностических биомаркеров, позволяющих определить, какие пациенты будут лучше отвечать на противоопухолевую терапию. В последние несколько лет предприняты значительные усилия по разработке различных иммунотерапевтических подходов к лечению онкологических заболеваний. Многие исследования установили преимущество ингибиторов клеточной гибели (PD-1) и цитотоксического антигена Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4) в лечении злокачественных новообразований (рис. 1, 2).

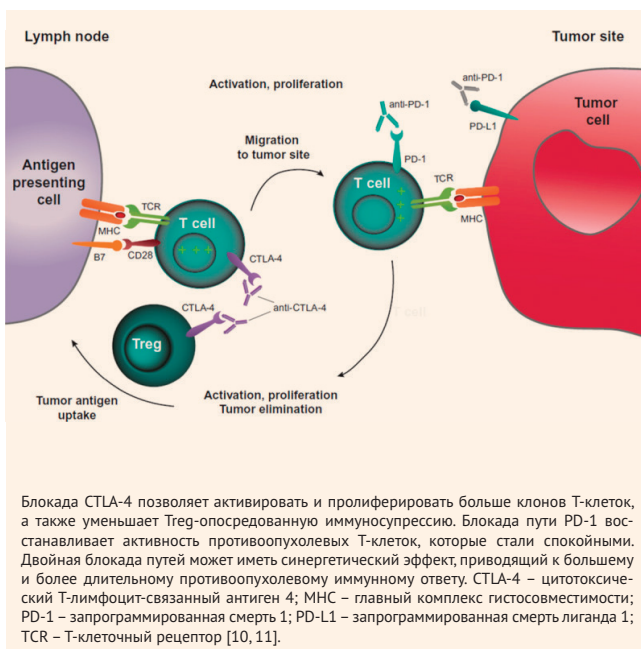
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ПРИ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДКА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

Использование ингибиторов контрольных точек иммунитета в терапии опухолей желудка и пищевода-желудочного перехода изучалось в большом количестве клинических исследований. Так, в исследовании II фазы ATTRACTION-4 оценивалась безопасность и эффективность ниволумаба в комбинации с S-1/капецитабином в комбинации с оксалиплатином у пациентов с нерезектабельным, прогрессирующим или рецидивирующим раком пищевода-желудочного перехода. Пациенты (40 чел.) были рандомизированы, первая группа (21 чел.) получала ниволумаб (360 мг внутривенно каждые 3 нед.) в комбинации с SOX (S-1, 40 мг/м² перорально два раза в день в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом; оксалиплатин, 130 мг/м² внутривенно в день 1 каждые 3 нед.); вторая группа (19 чел.) – ниволумаб в комбинации с CapOX (капецитабин, 1000 мг/м² перорально два раза в

- **Рисунок 1.** PD-1-опосредованное ингибирование Т-клеток
- **Figure 1.** PD-1-mediated T-cell inhibition



- **Рисунок 2.** Блокада путей CTLA-4 и PD-1
- **Figure 2.** CTLA-4 and PD-1 pathway blockade



день в течение 14 дней с последующим 7-дневным перерывом; оксалиплатин, 130 мг/м² внутривенно в день каждые 3 нед.). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или отмены согласия. Наиболее частыми (>10%) связанными с лечением нежелательными явлениями 3-й и 4-й степени тяжести были нейтропения (14,3%) в группе получавших комбинацию ниволумаба с SOX и нейтропения (16,7%), анемия, периферическая сенсорная нейропатия, снижение аппетита, сахарный диабет 1-го типа и тошнота (по 11,1%) в группе ниволумаба с CapOX. Случаев летального исхода не зафиксировано. Частота объективного ответа составила 57,1% при применении ниволумаба в комбинации с SOX и 76,5% (50,1–93,2) при применении ниволумаба с режимом CapOx. Медиана общей выживаемости не была достигнута в обеих группах. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,7 мес. в группе ниволумаба с режимом SOX и 10,6 мес. в комбинации с режимом CapOx соответственно. Поданализ показал, что ниволумаб в сочетании с SOX или CapOx имеет удовлетворительную переносимость и продемонстрировал обнадеживающую эффективность при нерезектабельном прогрессирующем или рецидивирующем HER2-негативном раке желудка и пищеводно-желудочного перехода. В настоящее время ATTRACTION-4 преступило ко второй части III фазы исследования, чтобы продемонстрировать сравнительные результаты применения комбинации ниволумаба с SOX/CapOx и плацебо с SOX/CapOx [12–14].

В японском многоцентровом исследовании III фазы ATTRACTION-2 анализировалось применение ниволумаба у пациентов с неоперабельным, рецидивирующим или метастатическим раком желудка, у которых отсутствовала терапия первой линии. Общая выживаемость и безопасность были основными точками в исследовании. Вторичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования, объективный ответ, контроль над заболеванием и продолжительность ответа, время до ответа и наилучший общий ответ [15, 16].

Первая когорта пациентов получала ниволумаб в дозе 3 мг/кг в/в каждые 2 нед., в то время как другая когорта получала плацебо каждые 2 нед. В исследовании приняли участие 493 пациента, из них 330 пациентов получали ниволумаб, а 163 – плацебо. Пациенты в группе ниволумаба имели более длительную ОВ по сравнению с группой плацебо – 8,59 мес. против 4,14 мес. соответственно. Общая выживаемость через 12 мес. также была выше в группе ниволумаба (26,2%) по сравнению с группой плацебо (10,9%). Выживаемость без прогрессирования составила 1,61 мес. и 1,45 мес. в группе плацебо. Продолжительность ответа и время до ответа составили 9,53 мес. и 1,61 мес. соответственно. Также был отмечен низкий риск прогрессирования заболевания в группе ниволумаба по сравнению с группой плацебо. Общая выживаемость и безопасность были основными первичными конечными точками. Вторичными конечными точками были выживаемость без прогрессирования, объективный ответ, контроль заболевания и продолжитель-

ность ответа, время до ответа и наилучший общий ответ. У 78 пациентов в группе ниволумаба отмечалась стабилизация процесса, а в группе плацебо – у 33.

Безопасность была оценена у пациентов, получивших по крайней мере один курс лечения, у 330 – в группе ниволумаба и 161 – в группе плацебо. Побочные эффекты наблюдались у 300 из 330 пациентов в группе ниволумаба и у 135 из 161 пациента в группе плацебо. Нежелательные явления любой степени тяжести, связанные с лечением, наблюдались у 141 из 330 пациентов в группе ниволумаба и у 43 из 161 пациента в группе плацебо. Токсичность 3-й и 4-й степени наблюдалась у 34 пациентов в группе ниволумаба и у семи пациентов в группе плацебо. В группе ниволумаба было зарегистрировано пять случаев смерти, связанных с лечением (включая пневмонию, острый гепатит, смерть от неизвестной причины, остановку сердца, одышку при физической нагрузке), и две смерти в группе плацебо, связанные с лечением (внезапная смерть и перфорация желудочно-кишечного тракта). Девять пациентов прекратили лечение из-за нежелательных явлений в группе ниволумаба и четыре пациента в группе плацебо.

Пациенты как с PD-L1-положительными опухолями, так и с PD-L1-отрицательными опухолями имели более высокую общую выживаемость при лечении ниволумабом по сравнению с плацебо (PD-L1 + (5,22 мес. и 3,83 мес. соответственно); PD-L1-отрицательная (6,05 и 4,19 мес. соответственно). Поданализ показал, что общая выживаемость была лучше у пациентов, получавших ниволумаб, даже если они ранее лечились рамучирумабом [9, 17].

Ниволумаб был зарегистрирован в Японии для лечения рака желудка у пациентов с неоперабельным, рецидивирующим или метастатическим раком желудка [18–20]. В Российской Федерации препарат ниволумаб зарегистрирован в качестве монотерапии распространенного или рецидивирующего рака желудка или пищеводно-желудочного перехода после двух и более линий системной противоопухолевой лекарственной терапии.

В исследовании 1b-фазы KEYNOTE-012 участвовало несколько когорт, включая пациентов с прогрессирующим раком желудка. У пациентов с рецидивирующей или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода, PDL1-положительной (≥1% клеток) пембролизумаб вводили в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. внутривенно в течение 24 мес. или до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или смерти. Пациенты, которые прогрессировали, но были стабильны клинически, могли продолжать получать пембролизумаб до тех пор, пока прогрессирование не было подтверждено через 1 мес. после оценки динамики [21–23]. Переносимость и безопасность были основными конечными точками. Вторичными конечными точками оценки исследователя были выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость и общая частота ответов. В исследовании приняли участие 39 пациентов, в основном из Восточной Азии (n = 19). 24 пациента были обследованы на наличие микросателлитной нестабильности (MSI), и у 4 была выявлена высокая степень микросателлитной неста-

бильности. Пембролизумаб был отменен у 33 пациентов. 32 пациента прекратили прием пембролизумаба в связи с прогрессированием заболевания, а 1 – в связи с развитием интерстициального заболевания легких в качестве побочного эффекта. Побочные явления, связанные с лечением, наблюдались у 26 пациентов. Наиболее частыми побочными явлениями были усталость, артралгия, гипотиреоз, снижение аппетита и зуд. Пять пациентов имели токсичность 3-й или 4-й степени, включая пемфигоид, периферическую нейропатию, усталость, гипотиреоз и пневмонит. Инфузионных реакций не наблюдалось, и пембролизумаб не был отменен из-за нежелательных явлений. Иммуноопосредованные побочные эффекты включали пневмонит ($n = 1$), пемфигоид ($n = 1$), интерстициальную болезнь легких ($n = 1$) и гипотиреоз ($n = 1$). Выживаемость без прогрессирования составила 1,9 мес., а общая выживаемость – 11,4 мес. По центральной оценке ответ был у 36 пациентов, а объективный ответ наблюдался у 8 пациентов. По результатам исследования получены общие ответы у 13 пациентов ($OR = 8$). У 2 пациентов с высокой микросателлитной нестабильностью наблюдался частичный ответ, а у 2 пациентов – прогрессирование заболевания. Токсичность была управляема, и наблюдался длительный противоопухолевый эффект пембролизумаба у PD-L1-положительных пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком желудка [24, 25].

KEYNOTE-061 было открытым многоцентровым исследованием III фазы, сравнивающим пембролизумаб с паклитакселем в качестве терапии второй линии для ранее предлеченных пациентов с прогрессирующей или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода, которая прогрессировала на терапии первой линии. Пациенты, включенные в это исследование, имели гистологически или цитологически подтвержденную аденокарциному желудка или пищеводно-желудочного перехода и PD-L1-положительную экспрессию ≥ 1 . В этом исследовании приняли участие 395 пациентов. Они получали 200 мг пембролизумаба путем внутривенной инфузии каждые 3 нед. в течение 2 лет или паклитаксел 80 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые 28 дней. Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования были основными конечными точками. Медиана ОВ составила 9,1 мес. для пембролизумаба и 8,3 мес. для паклитаксела. Доля пациентов, выживших через 12 мес., составила 40% и 27% соответственно. Выживаемость без прогрессирования составила 1,5 мес. при применении пембролизумаба и 4,1 мес. при применении паклитаксела. Побочные и нежелательные явления в процессе терапии 3–5-й степени имели место у 138 пациентов с наиболее распространенной формой заболевания, включая усталость у 7 пациентов в группе пембролизумаба, нейтропению у 20 пациентов в группе паклитаксела. Случаев смерти, связанных с лечением, не было. Хотя пембролизумаб имел лучший профиль безопасности, он не обеспечил статистического улучшения общей выживаемости по сравнению с паклитакселем во второй линии у пациентов с прогрессирующей или метастатической аденокарциномой желудка [26–28].

Крайне интересны исследования с анти-CTLA4-препаратом ипилимумаб. Yung-Jue et al. описали исследование II фазы, в котором анализировались эффективность и безопасность ипилимумаба по сравнению с лучшей поддерживающей терапией у пациентов с HER2-негативной прогрессирующей нерезектабельной или метастатической аденокарциномой желудка. Эти пациенты получали химиотерапию первой линии, состоящую из комбинаций фторпиримидинов и платины, и имели либо полный, либо частичный ответ, либо стабильное заболевание. Каждые 3 нед. пациенты получали 4 курса ипилимумаба в дозе 10 мг/кг. После завершения первых 4 циклов ипилимумаба в дозе 10 мг/кг вводили каждые 12 нед. до прогрессирования заболевания или тяжелой токсичности в течение в общей сложности 3 лет. Другая когорта получала наилучшую поддерживающую терапию, которая не включала системного лечения или поддерживающей терапии фторпиримидинами. Выживаемость без прогрессирования, связанная с иммунитетом, была основной конечной точкой. Выживаемость без прогрессирования, ОВ и частота ответов были вторичной конечной точкой. Все пациенты, получавшие лечение, были проанализированы на предмет безопасности [15, 29]. В исследование было рандомизировано 114 пациентов, 57 пациентов в группе ипилимумаба и 57 пациентов в группе наилучшей поддерживающей терапии. Рак желудка был диагностирован у 83% пациентов, а аденокарцинома желудочно-пищеводного перехода – у 17%. Большинство пациентов имели метастатическое заболевание (88%). В группе ипилимумаба 58% пациентов получали не менее четырех курсов терапии. Поддерживающее лечение фторпиримидинами проводилось у 79% пациентов, находившихся в когорте поддерживающей терапии. В группе ипилимумаба медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,92 мес. по сравнению с 4,9 мес. в группе наилучшей поддерживающей терапии ($P = 0,097$). В течение первых 6 нед. лечения пациенты в группе ипилимумаба прогрессировали чаще, чем пациенты в группе лучшей поддерживающей терапии, но скорость прогрессирования через 6 нед. была аналогичной. Общая выживаемость составила 12,7 мес. в группе ипилимумаба и 12,1 мес. в группе поддерживающей терапии. В группе ипилимумаба наилучшая общая частота иммунного ответа составила 1,8%, а в когорте лучшей поддерживающей терапии – 7,0%. 18 из 57 пациентов в группе ипилимумаба имели стабильное заболевание по сравнению с 23 из 57 пациентов в группе лучшей поддерживающей терапии. Побочные явления, связанные с лечением, имели место в 71,9% случаев ($n = 41$) у пациентов в группе ипилимумаба. Токсичность 3-й или 4-й степени наблюдалась у 13 из 41 пациента. Зуд, диарея, усталость и сыпь были наиболее распространенными побочными явлениями, связанными с лечением, в группе ипилимумаба и возникали у 31,6, 24,6, 22,8 и 17,5% пациентов соответственно, в то время как ладонно-подошвенный синдром и астения были наиболее распространенными в группе поддерживающей терапии. В группе ипилимумаба дерматозное поражение рук и кожная сыпь были наиболее распространенными

токсичностями 3-й и 4-й степени, в то время как ладонно-подошвенный синдром был наиболее распространенным в группе поддерживающей терапии. Десять пациентов прекратили прием ипилимумаба: 6 из-за побочных эффектов ЖКТ, 2 – из-за астении, 1 – из-за усталости и 1 – из-за острого гепатита, 4 пациента прекратили поддерживающую терапию на основе фторпиримидина. Ни в одной из этих групп не было случаев смерти, связанной с лечением [29].

В настоящее время проводится исследование Ib/II фазы MORPHEUS-GC (atezo (1200 mg IV q3w) + PEGPH20 (3 µg/kg IV on D1, 8, 15), анализирующее различные комбинации иммунотерапии по сравнению с контрольной группой для пациентов с нерезектабельным прогрессирующим или метастатическим раком желудка или желудочно-пищеводного перехода в первой линии или прогрессировавших на фоне химиотерапии первой линии (фторпиримидины + платина). Основными конечными точками будут безопасность и объективный ответ. Вторичными конечными точками будут общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования, продолжительность ответа и скорость контроля заболевания [30].

Еще один интересный терапевтический подход – это комбинация ИТК с checkpoint-ингибиторами.

REGONIVO, EPOC1603. Открытое исследование Ib-фазы применения регорафениба с ниволумабом у пациентов с прогрессирующим раком желудка или толстой кишки. 50 пациентов (с раком желудка (n = 25) и колоректальным раком (n = 25)) были включены в исследование в период с января по октябрь 2018 г. Исследование позволяло включить в него пациентов и с другими типами рака, однако были включены в исследование только те, у кого был рак желудка или колоректальный рак из-за эффективности лечения этих типов опухолей. ECOG PS был равен 0 у 98% пациентов. Все пациенты ранее получали ≥ 2 линий химиотерапии, включая антиангиогенетические ингибиторы (96% пациентов). 7 пациентов (28%) с раком желудка ранее получали ингибиторы анти-PD-L/PD-L1, до начала исследования у всех было зарегистрировано прогрессирование заболевания. У 1 пациента с колоректальным раком была опухоль с высоким уровнем MSI, а остальные 49 пациентов были проверены на MSS или MMR. Среди пациентов с раком желудка (РЖ) 1 (4%) имел ВЭБ-позитивную опухоль, тогда как среди пациентов с колоректальным раком (КРР) 19 (76%) имели RAS «дикий» тип и 6 (24%) имели мутации RAS [31–33].

Объективный ответ наблюдался у 11 пациентов с РЖ и у 9 с КРР, в т. ч. у одного пациента с высоким показателем MSI-h при колоректальном раке. ЧОО составила 40% (во всей популяции пациентов, 44% – у пациентов с раком желудка и 36% – у пациентов с колоректальным раком).

После исключения одного пациента с заболеванием КРР и высоким уровнем MSI ЧОО составила 33,3% у пациентов с КРР MSS [33], 1 пациент с ВЭБ-положительным РЖ достиг ЧО. Кроме того, 3 из 7 пациентов с РЖ, получавших ранее анти PD-L-терапию, достигли объективного ответа. Объективный ответ был выше у пациентов с колоректаль-

ным раком, имевших метастазы в легкие, чем у тех, кто имел метастазы в печень. ЧОО составил 45,5% при приеме регорафениба 80 мг и 36% при приеме 120 мг. Среди 20 пациентов с объективным ответом лечение все еще продолжают 13 (РЖ (n = 6), КРР (n = 7)). ВБП во всей популяции составила 86%, и у большинства пациентов при стабилизации наблюдалась некоторая степень уменьшения опухоли. Медиана PFS составила 5,6 мес. при РЖ и 7,9 мес. при КРР. Одногодичная выживаемость без прогрессии составила 22,4% в когорте пациентов с РЖ и 41,8% в группе с КРР. Медиана ОВ составила 12,3 мес. при РЖ и КРР. Процентное соотношение одногодичной ОВ составило 55,3% РЖ и 68,0% КРР.

Объективный ответ 50,0% наблюдался при высокой мутационной нагрузке и 44,4% при низкой среди пациентов с раком желудка и 50,0% с высокой ТМБ и 35,3% с низкой ТМБ у пациентов с КРР. Медиана PFS составила 10,9 мес. при CPS > 1 и 2,9 мес. при CPS < 1 у пациентов с РЖ. Медиана PFS составила 3,6 мес. при высоком ТМБ и 7,8 мес. при низком ТМБ у пациентов с РЖ. Среди пациентов с КРР медиана PFC составила 6,0 мес. при CPS > 1. Медиана PFS составила 12,5 мес. при высоком ТМБ и 7,9 мес. при низком ТМБ у пациентов с КРР.

В этом исследовании анализ показал тенденцию к более длительному PFS в популяции PD-L1 CPS > 1, чем в популяции PD-L1-негативной, у пациентов с РЖ, что было аналогично результатам предыдущих исследований с пембролизумабом у пациентов с РЖ. Предыдущие исследования показали, что иммуносупрессивные клеточные маркеры, такие как FOXP3 или CSF1R, более высоко экспрессируются в положительной популяции PD-L1, чем в отрицательной популяции PD-L1; таким образом, эта комбинация с регорафенибом может быть более подходящей для PD-L1-положительной популяции на основе концепции таргетирования иммуносупрессивных клеток регорафенибом, хотя PDL-1-отрицательные популяции все еще демонстрировали объективные ответы. Следует отметить, что частота CPS > 10 существенно не отличалась от предыдущих испытаний РЖ [34, 35]. Между тем у ограниченного числа пациентов с КРР не было выявлено четкой связи между PD-L1 или ТМБ и исходами эффективности, и поэтому необходим дополнительный анализ для уточнения оптимальной популяции пациентов для этой комбинации. Ранее было высказано предположение, что более высокая доза регорафениба не превосходит более низкую дозу для модуляции иммунного микроокружения, поскольку высокая доза также снижает количество CD8-эффекторных клеток. Наши результаты также предполагают, что более низкая доза регорафениба (т. е. 80 мг) достаточна для сенсibilизации опухолей к ингибиторам иммунных контрольных точек, хотя дополнительный анализ биомаркеров с использованием биопсийных образцов до и после лечения для выяснения иммунологического эффекта этой комбинации все еще продолжается.

Хотя ингибирование VEGF и блокада PD-L1 были исследованы в нескольких клинических испытаниях, рандомизированные исследования в КРР не показали значитель-

ного улучшения ВБП или ОВ. Кроме того, регорафениб нацелен на путь VEGF, а также на другие молекулы, такие как CSF1R. Дополнительные анализы биомаркеров необходимы для идентификации молекул, играющих ключевую роль в модуляции иммунного микроокружения опухоли, чтобы повысить эффективность блокады PD-L1. Основным ограничением текущего исследования был небольшой размер выборки, которая включала отобранную популяцию в качестве исследования фазы I; таким образом, любой анализ эффективности носит предварительный характер. Следует отметить, что большинство пациентов имели очень хороший ECOG, несмотря на то, что они прошли несколько линий предыдущей химиотерапии, а это говорит о включении в исследование только избранной популяции. Хотя противоопухолевый ответ наблюдался у пациентов с KPP независимо от мутаций RAS, относительно небольшое число пациентов с мутациями RAS было еще одним ограничением. Комбинация регорафениба 80 мг плюс ниволумаб продемонстрировала управляемые профили безопасности и хорошую противоопухолевую активность у пациентов с РЖ и KPP.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ингибиторы контрольных точек – это перспективная терапевтическая опция. Препараты, которые исследуются или одобрены при прогрессирующих злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта, включают антитела PD-1 ниволумаб и пембролизумаб, антитела PD-L1 авелумаб и ингибиторы CTLA-4 ипилимумаб и тремелиумаб.

Применение ниволумаба у пациентов с прогрессирующим раком желудка или пищеводно-желудочного перехода продемонстрировало выживаемость 27,3% и 11,6% через 12 мес., а затем 10,6% и 3,2% через 24 мес. соответственно.

Исследование KEYNOTE-061, сосредоточенное на применении пембролизумаба и паклитаксела у пациентов с прогрессирующим раком желудка, у которых развивалась резистентность после лечения платиной и фторпиримидином, показало, что пембролизумаб незначительно улучшал ОВ по сравнению с паклитакселом: 9,1 мес. против 8,3 мес. (в 3-й и последующих линиях) [36].

Неудовлетворительные результаты применения моноиммунотерапии при раке желудка делают комбинированную терапию особенно привлекательной. Большинство комбинированных стратегий, исследуемых при раке желудка, находятся на доклинической или ранней стадии клинических исследований, и лишь немногие из них вступили в III стадию. Понимание механизмов, лежащих в основе каждой терапевтической комбинации, а также тонкостей индивидуальных реакций необходимо для того, чтобы избежать комбинаций, которые могут нанести вред.

Таким образом, в терапии рака желудка и пищеводно-желудочного перехода наметились интересные подходы с использованием checkpoint-ингибиторов и их комбинаций с химиотерапией и ингибиторами тирозинкиназ. Комбинированные иммунотерапевтические модели ставят те же вопросы, что и традиционное лечение: какова идеальная популяция пациентов для каждой комбинации? Является ли требуемая комбинированная терапия последовательной или параллельной? Какие временные рамки и другие критерии могут быть использованы для непрерывного и комбинированного лечения? Какова связанная с этим безопасность и токсичность каждой комбинации? Ответы на все эти вопросы требуют сложной доказательной базы, основанной на зрелых теоретических разработках и фундаментальных медицинских исследованиях.



Поступила / Received 20.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2020
Принята в печать / Accepted 10.10.2020

Список литературы / References

- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(19):12293–12297. doi: 10.1073/pnas.192461099.
- Sanmamed M.F., Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell*. 2018;175(2):313–326. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
- Strome S.E., Dong H., Tamura H., Voss S.G., Flies D.B., Tamada K. et al. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(19):6501–6505. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/63/19/6501>.
- Wagner A.D., Grothe W., Haerting J., Kleber C., Grothey A., Fleig W.E. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903–2909. doi: 10.1200/JCO.2005.05.0245.
- Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H.C., Shen L., Sawaki A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687–697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X.
- Essadil I., Sair K., Lalya I., Abderrahim E., Khouchani M., Belbaraka R. Targeted Therapies in Metastatic Gastric Cancer: Challenges and Perspectives. *Chemotherapy: Open Access*. 2018;7(2). Available at: <https://www.longdom.org/open-access/targeted-therapies-in-metastatic-gastric-cancer-challenges-and-perspectives-2167-7700-1000260.pdf>.
- Buchbinder E.I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):98–106. doi: 10.1097/COC.0000000000000239.
- Nagatsuma A.K., Aizawa M., Kuwata T., Doi T., Ohtsu A., Fujii H., Ochiai A. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2015;18(2):227–238. doi: 10.1007/s10120-014-0360-4.
- Fuchs C., 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.
- Bilgin B., Sendur M.A., Bülent Akinci M.B., Şener Dede D., Yalçın B. Targeting the PD-1 pathway: a new hope for gastrointestinal cancers. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):749–759. doi: 10.1080/03007995.2017.1279132.
- Wang D., Lin J., Yang X., Long J., Ba Y., Yang X. et al. Combination regimens with PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors for gastrointestinal malignancies. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):42. doi: 10.1186/s13045-019-0730-9.
- Ray K. Therapy: The ATTRACTION of nivolumab for gastric and gastro-oesophageal junction cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(12):690. doi: 10.1038/nrgastro.2017.157.
- Boku N., Ryu M.H., Kato K., Chung H.C., Minashi K., Lee K.-W. et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim

- results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol*. 2019;30(2):250–258. doi: 10.1093/annonc/mdy540.
14. Imazeki H, Kato K, Boku N. Nivolumab Treatment for the Patients with Gastric Cancer—Present and Future. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2019;46(10):1513–1523. (In Japan.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631132>.
 15. Kato K, Satoh T, Muro K, Yoshikawa T, Tamura T, Hamamoto Y et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2). *Gastric Cancer*. 2019;22(2):344–354. doi: 10.1007/s10120-018-0899-6.
 16. Chen L.T., Satoh T, Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-2): 2-year update data. *Gastric Cancer*. 2020;23(3):510–519. doi: 10.1007/s10120-019-01034-7.
 17. Smyth E.C., Moehler M. Late-line treatment in metastatic gastric cancer: today and tomorrow. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919867522. doi: 10.1177/1758835919867522.
 18. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):54. doi: 10.1186/s13045-019-0738-1.
 19. Figueroa-Protiti L., Soto-Molinari R., Calderón-Osorno M., Mora J., Alpizar-Alpizar W. Gastric Cancer in the Era of Immune Checkpoint Blockade. *J Oncol*. 2019;2019:1079710. doi: 10.1155/2019/1079710.
 20. Ilson D.H. Advances in the treatment of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):473–476. doi: 10.1097/MOG.0000000000000395.
 21. Muro K., Chung H.C., Shankaran V., Geva R., Catenacci D., Gupta S. et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncology*. 2016;17(6):717–726. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00175-3.
 22. Eso Y., Shimizu T., Takeda H., Takai A., Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol*. 2020;55(1):15–26. doi: 10.1007/s00535-019-01620-7.
 23. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
 24. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., Muro K., Satoh T., Machado M. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
 25. Kato K., Shah M.A., Enzinger P., Bannouna J., Shen L., Adenis A. et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*. 2019;15(10):1057–1066. doi: 10.2217/fon-2018-0609.
 26. Herbst R.S., Arkenau H.T., Santana-Davila R., Calvo E., Paz-Ares L., Cassier P.A. et al. Ramucicromab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVD): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(8):1109–1123. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30458-9.
 27. Bang Y.J., Kang Y.K., Catenacci D.V., Muro K., Fuchs C.S., Geva R. et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer*. 2019;22(4):828–837. doi: 10.1007/s10120-018-00909-5.
 28. Eso Y., Shimizu T., Takeda H., Takai A., Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol*. 2020;55(1):15–26. doi: 10.1007/s00535-019-01620-7.
 29. Bang Y.J., Cho J.Y., Kim Y.H., Kim J.W., Di Bartolomeo M., Ajani J.A. et al. Efficacy of Sequential Ipilimumab Monotherapy versus Best Supportive Care for Unresectable Locally Advanced/Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5671–5678. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0025.
 30. Oh D.Y., Al-Batran S.E., Chung H.C., Hollebecque A., Iqbal S., Kim K.-P. et al. MORPHEUS: A phase Ib/II trial platform evaluating the safety and efficacy of multiple cancer immunotherapy (CIT) combinations in patients (pts) with gastric or pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(15S):4134. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4134.
 31. De Rosa S., Sahnane N., Tibiletti M.G., Magnoli F., Sessa F., Chiaravalli A.M. et al. EBV* and MSI Gastric Cancers Harbor High PD-L1/PD-1 Expression and High CD8* Intratumoral Lymphocytes. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):102. doi: 10.3390/cancers10040102.
 32. Fukuoka S., Hara H., Takahashi N., Kojima T., Kawazoe A., Asayama M. et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol*. 2020;38(18):2053–2061. doi: 10.1200/JCO.19.03296.
 33. Bouchez C., Kempf E., Tournigand C. MSI Metastatic solid tumors treatment and immunotherapies. *Bull Cancer*. 2019;106(2):143–150. (In French) doi: 10.1016/j.bulcan.2019.01.008.
 34. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P. et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2836–2844. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212.
 35. Zayac A., Almhanna K. Esophageal, gastric cancer and immunotherapy: small steps in the right direction? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:9. doi: 10.211037/tgh.2019.09.05.
 36. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang Y.J., Di Bartolomeo M., Mandalà M., Ryu M.H. et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10142):123–133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.

Информация об авторах:

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, клинический госпиталь «Мать и Дитя»; 450071, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, д. 4; e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Мельникова Ангелина Александровна, врач-онколог, амбулаторное отделение противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; e-mail: sitnikangela@gmail.com

Information about the authors:

Dina D. Sakaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Medical Officer for Oncology, Clinical Hospital “Mother and Child”; 4, Lesnoy proezd, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450071, Russia; e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Angelina A. Melnikova, Oncologist, Ambulatory Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Avenue, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; e-mail: sitnikangela@gmail.com

Олапариб в лечении HER2-негативного метастатического рака молочной железы

Л.Г. Жукова¹✉, ORCID: 0000-0003-4848-6938, e-mail: Lzhukova@mknc.ru
 Е.И. Хатькова¹, ORCID: 0000-0002-0259-117X, e-mail: e.khatkova@mknc.ru
 И.П. Ганьшина², ORCID: 0000-0002-0105-9376, e-mail: ganshinainna77@mail.ru
 И.В. Колядина³, ORCID: 0000-0002-1124-6802, e-mail: irinakolyadina@yandex.com
 Е.В. Лубенникова², ORCID: 0000-0001-5289-7866, e-mail: lubennikova@yandex.ru

¹ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Современные достижения в лечении злокачественных новообразований, основанные на расширении представлений о биологии опухолей, позволяют персонализировать лечение, выявить «двигатели» опухолевого роста и прогрессии у каждого конкретного пациента. В контексте рака молочной железы (РМЖ) – гетерогенной группы заболеваний выделение определенных подтипов с характерными молекулярно-биологическими, морфологическими и клиническими особенностями предоставляет возможность достоверно улучшить отдаленные результаты лечения на фоне сохранения качества жизни данной группы пациентов.

Наличие в опухоли герминальной мутации в генах BRCA1/2 (BRCAm) определяет наследственную предрасположенность, манифестацию заболевания, характерное клиническое течение и эффективность терапевтических опций, выделяя больных с диагнозом «BRCAm РМЖ» в особую подгруппу, нуждающуюся в персонализированном подходе к лечению.

Олапариб – ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP) – таргетный препарат, механизм действия которого основан на остановке репарации односторонних разрывов ДНК и, как следствие, накоплении односторонних разрывов ДНК, часть из которых переходит в двусторонние. В условиях BRCAm такие изменения приводят к гибели опухолевых клеток. Олапариб – первый препарат группы PARP-ингибиторов, активно применяющийся при ряде нозологий, продемонстрировал свою эффективность и безопасность при терапии BRCAm РМЖ. В статье представлены данные регистрационного исследования Olympiad, а также подтверждающего его результаты исследования LUCY, по дизайну более приближенного к реальной клинической практике. В обоих исследованиях продемонстрированы перспективы применения олапариба в лечении HER2-негативного метастатического РМЖ (мРМЖ). Однако наибольший интерес представляет подгрупповой анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, на основании которого становится возможным выделить группы больных, потенциально наиболее выигрывающих от назначения препарата.

Ключевые слова: олапариб, BRCA, рак молочной железы, PARP-ингибитор, Olympiad, LUCY

Для цитирования: Жукова Л.Г., Хатькова Е.И., Ганьшина И.П., Колядина И.В., Лубенникова Е.В. Олапариб в лечении метастатического HER2-отрицательного рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;(20):22–30. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-22-30.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olaparib in the metastatic HER2-negative breast cancer setting

Lyudmila G. Zhukova¹✉, ORCID: 0000-0003-4848-6938, e-mail: Lzhukova@mknc.ru
 Evgenia I. Khatkova¹, ORCID: 0000-0002-0259-117X, e-mail: e.khatkova@mknc.ru
 Inna P. Ganshina², ORCID: 0000-0002-0105-9376, e-mail: ganshinainna77@mail.ru
 Irina V. Kolyadina³, ORCID: 0000-0002-1124-6802, e-mail: irinakolyadina@yandex.com
 Elena V. Lubennikova², ORCID: 0000-0001-5289-7866, e-mail: lubennikova@yandex.ru

¹ Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Understanding of cancer biology is at the cornerstone of design of new and effective treatment strategies. Identification of molecular drivers of tumor growth and progression allow identify right patient for the right treatment for personalized treatment plan optimization. Breast cancer (BC) encompasses a heterogeneous collection of neoplasms with diverse morphologies, molecular phenotypes, responses to therapy, probabilities of relapse and overall survival. Molecular and histopathological classification aims to categories tumors into subgroups to inform clinical decisions, to improve long-term treatment results and maintain the quality of life of this group of patients. Germinal mutation in the BRCA1/2 (BRCAm) genes in a tumor determines the hereditary predispo-

sition, disease manifestation, therapeutic options and clinical efficacy. Therefore, patients with BRCAm BC represent a special subgroup requiring personalized treatment approach.

Olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, is a targeted therapeutic agent that acts as inhibitor of single-strand breaks reparation, leading to their accumulation, conversion to double-strand breaks and eventually to cancer cell apoptosis. Olaparib is a first-in-class PARP-inhibitor with an outstanding antineoplastic activity known for some malignant tumors, demonstrates effectiveness and safety of therapy in BRCAm BC as well. The results of OlympiAD and LUCY trials are represented in the article. Subgroup analysis may define the patient population that would benefit from PARP inhibitors therapy.

Keywords: olaparib, BRCA, breast cancer, PARP-inhibitor, OlympiAD, LUCY

For citation: Zhukova L.G., Khatkova E.I., Ganshina I.P., Kolyadina I.V., Lubennikova E.V. Olaparib in the metastatic HER-negative breast cancer setting. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):22–30. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-22-30.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы – морфологически гетерогенное заболевание, объединенное одним органом происхождения. На основании гистологических и молекулярно-генетических признаков выделяют несколько видов опухолей, характеризующихся различными вариантами клинического течения и прогноза.

Наиболее агрессивное течение характерно для опухолей с тройным негативным (ТН) фенотипом. В структуре заболеваемости РМЖ на долю ТН-подтипа приходится около 10–15% случаев. Основную когорту больных этого подтипа составляют пациенты молодого возраста с опухолями высокой степени злокачественности и преимущественно висцеральным характером метастазирования. Ограниченность терапевтических опций, низкие показатели ОВ у больных ТН мРМЖ отражают необходимость в усовершенствовании подходов к лечению, выявлению драйверов опухолевого роста и метастазирования, созданию эффективных препаратов для лечения данной группы пациентов.

Наиболее распространенная группа РМЖ представлена новообразованиями с гормон-рецептор позитивным (ГР+) фенотипом: 60–80% случаев [1]. По сравнению с ТН РМЖ опухоли люминальной природы характеризуются значительно более благоприятным клиническим течением и прогнозом: медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 40 мес. против 20 мес. в подгруппе больных ТН РМЖ [2]. Значимо более высокие показатели ОВ при ГР+ РМЖ достигнуты благодаря успешному определению молекулярного драйвера онкогенеза – нарушения в продукции эстрогенов/прогестеронов, что позволяет эффективно применять различные варианты эндокринотерапии (ЭТ) в данном подтипе.

BRCA1/2-АССОЦИИРОВАННЫЙ РМЖ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ГРУППЫ РИСКА И РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ

Особую группу РМЖ составляют опухоли с наличием мутации в генах *BRCA1/2*. В интактном (немутантном) состоянии оба гена выступают в качестве супрессоров опухоли и обеспечивают целостность генома. Белковые продукты генов *BRCA1/2* репрессируют транскрипционную

функцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая, таким образом, избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстрогензависимых органов, в частности при половом созревании и беременности. Мутации в генах *BRCA1/2* (*BRCA1/2m*) приводят к повышению уровня хромосомной нестабильности в клетках, способствуя их опухолевой трансформации и в дальнейшем определяют худший прогноз заболевания [3]. Частота встречаемости *BRCA1/2m* для РМЖ относительно невысокая и составляет около 3%, увеличиваясь до 6% при ранней манифестации заболевания в возрасте до 40 лет, до 10% – в популяции евреев-ашкенази и может достигать 30% при наличии семейного анамнеза [4]. Несмотря на общую относительно невысокую распространенность, риск развития РМЖ драматически повышается у носителей *BRCA1/2m* и составляет 73% у женщин с положительным семейным анамнезом *BRCA1* РМЖ, 65% – у женщин с положительным семейным анамнезом *BRCA2* РМЖ и до 84% – у евреев-ашкенази, носителей полиморфизма с.68_69delAG *BRCA1*, независимо от семейного анамнеза [5].

Высокая патогенность нарушений *BRCA1/2* определяет строгую необходимость как можно более раннего выявления нарушений в группах риска. Группы высокого риска составляют [6]:

- женщины и мужчины с наличием семейного анамнеза онкологических заболеваний у родственников до третьей степени родства включительно,
- ранний возраст манифестации заболевания: РМЖ, диагностированный до 45 лет или второй РМЖ, диагностированный независимо от возраста,
- морфологический и гистологический подтип опухоли (при РМЖ наиболее часто *BRCA1/2m* встречаются в ТН-подтипе, билатеральность РМЖ),
- первично-множественные формы рака,
- этническая принадлежность (особенно в отношении евреев-ашкенази).

Спектр выявляемых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* достаточно широк и варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Распространенность наиболее характерных для российской популяции генетических вариантов [7] (включая с.185delAG, с.4153delA, с.5382insC, с.3819delGTAA, с.3875delGTCT, с.300T > G, с.2080delA (*BRCA1*) и с.6174delT (*BRCA2*)) среди всех вариантов *BRCA1* и *BRCA2* составляет не более 50%, в связи с чем

представляется оправданным в определенных ситуациях выполнять исследование полной кодирующей последовательности генов *BRCA1* и *BRCA2*.

Установлено, что при ТН-фенотипе опухоли *BRCAm* встречается примерно в 17% случаев [8, 9], в то время как при ГР+-подтипе – только в 6% [10]. С другой стороны, 60–80% опухолей у женщин – носительниц мутаций в гене *BRCA1* характеризуются тройным негативным фенотипом [11], в то время как у пациенток с герминальной мутацией в гене *BRCA2* преобладающим подтипом РМЖ является люминальный HER2-негативный [12, 13]. Практически 90% случаев наследственного РМЖ у мужчин ассоциировано с герминальными мутациями в гене *BRCA2* [14]. Наличие *BRCAm* определяет развитие рака молочной железы почти на 20 лет раньше в сравнении с общей популяцией больных РМЖ, достоверно ухудшает прогноз при РМЖ, в особенности это касается HER2-негативного мРМЖ. Медиана ОВ таких больных при мутации в гене *BRCA1* составляет 27,2 мес. (95% ДИ 18,7–75,3; $p < 0,001$), в гене *BRCA2* – 48,7 мес. (95% ДИ 28,9–84,5; $p = 0,08$), в то время как у больных без мутаций в генах *BRCA1/2* медиана ОВ составляет 76,2 мес. (95% ДИ 64,9–94,5) [15].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ BRCA1/2-АССОЦИИРОВАННОГО РМЖ

Первые изменения в подходах к лечению *BRCAm* РМЖ отразились на опухолях с ТН-фенотипом. В рандомизированном клиническом исследовании фазы III – TNT, направленном на оценку эффективности и безопасности применения карбоплатина у пациентов с *BRCA1/2m*-распространенным ТН РМЖ (*BRCA1/2m* рТНРМЖ) по сравнению с доцетакселом, было показано двукратное увеличение частоты объективного ответа (ЧОО) при применении карбоплатина в когорте *BRCA1/2m* ТН РМЖ по сравнению с доцетакселом (68 и 33% соответственно, $p = 0,01$) и достоверное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (6,8 и 4,4 мес. соответственно, $p = 0,002$) без влияния на общую выживаемость.

Для когорты больных без мутации *BRCA1/2* показатели непосредственной эффективности были выше в группе доцетаксела по сравнению с карбоплатином (ЧОО 35,6 и 25,6% соответственно, $p = 0,20$) [16].

На основании данных исследования препараты платины долгое время считались наиболее приемлемым вариантом лечения *BRCAm* ТН РМЖ, а различный ответ на терапию в зависимости от наличия мутации выделил *BRCA1/2m* РМЖ в особую группу.

В то же время для ТН РМЖ ни один режим, ни один химиопрепарат не показал достаточной эффективности и надежности, чтобы быть выделенным рекомендациями как предпочтительный.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ PARP

В здоровой клетке регулярно за счет различных процессов появляются одно- и двуцепочечные разрывы ДНК, за репарацию которых отвечают белки PARP и *BRCA1/2*

соответственно. При возникновении мутации в генах *BRCA1/2* происходит утрата способности белков *BRCA1/2* участвовать в репарации двуцепочечных разрывов цепей ДНК [17]. На фоне продолжения функционирования PARP происходит восстановление одноцепочечных разрывов ДНК, что способствует дальнейшему росту и делению опухолевых клеток. В условиях наличия мутации *BRCA1/2* блокирование PARP вызывает накопление нерепарируемых одноцепочечных разрывов ДНК, которые при прохождении вилки репликации становятся двуцепочечными. Клетка с утраченной возможностью восстановления разрывов ДНК погибает [18]. Таким образом, ингибирование функции PARP при наличии мутации в генах *BRCA1/2* представляет собой эффективную мишень для индукции программируемой гибели клеток.

Молекулярно-генетические доклинические данные были успешно подтверждены множеством рандомизированных клинических исследований по изучению различных ингибиторов PARP.

ОЛАПАРИБ ДЛЯ ТЕРАПИИ BRCA1/2-АССОЦИИРОВАННОГО РМЖ

Первым одобренным к применению в клинической практике препаратом данного класса стал олапариб. В декабре 2014 г. управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food Drug Administration) анонсировало ускоренную процедуру регистрации на основании результатов рандомизированного клинического исследования фазы II, целью которого было изучить эффективность и безопасность олапариба у пациентов с диагнозом «распространенный рак яичников с нарушениями функций работы генов *BRCA1/2*» после прогрессирования на платиносо-держажимых режимах химиотерапии [19]. Регистрация препарата состоялась совместно с регистрацией теста BRACAnalysis CDx, позволяющего выявить таргетируемые мутации в образцах крови. Дальнейшие клинические исследования расширили применение олапариба как в *BRCA1/2m*-раке яичников (в качестве первой линии распространенного заболевания и поддерживающей терапии у больных *BRCA1/2m*-раком яичников), так и в опухолях других локализаций с диагностированной мутацией гена *BRCA1/2m*: раке простаты и поджелудочной железы. Иницированное в 2014 г. исследование OlympiAD было призвано оценить эффективность и безопасность применения олапариба у пациенток с метастатическим HER2-отрицательным РМЖ.

OlympiAD – рандомизированное многоцентровое международное исследование III фазы по сравнительной оценке эффективности и безопасности монотерапии олапарибом и химиотерапии по выбору врача у больных HER2-негативным метастатическим раком молочной железы с герминальными мутациями в генах *BRCA1/2* [20]. В исследовании приняли участие 302 пациентки с метастатическим HER2-отрицательным РМЖ с подтвержденной в 297 случаях в центральной лаборатории герминальной мутацией в генах *BRCA1* или 2 (Myriad Genetics).

Все пациенты получали предшествующую химиотерапию в нео-/адьювантном режиме и/или не более двух режимов по поводу уже метастатической болезни. Пациенты, которые получали платиносодержащие препараты, могли быть включены в исследование при условии отсутствия признаков платинорезистентности. Треть пациентов ($n = 99$, 32,8%) получали исследуемую терапию в качестве первой линии лечения по поводу метастатической болезни. Рандомизация пациентов осуществлялась в соотношении 2:1 для получения олапариба (по 300 мг 2 р/день) или химиотерапии на выбор врача (ХВВ) при соблюдении стандартных режимов дозирования (капецитабин получили 45% больных, эрибулин – 37%, винорельбин – 18%). Первичной целью исследования была заявлена выживаемость без прогрессирования на основании оценки признаков прогрессирования по критериям RECIST 1.1 независимыми экспертами.

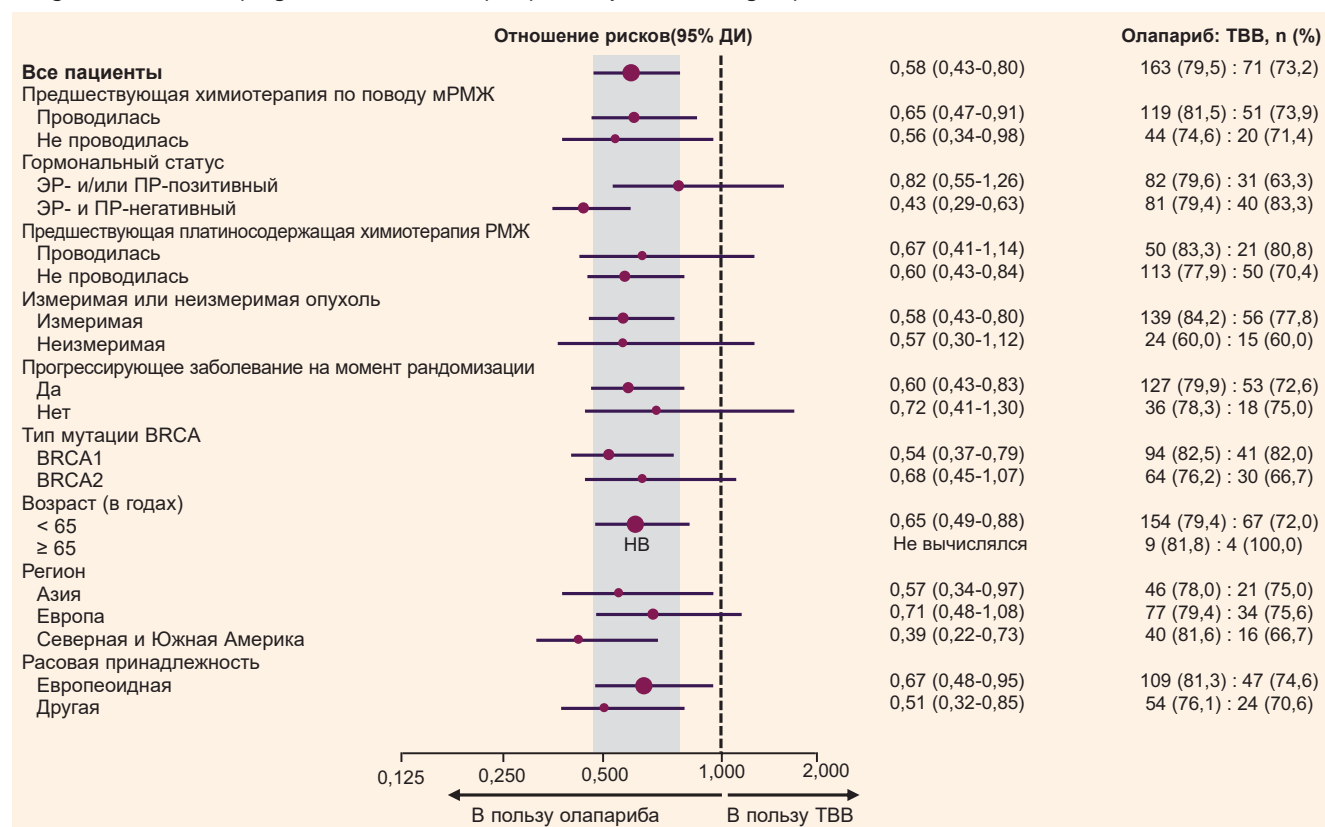
При анализе результатов исследования в первую очередь обращает на себя внимание высокая частота объективных ответов (ЧОО) в группе терапии олапарибом – 59,9%, в то время как при проведении стандартной химиотерапии – только 28,8%. Частота полных ответов составила 9% против 1,5% в группе с ХВВ. При этом медиана времени до реализации ответа была схожа в обеих группах; это наблюдение особенно актуально для группы симптомных пациентов или при быстрой прогрессии заболевания. Исследование достигло своей первичной цели: медиана выживаемости без

прогрессирования составила 7,0 мес. в группе терапии олапарибом против 4,2 мес. в группе химиотерапии ($OR = 0,58$, 95%ДИ 0,43–0,80; $p = 0,0009$).

Во всех проспективно заданных подгруппах лечение олапарибом было связано с меньшим риском прогрессирования или смерти по сравнению с ХВВ (рис. 1). Так, риск прогрессирования был ниже у пациентов, получавших олапариб, по сравнению с ХВВ независимо от подтипа опухоли [20] (как при ГР+, так и при ТН РМЖ), количества линий предшествующей химиотерапии по поводу мРМЖ [13], в т. ч. и платиносодержащей [20], у больных с герминальной мутацией как BRCA1, так и BRCA2 [21]. Увеличение ВБП при применении олапариба по сравнению с ХВВ отмечено и при метастазах в легкие/по плевре, и при метастазах в печени [22]. Важным клиническим наблюдением является эффективность олапариба, в т. ч. и при метастазах в ЦНС: медиана ВБП у 18 пациентов, получавших олапариб, составила 8,3 мес., в то время как у 8 из группы ХВВ – только 2,8 мес. [22].

В группе терапии олапарибом большинство нежелательных явлений (НЯ) не превышали 2-й степени токсичности; НЯ 3-й степени возникали значительно реже – 36,6% против 50,5% при ХВВ; 4-й и 5-й степени – в 3,4 и 13,2% соответственно. Применение олапариба характеризовалось прежде всего развитием анемии (40,0%), тошноты (58%) и рвоты (32,2%), характерных для всех PARP-ингибиторов. Редукция дозы олапариба вследствие токсичности потребовалась в 25,4% случаев, и лишь в

● **Рисунок 1.** Рисунок прогрессирования или смерти в проспективно заданных подгруппах
● **Figure 1.** The risk of progression or death in prospectively defined subgroups



4,9% нежелательные явления привели к отмене терапии. При этом самой частой причиной редукции дозы олапариба стала анемия (в 13,7%). В группе ХВВ редукция дозы потребовалась в 30,8% случаев и чаще всего была обусловлена развитием ладонно-подошвенного синдрома (7,7%). Терапия в группе ХВВ из-за нежелательных явлений была прекращена у 7,7% больных [20].

Несмотря на отмеченные НЯ, высокая частота быстрых и длительных объективных ответов позволила достоверно улучшать общее состояние здоровья/качества жизни при терапии олапарибом, в то время как эти показатели в группе ХВВ снижались. Более того, анализ опросников EORTC QLQ-C30 показал, что олапариб обеспечивает клинически значимое уменьшение симптомов как общей слабости, так и боли по сравнению с ХВВ [23].

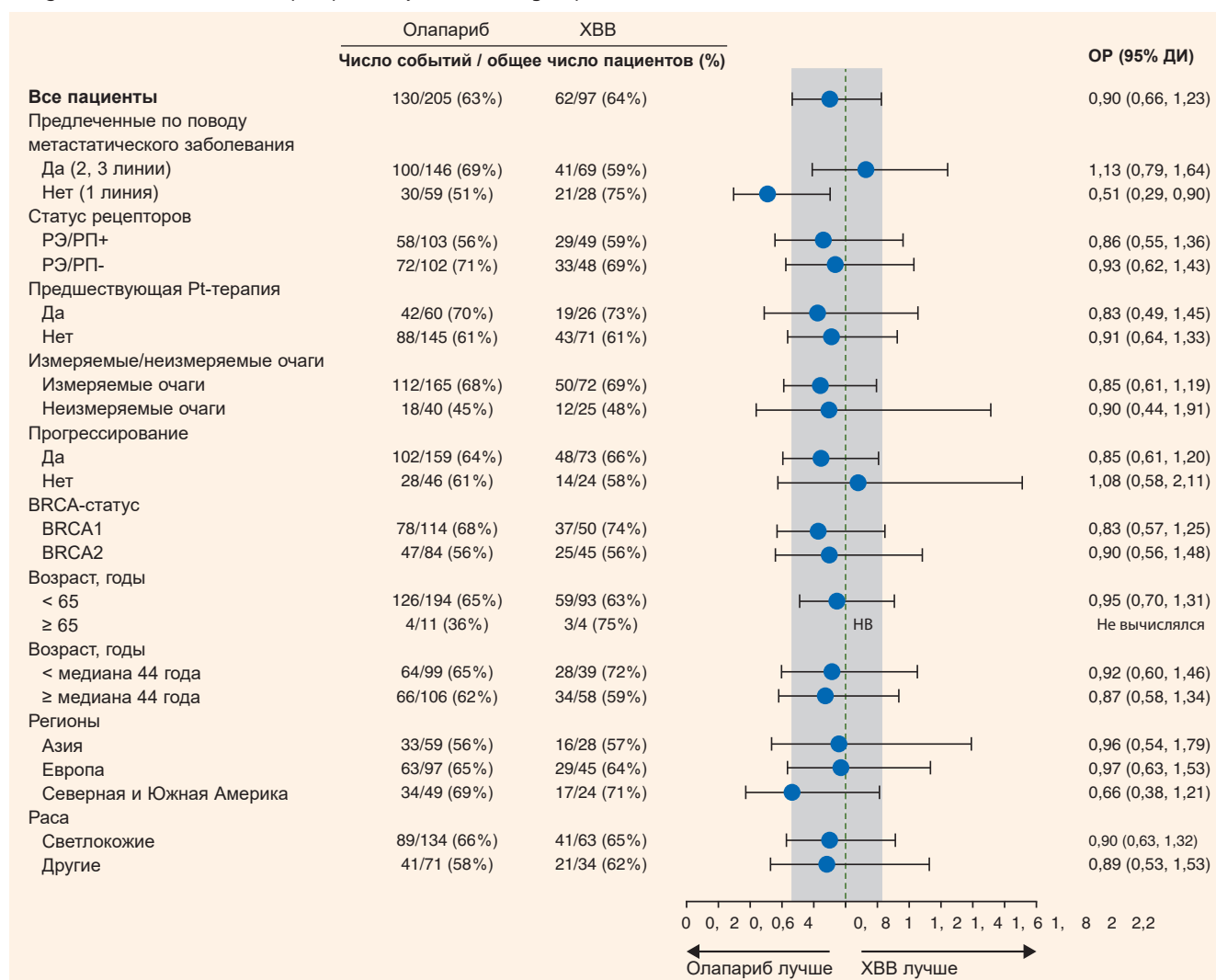
Особенного внимания заслуживает обновленный анализ данных исследования OlympiAD [24]. Наиболее зрелые данные (при достижении 192 событий) и детальный подгрупповой анализ подтвердили преимущество олапариба перед химиотерапией в некоторых клинических ситуациях (рис. 2). Медиана ОВ составила 19,3 мес.

($OR = 0,90$, 95% ДИ 0,66–1,23; $p = 0,513$) в группе с олапарибом и 17,1 мес. в группе с химиотерапией. Определенный выигрыш ОВ прослеживался во всех выделенных в исследовании подгруппах, однако наилучшие результаты наблюдались у пациентов, получивших олапариб в качестве первой линии терапии мРМЖ: медиана ОВ в этой подгруппе составила 22,6 мес. против 14,7 мес. ($OR = 0,51$, 95% ДИ 0,29–0,90; $p = 0,02$) в группе с ХВВ (рис. 3) и 18,8 мес. ($OR = 1,13$, 95% ДИ 0,79–1,64; $p = NS$) в группе предлеченных пациентов (рис. 4).

При анализе зависимости ОВ от фенотипа РМЖ был показан достоверный выигрыш в группе больных, чьи опухоли экспрессировали рецепторы эстрогена (РЭ) и/или прогестерона (РП). Медиана ОВ в этой группе составила 21,8 мес. против 17,4 мес. ($OR = 0,86$, 95% ДИ 0,55–1,36; $p = NS$) в группе опухолей с ТН-фенотипов (рис. 5, 6). ГР+ РМЖ составляет большую часть всех злокачественных опухолей МЖ, применение олапариба позволяет достигнуть выигрыша почти в 5 мес. по сравнению с ХВВ.

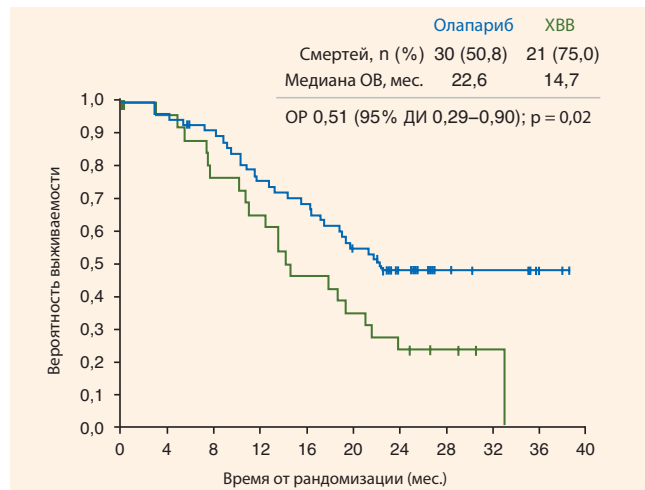
В подгрупповом анализе был также показан выигрыш при применении олапариба у больных, ранее получавших

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость в проспективно заданных подгруппах
● **Figure 2.** Overall survival in prospectively defined subgroups



● **Рисунок 3.** Больные, не получавшие химиотерапию по поводу мРМЖ

● **Figure 3.** Patients who did not receive chemotherapy for mBC



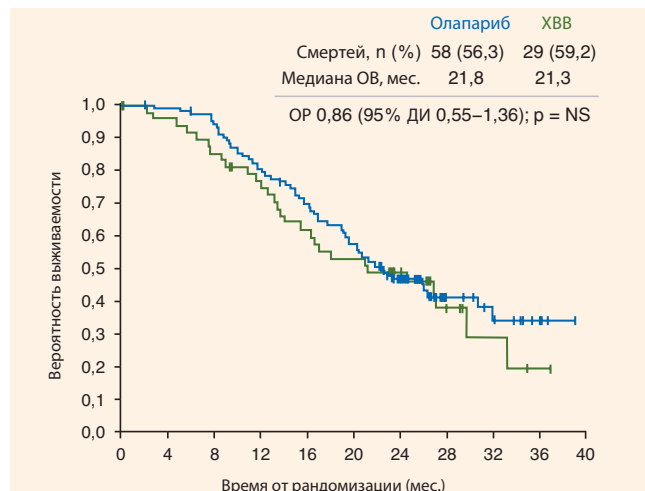
терапию препаратами платины. Медиана ОВ в этой подгруппе составила 20,3 мес. (ОР = 0,91, 95% ДИ 0,64–1,33; p = NS) в группе предлеченных пациентов, что на 3 мес. больше, чем среди пациентов, не получавших терапию препаратами платины (рис. 7, 8).

При повторной оценке профиля токсичности дополнительных сигналов о безопасности, а также данных о накопительном характере токсичности получено не было. Прекращение использования олапариба в связи с развитием НЯ потребовалось менее чем в 5% случаев.

Поддержать полученные в исследовании OlympiAD результаты применения олапариба призвано исследование IIIb-фазы LUCY, критерии включения в которое позволяют оценить эффективность препарата в условиях, более соответствующих реальной клинической практике [25]. Исходные характеристики пациентов были схожи с таковыми в исследовании OlympiAD: медиана возраста составила 45 лет, у большинства включенных (73,4%) было

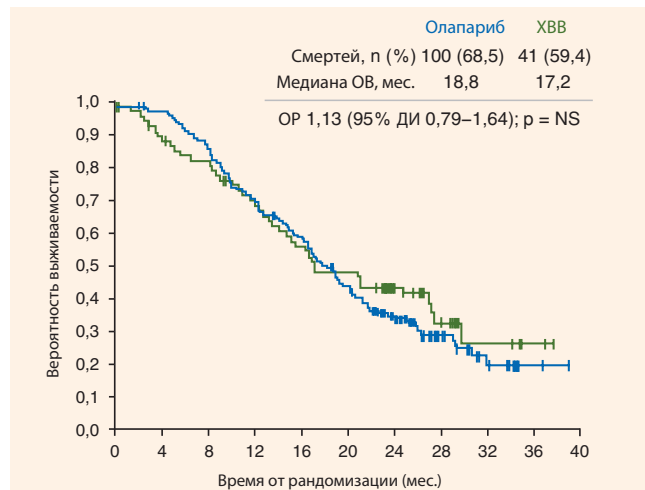
● **Рисунок 5.** Больные мРМЖ, имеющие ГР+ РМЖ

● **Figure 5.** mBC patients with HR+ BC



● **Рисунок 4.** Больные, получавшие химиотерапию по поводу мРМЖ

● **Figure 4.** Patients receiving chemotherapy for mBC



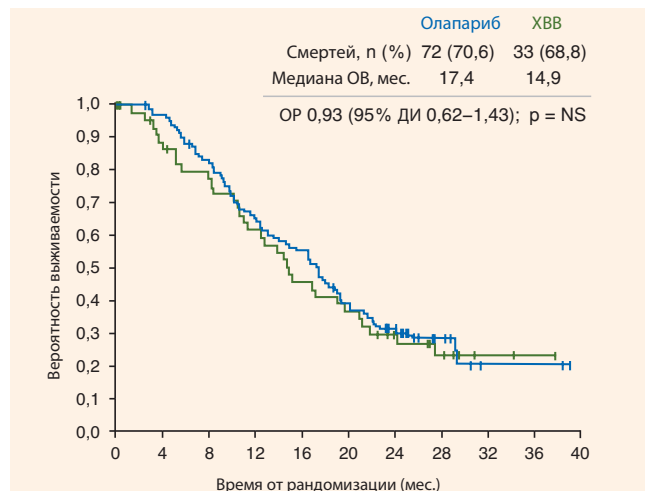
хорошее общее состояние. В отличие от регистрационного исследования в этом уже примерно половина (54,4%) больных получила олапариб в первой линии терапии метастатического РМЖ.

Результаты LUCY соответствовали таковым в исследовании OlympiAD и в численном отношении превосходили их. Так, медиана времени до прогрессирования составила 8,1 мес. Подгрупповой анализ показал преимущество при применении олапариба для ГР+ РМЖ: медиана ВБП составила 8,3 мес. (95% ДИ 7,6–9,8) против 6,8 мес. в группе опухолей с ТН-подтипом. При анализе основных подгрупп (пациенток с ГР+ и ТН опухолями, предлеченных/не получавших химиотерапию по поводу метастатического заболевания, получавших/не получавших препараты платины ранее) также были получены данные, подтверждающие результаты исследования OlympiAD.

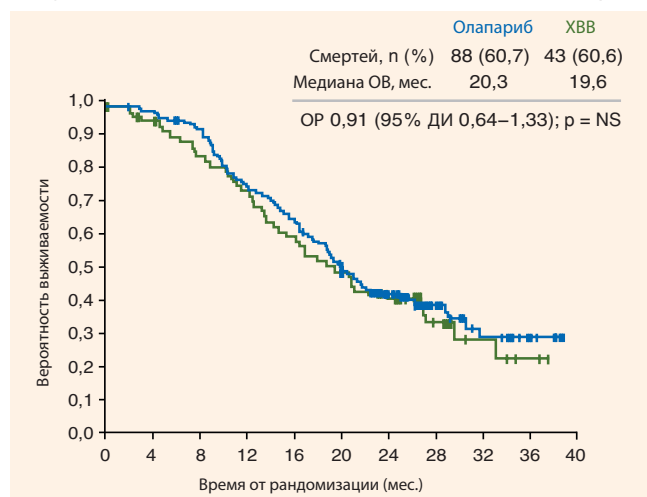
Так, спустя 10 лет после своего первого клинического испытания олапариб продолжает менять подходы к

● **Рисунок 6.** Больные ТН мРМЖ

● **Figure 6.** Patients with TN mBC



- **Рисунок 7.** Без предшествующей терапии препаратами платины
 ● **Figure 7.** Without previous treatment with platinum drugs

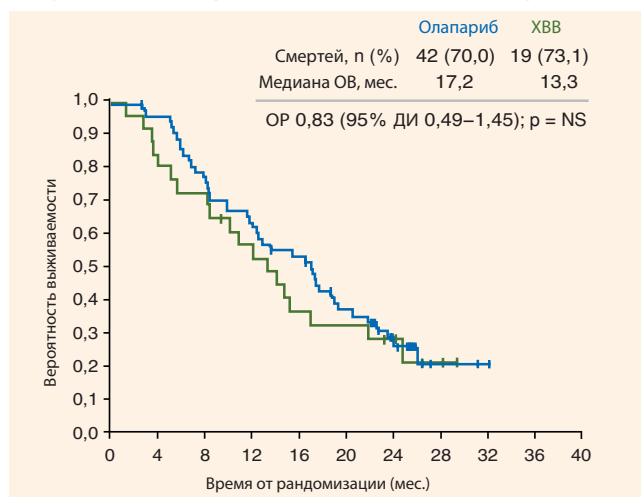


терапии злокачественных заболеваний. Его использование ознаменовало эру достижения синтетической летальности при проведении противоопухолевой терапии. Сегодня в распоряжении клинических онкологов есть целый спектр PARP-ингибиторов. Показания к их применению расширяются с каждым новым клиническим исследованием, что позволяет выбирать среди общей популяции пациентов и нозологий «таргетные» группы, способные выиграть от назначения препарата. В конце ноября 2019 г. на основании данных исследований OlympiAD и LUCY олапариб получил регистрацию и в РФ и стал доступен для пациенток с HER2-отрицательным мПМЖ с герминальной мутацией в генах BRCA1, 2, ранее получавших неоадьювантную или адьювантную химиотерапию либо химиотерапию по поводу метастатического заболевания.

По данным обоих исследований, а также при подгрупповом анализе было показано, что наибольший выигрыш может быть получен при использовании препарата в первой линии. Также значительное преимущество при использовании олапариба перед химиотерапией показано в группах с ГР+-метастатическими опухолями МЖ. Эти данные особенно значимы с учетом большой распространенности (60–80%) ГР+-опухолей в структуре заболеваемости РМЖ. Немаловажен выигрыш от использования олапариба при предшествующей терапии препаратами платины, учитывая то, что эту группу в основном составляют опухоли с ТН-фенотипом, опции лечения которых лимитированы использованием цитостатиков.

Применение олапариба позволяет достигнуть не только длительного, но и быстрого и выраженного результата с высокой ЧОО и возможностью достигнуть ПО, что особенно важно для быстро прогрессирующих пациентов. Преимущество олапариба перед химиотерапией также выражается и в значительно более низком и управляемом профиле токсичности, что наряду с высокой эффективностью позволяет улучшить состояние здоровья пациентов и качество их жизни.

- **Рисунок 8.** Предшествующая терапия препаратами платины
 ● **Figure 8.** Preceding treatment with platinum drugs



ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ BRCAm РМЖ

Высокая патогенность мутаций *BRCA* и их неблагоприятная прогностическая роль в исходно агрессивном подтипе РМЖ, ограниченность терапевтических опций ТН РМЖ отражают растущую потребность в определении новых и усовершенствовании текущих подходов терапии *BRCAm* ТН РМЖ.

В последние годы стандарты лечения РМЖ с ТН-фенотипом претерпевают существенные изменения за счет уже внедрившихся в клиническую практику успехов комбинированной иммунохимиотерапии для лечения пациентов с PD-L1+ ТН РМЖ и успехов таргетной терапии *BRCAm* ТН РМЖ.

Основываясь на результатах регистрационного клинического исследования ImPassion 130, высокая эффективность иммунотерапии ингибитором PDL-1, атезолизумабом в сочетании с наб-паклитакселом была доказана только для первой линии лечения PD-L1+ ТН РМЖ: снижение риска смерти составило 39% (95% ДИ: 0,54, 0,93) на фоне увеличения общей выживаемости на 7 мес. в группе комбинации иммунохимиотерапии по сравнению с терапией наб-паклитакселом (медиана ОВ 25 мес. и 18 мес. соответственно) [26].

Олапариб, индуцируя повреждение ДНК, усиливает геномную нестабильность в *BRCA*-ассоциированных опухолях, что потенциально может усиливать иммуногенность. Доклинические данные показали, что ингибирование PARP повышает уровень экспрессии PDL-1 и стимулирует противоопухолевый ответ по интерферон-зависимому механизму у мышей с *BRCAm* [27].

Принимая во внимание иммуногенность ТН-фенотипа РМЖ с доказанной эффективностью иммунотерапии, можно предположить, что текущие клинические исследования комбинации олапариба и ингибиторов PD(L)-1 (атезолизумаб, дурвалумаб и тремелилумаб) откроют нам новые горизонты лечения больных этой сложной группы.

В 2017 г. на Международном ежегодном конгрессе по диагностике и лечению РМЖ в Сан-Антонио были пред-

ставлены первые результаты исследования фазы I/II MEDIOLA, в котором изучалась комбинация олапариба в сочетании с дурвалумабом у пациентов с *BRCa* HER2-мРМЖ после предшествующих двух линий лечения. Первичная конечная точка исследования, уровень контроля заболевания на срок 12 нед. составил 80%, а уровень объективного ответа – 63,3%. Стабилизация заболевания более 11 нед. была зарегистрирована у 17% пациентов [27]. Медиана ВБП у больных ТН РМЖ составила 4,9 мес. (95% ДИ, 2,6–13,8), а медиана ОВ – 20,5 мес. (95% ДИ, 12,3 – не достигнута). Для *BRCa* HR+ РМЖ мВБП составила 9,9 мес. (95% ДИ, 6,2–21,5), а медиана ОВ – 22,4 мес. (95% ДИ, 14,4–25,5). Таким образом, комбинация олапариба и дурвалумаба показала многообещающую противоопухолевую эффективность в когорте предлеченных больных с *BRCa* ТНРМЖ.

Проводимые на сегодняшний день клинические исследования более поздних фаз различных ингибиторов PD(L)-1 и ингибиторов PARP дают нам возможность с оптимизмом смотреть в будущее и с нетерпением ожидать результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РМЖ – гетерогенное заболевание по своим морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам, определяющим различные подходы к лечению. Особенности течения *BRCa* РМЖ, ответ на стандартные варианты системной терапии позволили условно выделить его в отдельный подтип. Эффективность и безопасность применения PARP-ингибитора олапариба по срав-

нению с химиотерапией была впервые доказана для HER2-отрицательного *BRCa* мРМЖ в исследовании III фазы OlympiAD и в приближенном к реальной клинической практике исследовании IIIb-фазы LUCY. По данным обоих исследований было показано, что наибольший выигрыш может быть получен при использовании препарата в первой линии. Немаловажен выигрыш от использования олапариба и при предшествующей терапии препаратами платины, учитывая то, что эту группу в основном составляют опухоли с ТН-фенотипом, опции лечения которых лимитированы использованием цитостатиков.

Применение олапариба позволяет добиться быстрого и выраженного результата с высокой ЧОО и возможностью достигнуть ПО, что особенно важно при быстропрогрессирующем течении болезни. Преимущество олапариба перед химиотерапией также выражается и в значительно более низком и управляемом профиле токсичности, что наряду с высокой эффективностью позволяет улучшить состояние здоровья пациентов и качество их жизни. На основании данных исследования OlympiAD препарат был зарегистрирован в РФ и стал доступен для больных данным подтипом РМЖ.

Стремительно развивающиеся методы молекулярно-генетического анализа, расширяющиеся возможности фармакологической отрасли позволяют уже сейчас существенно менять подходы к терапии HER2-негативного *BRCA1/2* мРМЖ и с надеждой смотреть в будущее.

Поступила / Received 23.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 09.11.2020
Принята в печать / Accepted 16.11.2020

Список литературы / References

1. Fallahpour S., Navaneelan T., De P., Borgo A. Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data. *CMAJ Open*. 2017;5(3):E734–E739. doi: 10.9778/cmajo.20170030.
2. Dent R., Trudeau M., Pritchard K.I., Hanna W.M., Kahn H.K., Sawka C.A. et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15):4429–4434. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
3. Jiang Y.Z., Ma D., Suo C., Shi J., Xue M., Hu X. et al. Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell*. 2019;35(3):428–440.e5. doi: 10.1016/j.ccell.2019.02.001.
4. Lippi G., Mattiuzzi C., Montagnana M. BRCA population screening for predicting breast cancer: for or against? *Ann Transl Med*. 2017;5(13):275. doi: 10.21037/atm.2017.06.71.
5. 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 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
6. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30.
7. Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С., Мещеряков А.А., Жордания К.И., Грицай А.Н. и др. Высокая частота мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *BLM* у больных раком яичников в российской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2014;(4):51–56. doi: 10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56.
8. Bateneva Y.I., Filippova M.G., Tyulyandina A.S., Meshcheryakov A.A., Zhordania K.I., Gritsai A.N. et al. High rate of mutations in the *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, and *BLM* genes in Russian ovarian cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2014;(4):51–56. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2014-0-4-51-56.
9. Fostira F., Tsilaidou M., Papadimitriou C., Pertesi M., Timotheadou E., Stavropoulou A.V. et al. Relevance of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer: Implications for genetic screening selection criteria: A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(1):353–362. doi: 10.1007/s10549-012-2021-9.
10. Muendlein A., Rohde B.H., Gasser K., Haid A., Rauch S., Kinz E. et al. Evaluation of BRCA1/2 mutational status among German and Austrian women with triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(11):2005–2012. doi: 10.1007/s00432-015-1986-2.
11. Winter C., Nilsson M.P., Olsson E., George A.M., Chen Y., Kvist A. et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1532–1538. doi: 10.1093/annonc/mdw209.
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 Oncol*. 2015;33(4):304–311. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414.
13. Atchley D.P., Albarracín C.T., Lopez A., Valero V., Amos C.I., Gonzalez-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.
14. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H. et al. Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. 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 Biomarkers Prev*. 2012;21(1):134–147. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
15. Silvestri V., Barrowdale D., Mulligan A.M., Neuhausen S.L., Fox S., Karlan B.Y. et al. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):15. doi: 10.1186/s13058-016-0671-y.
16. Song Y., Barry W.T., Seah D.S., Tung N.M., Garber J.E., Lin N.U. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer*. 2020;126(2):271–280. doi: 10.1002/cncr.32540.

16. Tutt A., Ellis P., Kilburn L., Gilett C., Pinder S., Abraham J. et al. Abstract S3-01: the TNT trial: a randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res.* 2015;75(9 Suppl.):S3-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS14-S3-01.
17. Schlacher K., Christ N., Siaud N., Egashira A., Wu H., Jasin M. Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell.* 2011;145(4):529–542. doi: 10.1016/j.cell.2011.03.041.
18. Hartwell L.H., Szankasi P., Roberts C.J., Murray A.W., Friend S.H. Integrating genetic approaches into the discovery of anticancer drugs. *Science.* 1997;278(5340):1064–1068. doi: 10.1126/science.278.5340.1064.
19. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmana J. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):244–250. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2728.
20. Robson M., Im S.A., Senkus E., Domchek S.M., Masuda N., Delaloge S. 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.
21. Senkus-Konefka E., Domchek S.M., Im S.A., Xu B., Armstrong A.C., Masuda N. et al. Subgroup analysis of olaparib monotherapy versus chemotherapy by hormone receptor and BRCA mutation status in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation: OlympiAD. *Eur J Cancer.* 2018;92(3 Suppl.):S19–S20. doi: 10.1016/S0959-8049(18)30285-5.
22. Tung N.M., Im S.A., Senkus-Konefka E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer (OlympiAD): Efficacy in patients with visceral metastases. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):1052–1052. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1052.
23. Robson M., Ruddy K.J., Im S.A., Senkus-Konefka E., Xu B., Domchek S.M. et al. 4542 – OlympiAD: Health-related quality of life (HRQoL) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm) receiving olaparib monotherapy vs standard single-agent chemotherapy treatment of physician's choice (TPC). *Ann Oncol.* 2017;28(5 Suppl.):v74–v108. doi: 10.1093/annonc/mdx365.
24. Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.A., Senkus E., Xu B. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558–566. doi: 10.1093/annonc/mdz012.
25. Gelmon K.A., Walker G.P., Fisher G.V., McCutcheon S.C. LUCY: A phase IIIb, real-world study of olaparib in HER2-negative metastatic breast cancer patients with a BRCA mutation. *Ann Oncol.* 2018;29(8 Suppl.):VIII120. doi: 10.1093/annonc/mdy272.355.
26. Schmid P., Rugo H.S., Adams S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44–59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8.
27. Domchek S.M., Postel-Vinay S., Im S.A., Park Y.H., Delord J.P., Italiano A. et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1155–1164. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30324-7.

Информация об авторах:

Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по онкологии, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: lzhukova@mknc.ru

Хатькова Евгения Игоревна, аспирант по специальности «онкология», врач-онколог отдела организации клинических исследований, Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: e.khatkova@mknc.ru

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: irinakolyadina@yandex.com

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: lubennikova@yandex.ru

Information about the authors:

Lyudmila G. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director of Oncology, Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Moscow, Shosse Entuziastov, 111123, Russia; e-mail: lzhukova@mknc.ru

Evgenia I. Khatkova, oncologist, Department of Clinical Trials Organization, Loginov Moscow Clinical Research Center; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: e.khatkova@mknc.ru

Inna P. Ganshina, leading researcher of Oncology Department №3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Irina V. Kolyadina, Dr. of Sci. (Med.), leading researcher, Professor of Oncology and Palliative Care Faculty, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: irinakolyadina@yandex.com

Elena V. Lubennikova, senior researcher of Oncology Department №3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: lubennikova@yandex.ru

Эффективность и переносимость абемациклиба у пожилых больных

Е.И. Коваленко^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4763-7992, e-mail: eikovalenko@mail.ru

М.В. Хорошилов¹, ORCID: 0000-0002-3770-5173, e-mail: fair815@mail.ru

Е.В. Артамонова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovae@mail.ru

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

Резюме

Пожилые онкологические пациенты представляют собой гетерогенную популяцию не только по хронологическому возрасту, но и по функциональному статусу, сопутствующим заболеваниям и терапии, гериатрическим синдромам и, как следствие, по переносимости онкологического лечения. Выбор лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ) у этой категории пациентов зачастую является сложной задачей для онкологов. Появление нового класса препаратов – ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) – изменило парадигму лечения пациентов с люминальным HER2-негативным мРМЖ (ЭР+ HER2- мРМЖ), однако данные по эффективности и переносимости этих препаратов у пожилых больных ограничены. Как показали объединенные подгрупповые анализы исследований с CDK4/6, пожилые пациентки с ЭР+ HER2- мРМЖ имеют несомненный выигрыш в ВБП от добавления таргетных препаратов к гормонотерапии. Нежелательные явления наблюдаются чаще на комбинированной терапии с увеличением возраста, что требует модификации доз и соответствующей терапии. В этом плане весьма привлекателен препарат абемациклиб, характеризующийся более низкой по сравнению с другими CDK4/6-ингибиторами частотой нейтропении, но более высокой диареей, которая может контролироваться приемом соответствующих препаратов и не является поводом для полной отмены лечения. Безусловно, при принятии решения о назначении любой терапии пожилым онкологическим пациентам необходим их тщательный отбор. Только комплексный мультидисциплинарный подход позволит максимально индивидуализировать лечение этой непростой категории пациентов и минимизировать вероятность получения ими избыточного или недостаточного онкологического лечения.

Ключевые слова: метастатический рак, молочная железа, пожилые пациенты, CDK4/6-ингибиторы, абемациклиб, переносимость

Для цитирования: Коваленко Е.И., Хорошилов М.В., Артамонова Е.В. Эффективность и переносимость абемациклиба у пожилых больных. *Медицинский совет*. 2020;(20):32–38. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-32-38.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency and tolerability of abemaciclib in elderly patients

Elena I. Kovalenko^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4763-7992, e-mail: eikovalenko@mail.ru

Maxim V. Khoroshilov¹, ORCID: 0000-0002-3770-5173, e-mail: fair815@mail.ru

Elena V. Artamonova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovae@mail.ru

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

Abstract

Elderly cancer patients represent a very heterogeneous population not only in chronological age, but also in functional status, concomitant diseases and therapy, geriatric syndromes, and, as a consequence, in the tolerability of cancer treatment. The choice of treatment for metastatic breast cancer (mBC) in this category of patients is often a difficult task for oncologists. The emergence of a new class of drugs, inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 (CDK4/6), has changed the paradigm of treatment of patients with luminal HER2 negative mBC (ER + HER2- mBC); however, data on the efficacy and tolerability of these drugs in elderly patients are limited. Pooled subgroup analyzes of studies with CDK4/6 have shown that elderly patients with ER + HER2- breast cancer have a clear PFS benefit from the addition of targeted drugs to hormonal therapy. Adverse events are observed more often in combination therapy with increasing age, which requires dose modification and appropriate therapy. In this regard, the drug abemaciclib is very attractive, which is characterized by a lower frequency of neutropenia compared to other CDK4/6 inhibitors, but a higher incidence of diarrhea, which can be controlled by taking appropriate drugs and is not a reason for treatment discontinuation. Careful selection of patients is necessary when deciding on the appointment of any therapy to geriatric cancer patients. Only a comprehensive multidisciplinary approach will make it possible to maximally individualize the approach to the treatment of this difficult category of patients and minimize the likelihood that they will receive excessive or insufficient oncological treatment.

Keywords: metastatic cancer, mammary gland, elderly patients, CDK4/6 inhibitors, abemaciclib, tolerance

For citation: Kovalenko E.I., Khoroshilov M.V., Artamonova E.V. Efficiency and tolerability of abemaciclib in elderly patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):32–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-32-38.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы число пожилых онкологических больных неуклонно растет из-за увеличения продолжительности жизни, расширения возможностей ранней диагностики, что представляет серьезную проблему для здравоохранения во всем мире [1]. Старение связано с увеличением числа сопутствующих заболеваний, полипрагмазией, гериатрическими синдромами, потерей устойчивости к стрессовым факторам, что в результате приводит к худшей переносимости онкологического лечения. Большое разнообразие характеристик в этой популяции вместе с отсутствием данных о наиболее подходящем терапевтическом подходе зачастую затрудняют принятие решения о лечении этих пациентов.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин и чаще всего диагностируется в возрасте 55–64 лет. В США средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года, при этом на долю впервые диагностированных пациентов старше 65 лет приходится 44,5%, старше 75 лет – 19%¹. Несмотря на то что в некоторых исследованиях показано, что с возрастом удельный вес смертности от онкологических заболеваний снижается [2, 3], среди пациентов 65–74 лет отмечается наибольшая частота смертей от РМЖ – 23,8%². Кроме того, по данным некоторых авторов, наблюдаемое в последние годы увеличение выживаемости за счет успехов диагностики и лечения РМЖ в меньшей степени касается пожилых пациенток, тем более молодых [4]. Ретроспективный анализ, проведенный в исследовании TEAM (Tamoxifen Exemestane Aduvant Multinational), включавшем 9766 женщин в постменопаузе с гормоноположительным РМЖ, показал, что смертность от рака молочной железы увеличивается с возрастом, независимо от более высокого риска смерти от других причин, характеристик опухоли и вида лечения [3]. По всей видимости, объяснить этот факт можно тем, что пациенты старшего возраста, включенные в это исследование, получали недостаточное лечение, как локальное, так и системное. Недостаточное лечение – это широко распространенное явление у пожилых пациенток с РМЖ, которое, безусловно, влияет на исход болезни [3, 5, 6]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что у пожилых женщин с РМЖ меньше шансов получить стандартное лечение, а увеличение возраста на момент постановки диагноза является фактором риска отклонения от международных рекомендаций по лечению [7, 8]. Пациенткам старшей возрастной категории реже выполняется хирургическое лечение [9], проводится послеоперационная лучевая терапия [3], не говоря уже о химиотерапии, которая если и проводится, то в редуцированных дозах [3, 5, 10]. Основными причинами такой практики являются ограниченная продолжительность жизни пожилых женщин, сопутствующие заболевания, повышенная частота побочных эффектов лече-

ния, а также сниженная приверженность лечению. Кроме того, среди онкологов распространено мнение, что РМЖ у пациенток старшей возрастной группы имеет менее агрессивное течение и относительно благоприятный прогноз [11]. Еще одна особенность, связанная с формированием подходов к лечению этой категории пациентов, заключается в том, что она недопредставлена в клинических исследованиях в связи с наличием ограничений по возрасту, сопутствующих заболеваний, а также нежеланием самих врачей включать возрастных больных [12, 13]. Удельный вес пожилых пациентов, включенных в регистрационные испытания Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США с 2005 по 2015 г., по-прежнему остается низким (65–74 года – 17%; 75–79 лет – 3%; 80+ лет – 1%) [14]. Кроме того, пациенты старшего возраста, участвующие в клинических испытаниях, могут находиться в лучшей физической форме, и не обязательно представлять пожилое население в целом. Эти расхождения между пациентами, наблюдаемыми в реальности, и участниками испытаний, безусловно, влияют на применимость терапевтических рекомендаций в ежедневной клинической практике. Безусловно, пациенты пожилого возраста составляют крайне гетерогенную группу из-за различий в сопутствующих заболеваниях, функциональных возможностях и социальной поддержке. Большинство исследователей сходятся во мнении, что хронологический возраст *per se* не должен быть определяющим в выборе тактики лечения [15, 16]. Все пациенты должны проходить углубленное обследование, включая изучение функционального статуса, сопутствующих заболеваний, а также комплексную гериатрическую экспертизу, позволяющую оценить не только функциональную, но и психокогнитивную сферу, социально-экономические аспекты, питание, наличие полипрагмазии, сопутствующих заболеваний, слабости/хрупкости и гериатрических синдромов [17]. Только комплексный мультидисциплинарный подход позволит максимально индивидуализировать лечение этой непростой категории пациентов и минимизировать вероятность получения ими избыточного или недостаточного онкологического лечения.

Примерно в 80% случаев РМЖ является гормонозависимым (ЭР+), а в 20% – HER2-позитивным [18]. Смена фаз клеточного цикла (а также транскрипция и процессинг мРНК) регулируется циклин-зависимыми киназами (CDK) – большой группой белков семейства серин-треониновых киназ, которые действуют совместно с белками-партнерами (циклинами). Результатом их гиперэкспрессии является эндокринонезависимая активация клеточного цикла и пролиферация клеток [19–21], и это открытие было удостоено в 2001 г. Нобелевской премии в области медицины [22]. При ЭР+ РМЖ потеря контроля над CDK4/6 оказалась важнейшим механизмом эстрогеннезависимой активации нижележащих сигнальных путей, а совместная блокада рецепторов эстрогенов и CDK4/6 продемонстрировала синергизм на этапе экспериментальных исследований [23, 24], а затем и в клинике. Появление нового класса препаратов – ингибиторов

¹ The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER 21 2013–2017, All Races, Females. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.

² Ibid.

циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) – изменило парадигму лечения пациентов с люминальным HER2-негативным метастатическим РМЖ (ЭР+ HER2- мРМЖ). За последние 2 года ингибиторы CDK4/6 в сочетании с гормонотерапией (ГТ) полностью утвердились в качестве стандарта лечения ЭР+ HER2- мРМЖ, т. к. они продемонстрировали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) как в первой, так и во второй линии терапии [25–34], общей выживаемости (ОВ) в нескольких исследованиях [25–30] и удовлетворительный профиль токсичности. Согласно рекомендациям эти препараты можно комбинировать с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом, они эффективны при de novo или рецидивирующем мРМЖ, в первой или второй линии, в случаях первичной или вторичной резистентности, у женщин в постменопаузе и пременопаузе (в комбинации с овариальной супрессией) и у мужчин (желательно с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона) [35]. В настоящее время для клинического применения в комбинации с ГТ рекомендованы три ингибитора CDK4/6: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. Кроме того, абемациклиб может назначаться в монорежиме у интенсивно предлеченных пациенток.

CDK4/6-ИНГИБИТОРЫ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ РМЖ

Клеточный цикл представляет собой ключевую точку воздействия как для рака, так и для старения, т. к. нормальное старение, оказывающее различное влияние на компоненты клеточного цикла, может взаимодействовать с препаратами, нацеленными на него, и тем самым менять их эффективность. С другой стороны, ингибирование CDK4/6 приводит к т. н. «стареющему» клеточному фенотипу, который в отличие от фенотипа, вызванного старением, может быть обратимым после прекращения приема лекарств [36]. В свете этого крайне актуальным представляется вопрос эффективности и переносимости CDK4/6-ингибиторов у пожилых больных. Хорошо известно, что процесс старения связан со снижением физиологических резервов множества систем, на которые также могут влиять сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия и основной онкологический процесс. Данные по оценке фармакокинетики ингибиторов CDK4/6 у пожилых людей в настоящее время отсутствуют. Особое значение имеет тот факт, что снижение резерва костного мозга, наблюдаемое у пожилых пациентов, может повышать риск миелосупрессии, что является частым побочным эффектом этого класса препаратов. Метаболизм в печени также снижается с возрастом, что может привести к более замедленному выведению препаратов и, как следствие, к побочным эффектам. Постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока может потенциально усилить тяжесть обезвоживания у пожилых пациентов, страдающих диареей или тошнотой в результате лечения. Необходимо учитывать удлинение скорректированного интервала QT (QTc), присущее старению, поскольку это может увеличить риск сердечных нежелательных явлений

у пожилых пациентов, получающих рибоциклиб. Ключевым моментом перед началом применения ингибиторов CDK4/6 является необходимость оценки лекарственных взаимодействий. Это особенно важно для пожилых пациентов, которые с большей вероятностью будут принимать сопутствующую терапию. Следует соблюдать особую осторожность, когда препараты, влияющие на функцию CYP3A4, используются одновременно с ингибиторами CDK4/6, и избегать одновременного применения сильных ингибиторов CYP3A4 и CDK4/6 или, если это неизбежно, снижать дозу последних [37].

С целью оценки эффективности и безопасности применения CDK4/6-ингибиторов в сочетании с ИА в 1-й линии терапии у пациенток старшей возрастной категории FDA был проведен объединенный анализ данных трех рандомизированных исследований (MONARCH-3, PALOMA-2, MONALEESA-2, n = 1827) [38]. Доля пациенток 75 лет и старше составила 10,8% (от 10,1 до 12,6% в разных исследованиях). В целом объединенный анализ продемонстрировал увеличение медианы ВБП при добавлении ингибитора CDK4/6 к ИА с 14,8 до 27,7 мес. (ОР 0,55; 95% ДИ 0,48–0,63). Для пациенток в возрасте 75 лет и старше (n = 198), которые получали комбинацию ингибитора CDK4/6 и ИА, медиана ВБП достигла 31,1 мес. (95% ДИ, 20,2 мес. – НД) по сравнению с 13,7 мес. (95% ДИ 10,9–24,9 мес.) для тех, кто получал только ГТ (ОР 0,49, 95% ДИ 0,31–0,76). Для пациенток младше 75 лет, получавших комбинацию, медиана ВБП составила 27,6 мес. (95% ДИ 24,9–29,3 мес.) по сравнению с 14,9 мес. (95% ДИ 13,8–16,6 мес.) на ГТ (ОР 0,56, 95% ДИ 0,49–0,64). Интересен тот факт, что в подгруппе, получавшей только ИА, медиана ВБП составила 13,7 мес. (95% ДИ 10,9–24,9 мес.) у пациенток старше 75 лет по сравнению с 14,9 мес. (95% ДИ 13,8–16,6 мес.) в более молодой когорте (ОР 1,05 95% ДИ 0,85–1,30). Также была проанализирована эффективность в подгруппах старше и младше 70 лет с похожими результатами. Это свидетельствует о том, что пациентки обеих возрастных групп имеют явное преимущество от добавления CDK4/6-ингибиторов, несмотря на бытующее мнение, что РМЖ у больных пожилого возраста имеет торпидное течение и не нуждается в активном лечении.

Частота нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени была выше на комбинированной терапии и составила 88,8% у пациенток в возрасте ≥ 75 лет и 73,4% у пациенток моложе 75 лет. НЯ, ведущие к снижению или прерыванию дозы (≥ 75 лет: 81,6% против 71,1% при возрасте < 75 лет) и прекращению лечения (≥ 75 лет: 32% по сравнению с 12,1% при возрасте < 75 лет), чаще встречались у больных старшей возрастной группы. Аналогичная тенденция наблюдалась у пациенток, которые получали только ИА, однако увеличение степени тяжести НЯ и необходимость модификации дозы чаще отмечались на комбинации. У пациенток старшей возрастной группы (≥ 75 лет) чаще отмечались такие НЯ, как диарея (53,6%) и утомляемость (54,4%), против 45,5% и 44,3% у более молодых. НЯ низкой степени тяжести также представляют интерес, т. к. персистирующие симптомы могут оказывать

выраженное влияние на качество жизни. Наиболее частыми НЯ 2-й степени, которые испытывали все пациенты старше 70 лет, были нейтропения, диарея и усталость. Нейтропения 2-й степени разрешалась в течение одного цикла у 52% пациенток старше 70 лет. Диарея 2-й степени разрешилась за один цикл у 82,3% пациентов в возрасте от 70 до 74 лет и у 74,2% пациентов старше 75 лет. Таким образом, выигрыш в ВБП от добавления ингибиторов CDK4/6 к ИА был аналогичен у пожилых и более молодых пациенток. У пациенток старше 75 лет наблюдались более высокие показатели токсичности, требовавшие модификации доз, и снижение показателей качества жизни по сравнению с исходным уровнем.

АБЕМАЦИКЛИБ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

Эффективность абемациклиба оценена в трех исследованиях: II фазы – MONARCH-1, в котором препарат оценен в качестве монотерапии у интенсивно предлеченных пациентов, и в двух рандомизированных исследованиях в сочетании с ГТ – MONARCH-2 и -3.

В рандомизированное двойное слепое исследование III фазы MONARCH-2 вошли 669 пациентов (245 пациентов (36,6%) находились в возрасте 65+ лет) с ЭР+ HER2- мРМЖ, которые прогрессировали на фоне (нео)адьювантной ГТ или в первые 12 мес. после ее окончания, или на фоне ГТ 1-й линии по поводу мРМЖ [29]. В исследовании оценена эффективность комбинации абемациклиба с фулвестрантом по сравнению с ГТ фулвестрантом. Результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение медианы ВБП на комбинации до 16,4 мес. с 9,3 на ГТ (ОР 0,55, 95% ДИ 0,45–0,68) и повышение ЧОО (35% против 16%; $p < 0,001$). Подгрупповой анализ не показал статистически значимых различий в ВБП между более молодыми и пожилыми пациентками: ОР 0,52 и 95% ДИ 0,42–0,68 у пациентов моложе 65 лет по сравнению с ОР 0,62 и 95% ДИ 0,41–0,94 у пациентов 65+. Промежуточный анализ общей выживаемости, выполненный в 2019 г. при медиане наблюдения в 47,7 мес., показал, что добавление абемациклиба к фулвестранту статистически значимо (ОР 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945; $p = 0,01$) улучшает ОВ с увеличением медианы выживаемости на 9,4 мес.: с 37,3 мес. для фулвестранта до 46,7 мес. для комбинации [28].

Рандомизированное двойное слепое исследование III фазы MONARCH-3 включило 493 пациентки с ЭР+ HER2-РМЖ, которые получали в качестве 1-й линии терапии абемациклиб + ИА, против плацебо + ИА. При проведении адьювантной ГТ интервал без признаков прогрессирования должен был составлять более 12 мес. после ее окончания. Средний возраст пациентов в исследовании – 63 года (32–88 лет). При применении абемациклиба в сочетании с ИА отмечено статистически значимое увеличение медианы ВБП до 28,2 мес. по сравнению с плацебо + ГТ – 14,8 мес. (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41–0,72) и повышение ЧОО (49,7% против 37%; $p = 0,005$) [33]. Анализ подгрупп также не показал различий в эффективности между пациентами моложе 65 и 65+ (ОР 0,53 и 95% ДИ 0,33–0,77 по сравнению с 0,57 и 95% ДИ 0,36–0,90 соответственно).

В исследованиях с абемациклибом основными НЯ были диарея (82,3–90,2% всех степеней, 9,5–19,7% 3–4-й степени), утомляемость (39,9–64,4% всех степеней, 1,8–13,6% 3–4-й степени), тошнота (41,3–65,2% всех степеней, 1,2–4,5% 3–4-й степени), повышение креатинина (11,8–98,5% всех степеней, 0,8–2,1% 3–4-й степени), нейтропения (43,7–87,7%, 23,8–26,9% 3–4-й степени) [28, 33, 39].

Стоит отметить, что желудочно-кишечные токсические эффекты, включая тошноту, рвоту и диарею, чаще возникают на абемациклибе, чем на других ингибиторах CDK4/6 (хотя прямых сравнительных данных нет), в связи с тем, что препарат имеет более высокую селективность в отношении CDK4, которая является основным регулятором клеточного цикла кишечника. С этим же связана меньшая частота гематологических НЯ на абемациклибе [40]. Желудочно-кишечная токсичность контролируется с помощью стандартных нефармакологических вмешательств и противодиарейных средств, профилактическое лечение обычно не требуется. Причиной повышения уровня креатинина, которое происходило в течение 1-го цикла со стабилизацией в последующих, является обратимый блок тубулярной секреции креатинина вследствие подавления транспортных белков, опосредующих его секрецию из почечных канальцев в почечный фильтрат, который не влияет на клубочковую фильтрацию и функцию почек [40].

С целью оценки эффективности и переносимости абемациклиба в комбинации с ГТ в зависимости от возраста был проведен объединенный анализ двух исследований – MONARCH-2 и -3 для трех возрастных групп (< 65, 65–74 и ≥ 75 лет) [41]. Объединенные данные по безопасности были доступны для 1152 пациентов, в числе которых 59,7% – моложе 65 лет, 28,7% – в возрасте от 65 до 74 лет и 11,5% пациенток – ≥ 75 лет. Наиболее частым НЯ была диарея, а наиболее частым НЯ ≥ 3-й степени – нейтропения. В то время как диарея любой степени встречалась с одинаковой частотой в разных возрастных группах, клинически значимая диарея (степень 2–3) была выше у пожилых людей (<65–39,5%; 65–74 года – 45,2%; ≥ 75 – 55,4%). Точно так же тошнота и снижение аппетита были умеренно выше (на 10–20%) в двух подгруппах пожилых людей, получавших абемациклиб. Утомляемость (любой степени) была также выше в двух подгруппах пожилых людей, получавших абемациклиб (< 65 – 34,8%; 65–74 года – 48,4%; ≥ 75 – 51,8). Напротив, частота нейтропении 3–4-й степени не различалась в зависимости от возраста (< 65 – 25,8%; 65–74 – 27,4%; ≥ 75 – 18,1%). Что же касается эффективности, то в обоих исследованиях наблюдалась стойкая польза при добавлении абемациклиба к ГТ во всех трех возрастных подгруппах. Таким образом, абемациклиб в комбинации с ГТ демонстрирует приемлемый и управляемый профиль токсичности и выигрыш в эффективности во всех возрастных подгруппах, что подтверждает необходимость применения этой комбинации у пожилых пациентов. Несмотря на ограниченное число пациентов в группе ≥ 75 лет с потенциально сопутствующими заболеваниями, полученные данные

по безопасности позволяют предполагать, что обучение пациентов, своевременное и надлежащее лечение токсичности, включая корректировку доз и использование поддерживающих препаратов при желудочно-кишечных проявлениях, могут максимизировать пользу абемациклиба.

Приводим клинический случай применения абемациклиба у пожилой пациентки.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х., 73 года.

Диагноз: «Рак левой молочной железы T4N3M0». Состояние после неоадъювантной гормонотерапии летрозолом (8 мес.), левосторонней радикальной мастэктомии, курса лучевой терапии. Состояние после адъювантной гормонотерапии летрозолом (8 мес.). Прогрессирование в 12.2019: метастазы в печени.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2-й степени. ИБС. Стенокардия напряжения 2 ф.к.

Анамнез заболевания:

В июне 2018 г. диагностирован рак левой молочной железы T4N3M0.

Гистологически: инвазивный рак неспецифического типа G2.

ИГХ: РЭ-86., РП-86., Her2/neu 0; Ki67-30%.

С июля 2018 г. проводилась неоадъювантная гормонотерапия летрозолом с эффектом в течение 8 мес.

23 апреля 2019 г. – радикальная мастэктомия слева.

Гистологическое исследование: в левой молочной железе узел инвазивного рака неспецифического типа с признаками лечебного патоморфоза I степени/RCB III (3.86): пригодно к идентификации 85% клеток опухоли. Обнаружены признаки лимфоваскулярной инвазии. В 3 из 10 выделенных лимфоузлов подмышечной клетчатки метастазы рака молочной железы с признаками лечебного патоморфоза I степени. ИГХ: РЭ – 7 РП – 2 HER2/neu – 1+ Ki67 – 18%.

С 24 июня 2019 г. по 26 июля 2019 г. – курс дистанционной лучевой терапии. Объем облучения: мягкие ткани передней грудной стенки слева и все зоны регионарного лимфооттока слева; разовая очаговая доза (РОД): 2 Гр; суммарная очаговая доза (СОД): 50 Гр.

Далее продолжен прием летрозолола адъювантно (суммарно 1,5 года, после операции – 8 мес.).

При обследовании в декабре 2019 г. выявлены множественные метастазы в печени.

МРТ от 18.12.2019: печень в размерах не изменена. Контуры ее ровные и четкие. Структура паренхимы обеих долей неоднородная за счет множественных (не менее 15), рассеянных, преимущественно мелкоочаговых (до 5 мм) образований, часть из которых (4–5) являются кистами. Наиболее крупный очаг в С8 (около 3 см) имеет характерные для метастаза проявления на T1- и T2-томограммах, внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены.

В общем биохимическом анализе крови – без отклонений от нормы. На ЭКГ – ритм синусовый, QTc 446 мс. Диагностическая пункция метастаза в печени не проводилась, технически невозможна. Проведено генетическое

тестирование на наличие мутации PIK3CA – мутации не выявлено.

Учитывая фенотип опухоли, стадию заболевания, возраст пациентки, сопутствующие заболевания, рекомендовано проведение гормонотерапии 1-й линии «фулвестрант + абемациклиб».

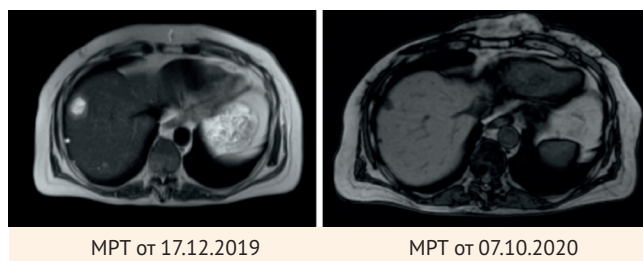
С декабря 2019 г. получает «фулвестрант + абемациклиб» по 150 мг 2 раза в день ежедневно.

По данным контрольного обследования – МРТ от 01.04.2020: в структуре обеих долей по-прежнему определяются множественные метастазы, наиболее крупный, контрольный подкапсульно на границе S7-8 уменьшился с 3,3 см до 2,5 см (ср. 10/30 T2). Стабилизация заболевания (-21%).

Контрольное обследование от 07.10.2020 – МРТ: в структуре обеих долей по-прежнему определяются метастазы, наиболее крупный контрольный подкапсульно на границе S7-8 уменьшился с 2,5 см до 1,6 x 1,0 см (-48,5%) – **частичная регрессия** (рис.).

● **Рисунок.** Данные обследования до лечения и после 9 мес. лечения

● **Figure.** Screening data before treatment and after 9 months of treatment



За время лечения из проявлений токсичности отмечалась диарея 1-й степени, нейтропения 1-й степени, анемия 2-й степени. Диарея 1-й степени отмечена с 1-го курса (жидкий стул до 1–2 раз в сутки), купировалась приемом лоперамида 2 мг – 2 табл/сут. Диарея 1-й степени периодически возникает на протяжении всего лечения, купируется лоперамидом 2 мг, до 4 таблеток в сутки. Модификация дозы не требуется.

Нейтропения 1-й степени отмечалась после 4-го курса, клинически незначима. Нейтропения 2-й степени отмечена после 8-го курса и сохраняется до настоящего момента, клинически незначима.

Нейтропении 3–4-й степени не отмечено.

Анемия 2-й степени, не требующая коррекции дозы препарата, выявлена после 11-го курса лечения (минимальный гемоглобин 92 г/л). На фоне лечения проводится коррекция анемии препаратами железа III. В настоящий момент уровень гемоглобина крови > 110 г/л.

На фоне ГТ 1-й линии «абемациклиб + фулвестрант» у пожилой пациентки 73 лет с сопутствующими заболеваниями, с гормонорезистентностью, висцеральными метастазами отмечена частичная регрессия метастазов в печени, время до прогрессирования составляет 10 мес. Препарат продемонстрировал удовлетворительную пере-

носимость, токсические проявления требуют назначения минимальной сопутствующей терапии без коррекции дозы. Пациентка продолжает лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, объединенные подгрупповые анализы исследований с CDK4/6 показали, что пожилые пациентки с ЭР+ HER2- РМЖ имеют несомненный выигрыш в ВБП от добавления таргетных препаратов к ГТ. При этом частота НЯ выше на комбинированной терапии и увеличивается с возрастом пациентки. В связи с этим весьма привлекательным представляется использование препарата абемациклиб – он характеризуется более низкой по

сравнению с другими CDK4/6-ингибиторами частотой нейтропении, но более высокой частотой диареи, которая может уверенно контролироваться приемом соответствующих препаратов и не является поводом для отмены лечения. При принятии решения о назначении любой терапии при онкологическом заболевании необходим тщательный отбор больных. Только комплексный мультидисциплинарный подход позволит максимально индивидуализировать лечение этой непростой категории пациентов и минимизировать вероятность получения ими неадекватного лечения.



Поступила / Received 07.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 26.10.2020

Принята в печать / Accepted 30.10.2020

Список литературы / References

- Smith B.D., Smith G.L., Hurria A., Hortobagyi G.N., Buchholz T.A. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2758–2765. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8983.
- Bastiaannet E., Liefers G.J., de Craen A.J., Kuppen P.J., van de Water W., Portielje J.E. et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(3):801–807. doi: 10.1007/s10549-010-0898-8.
- van de Water W., Markopoulos C., van de Velde C.J., Seynaeve C., Hasenburg A., Rea D. et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA.* 2012;307(6):590–597. doi: 10.1001/jama.2012.84.
- Bastiaannet E., Portielje J.E., van de Velde C.J., de Craen A.J., van der Velde S., Kuppen P.J. et al. Lack of survival gain for elderly women with breast cancer. *Oncologist.* 2011;16(4):415–423. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0234.
- Bouchardy C., Rapioti E., Blagojevic S., Vlastos A.T., Vlastos G. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1858–1869. doi: 10.1200/JCO.2006.10.4208.
- Schonberg M.A., Marcantonio E.R., Ngo L., Li D., Silliman R.A., McCarthy E.P. Causes of death and relative survival of older women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2011;29(12):1570–1577. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0472.
- Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A., Havlik R.J., Edwards B.K., Yates J.W. Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. *JAMA.* 2001;285(7):885–892. doi: 10.1001/jama.285.7.885.
- Allemani C., Storm H., Voogd A.C., Holli K., Izarzugaza I., Torrella-Ramos A. et al. Variation in 'standard care' for breast cancer across Europe: a EURO-CARE-3 high resolution study. *Eur J Cancer.* 2010;46(9):1528–1536. doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.016.
- Lavelle K., Moran A., Howell A., Bundred N., Campbell M., Todd C. Older women with operable breast cancer are less likely to have surgery. *Br J Surg.* 2007;94(10):1209–1215. doi: 10.1002/bjs.5834.
- Giordano S.H., Hortobagyi G.N., Kau S.W., Theriault R.L., Bondy M.L. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):783–791. doi: 10.1200/JCO.2005.04.175.
- Markopoulos C., van de Water W., Putter H., Seynaeve C., Hasenburg A., Rea D. et al. 5015 ORAL Age Specific Competing Mortality in Breast Cancer Patients – a TEAM Study Analysis. *Eur J Cancer.* 2011;47(1 Suppl):S334. doi: 10.1016/S0959-8049(11)71457-5.
- Zulman D.M., Sussman J.B., Chen X., Cigolle C.T., Blaum C.S., Hayward R.A. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2011;26(7):783–790. doi: 10.1007/s11606-010-1629-x.
- Lewis J.H., Kilgore M.L., Goldman D.P., Trimble E.L., Kaplan R., Montello M.J. et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2003;21(7):1383–1389. doi: 10.1200/JCO.2003.08.010.
- Singh H., Kanapuru B., Smith C., Fashoyin-Aje L., Myers A., Kim G., Pazdur R. FDA analysis of enrollment of older adults in clinical trials for cancer drug registration: a 10-year experience by the U.S. Food and Drug Administration. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):10009–10009. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.10009.
- Markopoulos C., van de Water W. Older patients with breast cancer: is there bias in the treatment they receive? *Ther Adv Med Oncol.* 2012;4(6):321–327. doi: 10.1177/1758834012455684.
- Fusco D., Allocca E., Villani R., Franza L., Laudisio A., Colloca G. An update in breast cancer management for elderly patients. *Translational Cancer Research.* 2018;7(3):319–328. doi: 10.21037/tcr.2018.03.21.
- Girre V., Falco M., Gisselbrecht M., Gridel G., Mosseri V., Bouleuc C. et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(7):724–730. doi: 10.1093/gerona/63.7.724.
- Onitilo A.A., Engel J.M., Greenlee R.T., Mukesh B.N. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res.* 2009;7(1–2):4–13. doi: 10.3121/cmr.2009.825.
- Hirama T., Koeffler H.P. Role of the Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors in the Development of Cancer. *Blood.* 1995;86(3):841–854. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7620180>.
- Fry D., Harvey P.J., Keller P.R., Elliott W.L., Meade M., Trachet E. et al. Specific Inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2004;3(11):1427–1437. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15542782>.
- Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene.* 2014;33:1890–1903. doi: 10.1038/ncr.2013.137.
- MLA style: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Available at: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2001/?google_referrer=mail.ru.
- Finn R.S., Dering J., Conklin D., Kalous O., Cohen D.J., Desai A.J. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res.* 2009;11(5):R77. doi: 10.1186/bcr2419.
- Lamb R., Lehn S., Rogerson L., Clarke R.B., Landberg G. Cell cycle regulators cyclin D1 and CDK4/6 have estrogen receptor-dependent divergent functions in breast cancer migration and stem cell-like activity. *Cell Cycle.* 2013;12(15):2384–2394. doi: 10.4161/cc.25403.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.* 2019;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
- 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.
- Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hor-

- 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.
31. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
 32. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719–729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4.
 33. 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. *NPI Breast Cancer.* 2019;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
 34. 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): final 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.
 35. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., Curigliano G., Aapro M.S., André F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
 36. Knudsen E.S., Witkiewicz A.K. The strange case of CDK4/6 inhibitors: mechanisms, resistance, and combination strategies. *Trends Cancer.* 2017;3(1):39–55. doi: 10.1016/j.trecan.2016.11.006.
 37. Battisti N.M.L., De Glas N., Sedrak M.S., Loh K.P., Liposits G., Soto-Perez-de-Celis E. et al. Use of cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors in older patients with ER-positive HER2-negative breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918809610. doi: 10.1177/1758835918809610.
 38. Howie L.J., Singh H., Bloomquist E., Wedam S., Amiri-Kordestani L., Tang S. et al. Outcomes of Older Women With Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer Treated With a CDK4/6 Inhibitor and an Aromatase Inhibitor: An FDA Pooled Analysis. *J Clin Oncol.* 2019;37(36):3475–3483. doi: 10.1200/JCO.18.02217.
 39. 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(4 Suppl):P6-15-01-P6-15-01. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P6-15-01.
 40. Beauchamp R.D., Sheng H.M., Shao J.Y., Thompson E.A., Ko T.C. Intestinal cell cycle regulations. Interactions of cyclin D1, Cdk4, and p21Cip1. *Ann Surg.* 1996;223(5):620–627. doi: 10.1097/0000658-199605000-00018.
 41. Goetz M.P., Okera M., Wildiers H., Campone M., Grischke E., Manso L. et al. Abstract P1-19-10: Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in elderly patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+, HER2-) advanced breast cancer: An age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Cancer Res.* 2020;80(4 Suppl). doi: 10.1158/1538-7445.

Информация об авторах:

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: eikovalenko@mail.ru

Хорошилов Максим Викторович, аспирант отделения химиотерапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: fair815@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; кафедра онкологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kovalenko, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: eikovalenko@mail.ru

Maxim V. Khoroshilov, Postgraduate Student of the Department of Chemotherapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: fair815@mail.ru

Elena V. Artamonova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: artamonovae@mail.ru

Терапия ингибиторами циклинзависимых киназ CDK4/6 при разных спектрах соматических мутаций гена PIK3CA у больных раком молочной железы

А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин^{1,2}, О.Н. Липатов², А.А. Измаилов^{1,2}, Р.Т. Аюпов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Пушкарев¹, А.В. Султанбаев^{1✉}, e-mail: rkodrb@yandex.ru

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Введение. Рак молочной железы является лидером по онкозаболеваемости в Российской Федерации. Опухоль считается крайне гетерогенной, и особое место занимают люминальные подтипы опухоли молочных желез, т. к. считаются относительно благоприятными по течению и контролю болезни.

Лекарственная терапия гормоноположительного рака претерпела значительную эволюцию, и в арсенале врача-онколога появились новые противоопухолевые агенты, которые показали улучшение результатов лечения по сравнению с классической терапией. Важным при этом стал поиск предиктивных маркеров эффективности новой терапии. Таким маркером оказалась мутация в гене PIK3CA – одна из самых частых генетических нарушений в клетках РМЖ. Согласно литературным источникам, наличие этой мутации оказывает негативное влияние на эндокринотерапию опухолей молочной железы.

Целью данного исследования стал анализ частоты встречаемости мутации в гене PIK3CA среди пациенток с гормоноположительными опухолями и эффективность терапии с применением CDK4/6-ингибиторов у данной группы больных.

Материалы и методы. Для исследования мутации в гене PIK3CA брали биоптаты опухоли 31 пациентки и клинические данные по ответу на терапию CDK4/6-ингибиторами и классической гормонотерапией.

Результаты и обсуждение. Исследования показали высокую встречаемость мутации PIK3CA среди гормоноположительных опухолей (45%). Мутация привела к снижению как медианы времени до прогрессирования после радикальной операции (с $48,4 \pm 7,8$ до $30,1 \pm 6,0$ мес.) у пациенток, получающих адъювантную гормонотерапию, так и выживаемости без прогрессирования у пациентов, получающих терапию CDK4/6-ингибиторами (4,2 мес. против 9 мес.). Это подтвердило теорию о негативном влиянии PIK3CA-мутации на исходы гормонотерапии.

Выводы. PIK3CA является важным предиктивным маркером в эндокринотерапии гормоноположительных опухолей. Его наличие не только определяет сравнительно худшие результаты лечения, но и может служить показанием для назначения особого ряда препаратов – ингибиторов данной мутации.

Ключевые слова: гормонотерапия, метастатический рак, молочная железа, PIK3CA, люминальный подтип, ингибиторы CDK4/6, аллелисб

Для цитирования: Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Липатов О.Н., Измаилов А.А., Аюпов Р.Т., Меньшиков К.В., Пушкарев А.В., Султанбаев А.В. Терапия ингибиторами циклинзависимых киназ CDK4/6 при разных спектрах соматических мутаций гена PIK3CA у больных раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;(20):40–46. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-40-46.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 for breast cancer patients with different somatic mutations of the PIK3CA gene

Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Shamil I. Musin^{1,2}, Oleg N. Lipatov², Adel A. Izmailov^{1,2}, Rustam T. Ayupov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Alexey V. Pushkarev¹, Aleksandr V. Sultanbaev^{1✉}, e-mail: rkodrb@yandex.ru

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia

Abstract

Introduction. Breast cancer is the leader in cancer incidence in the Russian Federation. The tumor is considered extremely heterogeneous and the luminal subtypes of breast tumors occupy a special place, since they are considered relatively favorable in therapy and control of the disease.

Drug therapy for hormone-positive cancer has undergone significant evolution and new anticancer agents have appeared in the arsenal of the oncologist and have shown promising results compared to classical therapy. The search for predictive markers of the effectiveness of new therapy has become of great importance. This marker turned out to be a mutation in the PIK3CA gene – one of the most frequent genetic disorders in breast cancer cells. According to the literature, the presence of this mutation negatively affects on endocrine therapy for breast tumors.

The aim of this study was to analyze the frequency of mutations in the PIK3CA gene among patients with hormone-positive tumors, and the effectiveness of therapy with CDK4/6 inhibitors in this group of patients.

Materials and methods. The material for the study of the mutation in the PIK3CA gene was tumor biopsies of 31 patients and clinical data on the response to therapy with CDK4/6 inhibitors and classical hormone therapy.

Results and discussion. The results of the work showed a high incidence of the PIK3CA mutation among hormone-positive tumors (45%). The mutation resulted in a decrease in both the median time to progression after radical surgery (from 48.4 ± 7.8 months to 30.1 ± 6.0 months) in patients receiving adjuvant hormone therapy and progression-free survival in patients receiving therapy with CDK4/6 inhibitors (4.2 months versus 9 months). This confirmed the theory that the PIK3CA mutation negatively affects the outcome of hormone therapy.

Conclusions. PIK3CA is an important predictive marker in endocrine therapy for hormone-positive tumors. Its presence not only determines the relatively worse results of treatment, but can also serve as an indication for the appointment of a special series of drugs – inhibitors of this mutation.

Keywords: endocrine therapy, metastatic cancer, breast, PIK3CA, luminal subtype, CDK4/6 inhibitors, alpelisib

For citation: Nasretudinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., Lipatov O.N., Izmailov A.A., Ayupov R.T., Menshikov K.V., Pushkarev A.V., Sultanbaev A.V. Inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 for breast cancer patients with different somatic mutations of the PIK3CA gene. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):40–46. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-40-46.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди злокачественных опухолей у женщин наиболее высока заболеваемость раком молочной железы (РМЖ). Ежегодно в мире регистрируется около 1 250 000 случаев РМЖ. В Российской Федерации в 2018 г. РМЖ диагностирован у 70 682 женщин, стандартизированный показатель заболеваемости на 100 тыс. женского населения составил 51,63. Рост данного показателя связан с увеличением числа гормонозависимых опухолей. В основе этой тенденции находится значительное увеличение в популяции эндокринно-обменных нарушений, присущих болезням современной цивилизации, таких как гиперэстрогения, ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь. Среднегодовой темп прироста заболеваемости РМЖ составляет 2,54% [1]. Однако из числа заболевших РМЖ на долю умерших за год приходится 5,8%, что является одним из наименьших показателей по сравнению с опухолями других локализаций [1]. Эти данные показывают, что лечение пациенток со злокачественной патологией молочных желез является наиболее успешным, и немалую роль здесь играют ее гормонозависимые подтипы.

Считается, что среди всех биологических видов опухолей люминальные подтипы РМЖ имеют относительно лучшие прогнозы по лечению и выживаемости. Так, у пациенток с положительным гормональным статусом опухоли реже наблюдаются висцеральные метастазы – почти в половине случаев выявляется только костное метастазирование, к тому же у этой группы пациенток чаще регистрируются длительные ремиссии (более 5 лет после радикального лечения). Известно, что частота осложнений и переносимость гормонотерапии таковы, что определяют более благоприятный характер течения болезни [2–5].

Сами подходы к гормонотерапии постоянно меняются с целью определения возможностей для уменьшения гормонорезистентности и улучшения исходов лечения. В настоящее время в арсенале онкологов, кроме ставших классическими тамоксифена и ингибиторов ароматазы (ИА), появились такие препараты, как фулвестрант, ингибиторы CDK 4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб), ингибитор mTOR (эверолимус). Каждый из пере-

численных препаратов не только улучшает результаты гормонотерапии, но и занимает нишу в следующей линии терапии после прогрессирования на предыдущей.

Фулвестрант в монорежиме оказался эффективнее ингибиторов ароматазы в первой линии терапии (медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 16,6 мес. (95%ДИ 13,83–20,99) против 13,8 мес. (95%ДИ 11,99–16,59) в группе анастрозола [6]. Он продемонстрировал эффективность в сравнении с анастрозолом после прогрессирования заболевания у пациенток, пролеченных тамоксифеном (медиана ВБП составила 5,4 мес. на фулвестранте и 3,4 мес. на анастрозоле (ОР 0,92; 95%ДИ 0,74–1,14; P = 0,43)) [7] и эксемеестаном (медиана ВБП составила 3,7 мес. в обеих группах (ОР = 0,963; 95%ДИ 0,819–1,133; P = 0,6531)) [8].

Однако рано или поздно пациентки сталкиваются с проблемой развития резистентности к гормонотерапии за счет активации альтернативных путей передачи сигнала, стимулирующих пролиферацию раковых клеток. Исследования показали, что добавление ингибитора mTOR эверолимуса к гормонотерапии позволило преодолеть резистентность к последней: комбинация эверолимуса с эксемеестаном увеличивает медиану ВБП в сравнении с эксемеестаном: 6,9 мес. против 2,8 мес. соответственно (ОР = 0,43; 95%ДИ 0,35–0,54; P < 0,001). То же самое эверолимус продемонстрировал в комбинации с тамоксифеном после прогрессии на ИА: медиана ВБП составила 8,6 мес. против 4,5 мес. в группе «плацебо/тамоксифен» (P = 0,002) [9].

Ингибирование CDK4/6 расширило возможности гормонотерапии, позволив остановить передачу сигнала от комплекса CDK4/6 с циклином D к белку ретинобластомы (pRb) и последующую активацию транскрипционного фактора E2F, запускающего деление клетки [10]. Так, добавление к гормонотерапии ингибиторов CDK4/6 улучшило показатели ВБП по сравнению с применением гормонотерапии в монорежиме у пациенток с люминальным подтипом метастатического РМЖ [11–16]. В исследовании PALOMA-3 применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом статистически значимо улучшило показатели ВБП по сравнению с применением только фулвестранта у пациенток после прогрессии на фоне гормонотерапии [11].

Применение палбоциклиба с летрозолом в первой линии терапии метастатического распространенного РМЖ показало преимущество в ВБП по сравнению с монотерапией летрозолом [12]. Абемациклиб совместно с гормонотерапией летрозолом или анастрозолом у ранее непредлеченных пациенток с гормоночувствительным РМЖ также показал значительное пролонгирование медианы ВБП [14]. Во второй линии абемациклиб совместно с фулвестрантом также продемонстрировал улучшение ВБП по сравнению со стандартной терапией фулвестрантом [15].

Терапия рибоциклибом в комбинации с летрозолом в сравнении с летрозолом в монорежиме в первой линии терапии люминального типа РМЖ показала значительное преимущество: медиана ВБП составила 25,3 мес. (95% ДИ 23,0–30,3) и 16 мес. (95% ДИ 13,4–18,2) соответственно (отношение рисков 0,568; 95% ДИ 0,457–0,704; лонгранговый критерий $P = 9,63 \times 10^{-8}$), а частота объективных ответов (ЧОО) – 42,5 и 28,7% в пользу комбинации [13]. В исследовании MONALEESA-3 продемонстрировано, что при терапии с применением рибоциклиба и фулвестранта медиана ВБП составляет 33,6 мес. по сравнению с 19,2 мес. при назначении фулвестранта в монорежиме (ОР = 0,546; 95% ДИ: 0,415–0,718) [17].

Используя принципиально новый механизм воздействия на регуляцию деления раковых клеток, ингибиторы CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) в комбинации со стандартной антиэстрогенной терапией продемонстрировали улучшение ВБП в исследованиях III фазы. На основании этого получены рекомендации к использованию их в первой и последующих линиях терапии у женщин с гормоночувствительным HER2-негативным распространенным РМЖ независимо от менопаузального статуса, возраста, эндокринной чувствительности и локализации метастазов [16].

Применение рибоциклиба и абемациклиба впервые за последние 20 лет позволило увеличить продолжительность жизни пациенток с гормонозависимым HER2-отрицательным мРМЖ. Исследования MONALEESA-3 и MONALEESA-7 показали, что применение рибоциклиба позволяет добиться значимого увеличения общей продолжительности жизни по сравнению с гормонотерапией в монорежиме [17–19].

Полученные в исследованиях результаты стали основанием для включения ингибиторов CDK4/6 с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом в национальные клинические рекомендации в качестве предпочтительной опции 1-й и 2-й линий лечения [20].

Одной из проблем лечения гормонозависимого РМЖ является мутация в гене PIK3CA. Мутации гена PIK3CA – одно из самых частых генетических нарушений, происходящих в клетках РМЖ [21]. Ее встречаемость колеблется от 16,4 до 45,0% [21]. Мутация в гене PIK3CA приводит к потере внешней регуляции PIK3-сигнального пути, при этом последний становится независимо активным, вовлекая в процесс сигнальный путь АКТ, способный запустить механизм канцерогенеза [22]. Считается, что aberrантные активации PI3K-сигнального пути коррелируют с экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона и значимо влияют на резистентность к гормональной терапии [23].

В обзоре Т.Ю. Семиглазовой [24] обсуждается влияние мутации PIK3CA на исходы эндокринной терапии и безрецидивную выживаемость пациенток с мРМЖ. У больных с мутацией гена PIK3CA отмечается снижение выживаемости без прогрессирования на любом виде терапии, включая ингибиторы CDK4/6, mTOR и гормонотерапию [25]. Наличие мутации гена PIK3CA ассоциируется с сокращением общей продолжительности жизни. По данным исследования SAFIRO2, мОВ составила 19,6 мес. vs 23,5 мес. при наличии или отсутствии мутации в гене PIK3CA соответственно [23]. Добавление ингибитора PI3K аллелисиба к терапии значительно меняло картину, обеспечивая преимущества для пациенток с мутацией гена PIK3CA [26].

Основной целью исследования явилось определение частоты встречаемости мутаций в гене PIK3CA у пациенток с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим РМЖ и определение эффективности терапии этих пациенток с применением ингибиторов CDK4/6.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ лечения группы положительных по рецепторам эстрогена и/или прогестерона HER2-отрицательных пациенток с метастатическим РМЖ, наблюдавшихся в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Республики Башкортостан (РКОД РБ) в 2020 г. В исследование были включены больные РМЖ, протестированные на мутацию в гене PIK3CA. Исследование на наличие мутации проведено по линии программы «Совершенствования молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Определялись следующие мутации: C420R (экзон 7), E542K (экзон 9), E545A (экзон 9), E545G (экзон 9), E545K (экзон 9), Q546E (экзон 9), Q546R (экзон 9), H1047L (экзон 20), H1047R (экзон 20), H1047Y (экзон 20) и E545D (экзон 9).

В качестве материала для исследования использовалась опухолевая ткань.

Всего протестирована 31 больная с РМЖ (табл.). Мутация в гене PIK3CA была выявлена у 14 пациенток, из них E542K – у 4, E545K – у 5, H1047R – у 4, H1047L – у 1 (рис. 1).

Средний возраст манифестации заболевания у пациенток в группе с мутацией гена PIK3CA составил $51,0 \pm 2,2$ года, во второй группе с отсутствием мутаций – $50,7 \pm 1,7$ года. Люминальный А-подтип опухоли среди пациенток с мутациями встретился в 8 случаях, люминальный В – в 6. Во второй группе 4 пациентки имели люминальный А-подтип опухоли, 13 – люминальный В.

Среди пациенток с мутацией гена PIK3CA в опухоли первичное поражение лимфоузлов или наличие отдаленных метастазов наблюдались в 8 случаях, в группе без мутации PIK3CA – в 9.

14 исследуемых пациенток имели в анамнезе адъювантную стандартную гормонотерапию с применением тамоксифена или ИА после радикальной операции. Неoadъювантное или адъювантное химиотерапевтическое, а также лучевое лечение проводилось по показаниям в соответствии с клиническими рекомендациями.

- **Таблица.** Исходные характеристики пациенток
 ● **Table.** Baseline characteristic of patients

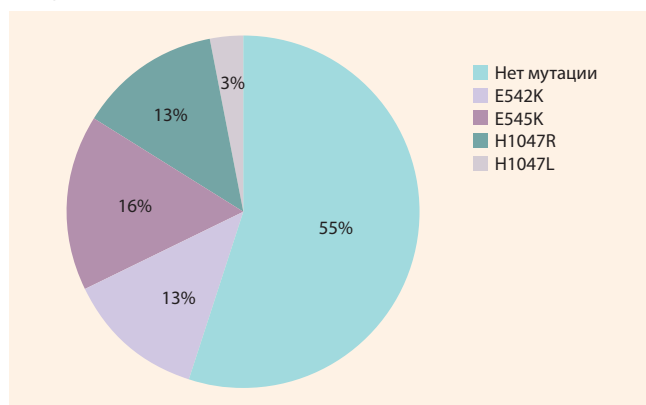
Характеристика	С мутацией гена PIK3CA N = 14	Без мутации гена PIK3CA N = 17
Возраст, годы ± станд. отклон.	51,0 ± 2,2	50,7 ± 1,7
Подтип		
• Люминальный А	8 (57%)	4 (24%)
• Люминальный В	6 (43%)	13 (76%)
Локализация метастазов		
• Молочная железа	1	3
• Костные	8	7
• Висцеральные метастазы любой локализации	3	4
• Печень	2	3
• Легкие	3	1
Количество очагов метастазирования		
• 0	0	0
• 1	4	6
• 2	1	7
• ≥3	9	4
Предшествующая адъювантная ГТ (тамоксифен или ИА)	9	5
Безрецидивная продолжительность адъювантной ГТ (медиана, мес.)	24	52
Безрецидивная продолжительность адъювантной ГТ (среднее ± станд. отклон., мес.)	30,1 ± 6,0	48,4 ± 7,8
Предшествующая терапия мРМЖ		
• Моногормональная терапия	8	13
• Химиотерапия	5	4
Линия терапии мРМЖ ингибитором CDK4/6		
• 1 линия	3 (21,5%)	7 (41%)
• 2 линия	9 (64,5%)	3 (18%)
• 3 линия	1 (7%)	5 (29%)
• ≥4 линия	1 (7%)	2 (12%)

Медиана безрецидивного периода на фоне адъювантной терапии в группе с мутацией PIK3CA составила 24 мес., в группе без мутации – 52 мес. (рис. 2).

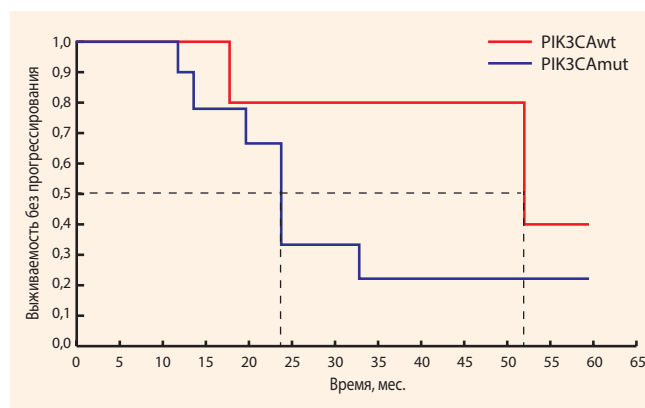
Среднее время до прогрессии заболевания в рассматриваемых группах составило 30,1 ± 6,0 и 48,4 ± 7,8 мес. соответственно.

Всем пациенткам было назначено лечение с применением ингибиторов CDK 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом, во всех случаях –

- **Рисунок 1.** Встречаемость мутации гена PIK3CA
 ● **Figure 1.** PIK3CA mutation rate



- **Рисунок 2.** Время от радикальной операции до прогрессирования на фоне проведения адъювантной терапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы
 ● **Figure 2.** Time from radical surgery to progression during adjuvant therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors



после прогрессии на фоне предыдущей гормоно- или химиотерапии. Продолжительность лечения ингибиторами CDK4/6 до прогрессирования заболевания в группе с мутацией гена PIK3CA варьировала от 3 до 6 мес. и в среднем составила 4,2 ± 0,6 мес., при этом в 5 случаях наблюдалась мутация E545K, в 4 случаях – мутация E542K и в 2 случаях – мутация H1047R.

В группе больных с отсутствием мутаций в гене PIK3CA 16 пациенток продолжают лечение ингибиторами CDK4/6 более 8 мес., из них 14 прошли 9-месячный контроль динамики, исключивший прогрессию. Две пациентки с мутацией H1047R и одна пациентка с мутацией H1047L, которые прошли 9-месячный контроль, продолжают лечение ингибиторами CDK4/6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 14 из 31 пациентки, вошедшей в исследование, обнаружена мутация гена PIK3CA в опухолевой ткани, что в целом совпадает с данными о частоте выявления, предоставленными другими исследователями [21].

Сравнение групп пациенток с выявленными мутациями в гене PIK3CA и без них не выявило значимого различия ни в возрасте манифестации заболевания, ни в частоте первичного регионального и отдаленного метастазирования. Эффективность адъювантной гормонотерапии после радикального лечения, оцениваемая по продолжительности безрецидивного периода, была выше у пациенток в группе без мутации PIK3CA.

Однако для определения эффективности гормонотерапии в зависимости от спектра мутаций требуется больший объем выборки в рассматриваемом регионе. Время средней продолжительности лечения ингибиторами CDK 4/6 у пациенток с мутацией PIK3CA составило 4,2 ± 0,6 мес., в контрольной группе сравнения при отсутствии мутаций пациентки продолжают лечение более 9 мес. Наблюдаемые различия эффективности ингибиторов CDK4/6 в зависимости от наличия мутации PIK3CA, вероятно, не связаны с линией терапии, в которой пациентки получали ингибитор

CDK4/6. Несмотря на то что в группе пациенток с мутацией PIK3CA было меньше получавших ингибитор CDK4/6 в первой линии (21,5% vs 41%), в группе без мутации было больше пациенток, получавших ингибитор CDK4/6 в третьей и последующих линиях терапии (14% vs 41%).

Полученные нами данные соответствуют ранее опубликованным результатам подгрупповых анализов пациенток с мутацией гена PIK3CA, принимавших участие в исследованиях ингибиторов CDK4/6. Так, в исследовании MONALEESA-3 медиана ВБП составила 16,4 vs 22,3 мес. в подгруппах пациенток с мутацией PIK3CA и без нее, получавших рибоциклиб с фулвестрантом (в подгруппах плацебо/фулвестрант медиана ВБП составила 11,1 и 16,7 мес. соответственно) [27].

Представленные данные указывают на то, что мутация в гене PIK3CA является фактором плохого прогноза течения метастатического РМЖ и сниженного ответа даже на самые эффективные на сегодняшний день виды терапии. Высокая распространенность мутации PIK3CA и вовлеченность PI3K в регуляцию пролиферации раковых клеток обуславливают необходимость применения таргетных препаратов, блокирующих именно этот путь передачи сигнала. Для пациенток из нашего исследования с прогрессированием на фоне гормонотерапии в комбинации с ингибиторами CDK4/6 эффективной терапевтической опцией может быть алпелисиб – селективный ингибитор PI3K. Исследование SOLAR-1 показало, что добавление алпелисиба к фулвестранту позволяет удвоить медиану ВБП у пациенток с мутацией PIK3CA (11,0 мес. vs 5,7 мес.) [26]. Это относится прежде всего к пациенткам с прогрессированием на фоне адъювантной гормонотерапии или на фоне применения ингибиторов ароматазы для лечения метастатической стадии. Однако среди участников SOLAR-1 были и пациентки, получавшие ранее ингибиторы CDK4/6 (n = 20): мВБП у них составила 5,5 vs 1,8 мес. в группах «алпелисиб/фулвестрант» и «плацебо/фулвестрант» соот-

ветственно [28]. Результаты SOLAR-1 стали основанием для проведения исследования II фазы BYLieve, показавшего, что в когорте пациенток с мутацией гена PIK3CA, получавших алпелисиб с фулвестрантом после прогрессирования на фоне ингибитора CDK4/6 с ИА, медиана ВБП составила 7,3 мес., что подтверждает эффективность алпелисиба у данных больных [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

PIK3CA-мутация, участвующая в механизмах канцерогенеза, является важным предиктором ответа на терапию и позволяет прогнозировать течение мРМЖ. Определение статуса мутации PIK3CA сразу при выявлении метастазов РМЖ позволяет спланировать последовательность терапии, выбрав для пациенток с мутацией наиболее эффективные опции, включающие ингибитор PI3K алпелисиб в комбинации с фулвестрантом, а также ингибиторы CDK4/6 в комбинации с гормонотерапией.

Результаты молекулярно-генетического тестирования показали, что наиболее часто мутации встречаются в 9-м и в 20-м экзонах гена PIK3CA (64 и 36% соответственно). Терапия ингибиторами CDK4/6 продемонстрировала эффективность, хотя в группе пациенток без мутации PIK3CA медиана ВБП практически в два раза превышала этот показатель у больных с мутацией PIK3CA. Механизм действия ингибиторов CDK4/6 не связан с блокадой PI3K, которая активируется в клетках с мутацией PIK3CA и является причиной агрессивного течения мРМЖ. Появление в арсенале противоопухолевых средств специфического блокатора PI3K открывает новые возможности для контроля гормонозависимого HER2-отрицательного мРМЖ у пациенток с мутацией гена PIK3CA в опухоли.



Поступила / Received 01.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2020
Принята в печать / Accepted 02.10.2020

Список литературы

1. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Залевская О.В., Авдеева Л.Н. Социально значимые заболевания населения России в 2018 году. М.: 2019. 73 с. Режим доступа: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/046/521/original/11_%D0%A1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BC%D1%8B%D0%B5_%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8_%D0%B2_2018_%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D1%83.doc?1564572091.
2. Soerjomataram I., Louwman M.W., Ribot J.G., Roukema J.A., Coebergh J.W. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):309–330. doi: 10.1007/s10549-007-9556-1.
3. Wangchinda P., Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Onc.* 2016;14:223. doi: 10.1186/s12957-016-0988-0.
4. Ye J., Wang W., Xin L., Owen S., Xu L., Duan X. et al. The Clinicopathological Factors Associated with Disease Progression in Luminal A Breast Cancer and Characteristics of Metastasis: A Retrospective Study from A Single Center in China. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4549–4556. doi: 10.21873/anticancer.11852.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21332.
6. 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.
7. 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.
8. 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 EFACT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
9. 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.
10. Schettini F., De Santo I., Rea C.G., De Placido P., Formisano L., Giuliano M. et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front Oncol.* 2018;8:608. doi: 10.3389/fonc.2018.00608.
11. 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): final 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.
12. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(21):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
13. 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.
14. 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 Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
 15. Sledge G.W., 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.
 16. Rossi V., Berchiella P., Giannarelli D., Nisticò C., Ferretti G., Gasparro S. et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1661. doi: 10.3390/cancers11111661.
 17. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke K. 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.
 18. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P., De Laurentiis M., Im S. 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. 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.* 2019;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
 20. Андреева Ю.Ю., Жукова Л.Г., Завалишина Л.Э., Закиряходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В. и др. Рак молочной железы: клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/236>.
 21. Mangone F.R., Bobrovitchaia I.G., Salaorni S., Manuli E., Nagai M. PIK3CA exon 20 mutations are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(11):1285–1290. doi.org/10.6061/clinics/2012(11)11.
 22. O'Brien C., Wallin J.J., Sampath D., GuhaThakurta D., Savage H., Punnoose E.A. et al. Predictive biomarkers of sensitivity to the phosphatidylinositol 3' kinase inhibitor GDC-0941 in breast cancer preclinical models. *Clin Cancer Res.* 2010;16(14):3670–3683. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2828.
 23. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis I., Droin N. et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377–386. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.006.
 24. Семиглазова Т.Ю., Сорокина И.В. Прогностическое и предиктивное значения мутации гена PIK3CA у больных раком молочной железы. *Фарматека.* 2019;26(7):10–20. doi: 10.18565/pharmateca.2019.7.10-20.
 25. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Клименко В.В., Бриш Н.А., Алексеева Ю.В., Ключев В.А. и др. Применение аллелисина для лечения HR+/HER2– метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA: результаты исследования SOLAR-1. *Фарматека.* 2020;(7):15–23. doi: 10.18565/pharmateca.2020.7.15-23.
 26. Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
 27. Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G., De la Cruz-Merino L., Jerusalem G., Sonke G. et al. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study. *Cancer Res.* 2019;79(45):PD2–05. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-PD2-05.
 28. Juric D., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the Phase III SOLAR-1 trial results. *Cancer Res.* 2019;79(45):GS3–08. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-GS3-08.
 29. Rugo H., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz Borrego M., Neven P. et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK1) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol.* 2020;38(15S):1006. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006.

References

1. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Zalevskaya O.V., Avdeeva L.N. *Socially significant diseases of the population of Russia in 2018.* Moscow, 2019. 73 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/046/521/original/11_%D0%A1%D0%BE%D1%86%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%BE-%D0%B7%D0%BD%D0%B0%D1%87%D0%B8%D0%BC%D1%8B%D0%B5-%D0%B7%D0%BD%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F_%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8_%D0%B2_2018_%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D1%83.doc?1564572091.
2. Soerjomataram I., Louwman M.W., Ribot J.G., Roukema J.A., Coebergh J.W. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3):309–330. doi: 10.1007/s10549-007-9556-1.
3. Wangchinda P., Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2016;14:223. doi: 10.1186/s12957-016-0988-0.
4. Ye J., Wang W., Xin L., Owen S., Xu L., Duan X. et al. The Clinicopathological Factors Associated with Disease Progression in Luminal A Breast Cancer and Characteristics of Metastasis: A Retrospective Study from A Single Center in China. *Anticancer Res.* 2017;37(8):4549–4556. doi: 10.21873/anticancer.11852.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21332.
6. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorki 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.
7. Osborne C.K., Phippen 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.
8. Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federicoet 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 EFFECT. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1664–1670. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5822.
9. 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.
10. Schettini F., De Santo I., Rea C.G., De Placido P., Formisano L., Giuliano M. et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front Oncol.* 2018;8:608. doi: 10.3389/fonc.2018.00608.
11. 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): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1473-2045(15)00613-0.
12. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
13. 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.
14. 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 Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155.
15. Sledge G.W., 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.
16. Rossi V., Berchiella P., Giannarelli D., Nisticò C., Ferretti G., Gasparro S. et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel).* 2019;11(11):1661. doi: 10.3390/cancers11111661.
17. Im S.A., Lu Y.S., Bardia A., Harbeck N., Colleoni M., Franke K. 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.
18. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P., De Laurentiis M., Im S. 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. 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.* 2019;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
20. Андреева Ю.Ю., Жукова Л.Г., Завалишина Л.Э., Закиряходжаев А.Д., Королева И.А., Назаренко А.В. et al. *Breast cancer: clinical guidelines.* 2020. (In Russ.) Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/236>.
21. Mangone F.R., Bobrovitchaia I.G., Salaorni S., Manuli E., Nagai M. PIK3CA exon 20 mutations are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(11):1285–1290. doi.org/10.6061/clinics/2012(11)11.
22. O'Brien C., Wallin J.J., Sampath D., GuhaThakurta D., Savage H., Punnoose E.A. et al. Predictive biomarkers of sensitivity to the phosphatidylinositol 3' kinase inhibitor GDC-0941 in breast cancer preclinical models. *Clin Cancer Res.* 2010;16(14):3670–3683. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2828.
23. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., Tran Dien A., Garberis I., Droin N. et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377–386. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.006.

24. Semiglazova T.Yu., Sorokina I.V. Prognostic and predictive values of the PIK3CA gene mutation in patients with breast cancer. *Farmateka*. 2019;26(7):10–20. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2019.7.10-20.
25. Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.V., Klimentov V.V., Brish N.A., Alekseeva Yu.V., Klyuge V.A. Alpelisib for the treatment of HR+HER2-metastatic breast cancer in patients with the PIK3CA mutation: results of the SOLAR-1 study. *Farmateka*. 2020;27(7):15–23. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2020.7.15-23.
26. Andre F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
27. Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G., De la Cruz-Merino L., Jerusalem G., Sonke G. et al. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study. *Cancer Res*. 2019;79(45):PD2–05. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-PD2-05.
28. Juric D., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the Phase III SOLAR-1 trial results. *Cancer Res*. 2019;79(45):GS3-08. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-GS3-08.
29. Rugo H., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz Borrego M., Neven P. et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol*. 2020;38(15S):1006. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006.

Информация об авторах:

Насретдинов Айнура Фанутович, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-8340-7962; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-5926-0446; e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0003-1185-977X; e-mail: musin_shamil@mail.ru

Липатов Олег Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0002-8867-504X; e-mail: lipatovoleg@bk.ru

Измайлов Адел Альбертович, д.м.н., профессор кафедры урологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-8461-9243; e-mail: ufa.rkod@doctorr.ru

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-6769-7194; e-mail: ru2003@bk.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-3734-2779; e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Пушкарев Алексей Васильевич, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-0931-997X; e-mail: lesa-pushkaryov@mail.ru

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-0996-5995; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Information about the authors:

Ainur F. Nasretidinov, oncologist at the Outpatient department of anticancer drug therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-8340-7962; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Nadezhda I. Sultanbaeva, oncologist at the Department of anticancer drug therapy No. 1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-5926-0446; e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Shamil I. Musin, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Surgery Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Chair of Oncology and Pathology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; ORCID: 0000-0003-1185-977X; e-mail: musin_shamil@mail.ru

Oleg N. Lipatov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Course of Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; ORCID: 0000-0002-8867-504X; e-mail: lipatovoleg@bk.ru

Adel A. Izmailov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Chair of Urology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; chief medical officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-8461-9243; e-mail: ufa.rkod@doctorr.ru

Rustam T. Ayupov, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-6769-7194; e-mail: ru2003@bk.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Oncology with oncology and pathology courses of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; oncologist at the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-3734-2779; e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Alexey V. Pushkarev, oncologist at the Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-0931-997X; e-mail: lesa-pushkaryov@mail.ru

Aleksandr V. Sultanbaev, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of anticancer drug therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-0996-5995; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Подтверждающее исследование эффективности и переносимости терапии трифлуридином/типирацилом (TAS-102) в российской популяции больных химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки

М.Ю. Федянин^{1,3}, e-mail: fedianinmu@mail.ru, Ф.В. Моисеенко^{2,4,5}, Д.А. Чекини¹, В.А. Чубенко², А.С. Жабина^{2,4}, Л.А. Загорская², М.М. Крамчанинов², С.А. Тюляндин¹, В.М. Моисеенко²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Трифлуридин/типирацил (Trifluridine/Tipiracil – FTD/TPI) – новый химиотерапевтический препарат, одобренный более чем в 60 странах для применения у больных метастатическим раком толстой кишки, у которых зарегистрировано прогрессирование или непереносимость лечения фторпиримидинами, оксалиплатином и иринотеканом, анти-VEGF- и анти-EGFR-таргетными агентами. В настоящем исследовании впервые оценена эффективность и переносимость терапии препаратом FTD/TPI в российской популяции пациентов.

Материалы и методы. Проведено подтверждающее открытое однорукавное нерандомизированное исследование в 2 клинических центрах РФ. Основными критериями включения явились: проведение не менее 2-й линии стандартной системной терапии по поводу метастатической аденокарциномы толстой кишки. В качестве первичного критерия эффективности выбрана 2-месячная выживаемость без прогрессирования; вторичными – медиана выживаемости без прогрессирования, частота контроля заболевания, оценка безопасности, общая выживаемость. Номер исследования: NCT03274882.

Результаты. Всего включено в исследование 26 пациентов; медиана возраста составила 60,5 лет (от 30 до 78); 19 (73%) женщин; 4 пациента с ECOG 0 и 22 – с ECOG 1. Всем больным ранее проводилась терапия с включением оксалиплатина, иринотекана, фторпиримидинов, 21 (81%) – бевацизумаба, 6 (23%) – анти-EGFR-антитела, 2 (7,7%) – регорафениба. Медиана курсов лечения составила 4 (1–21), 11 (42,3%) пациентов находились на лечении 6 и более месяцев. Двухмесячная выживаемость без прогрессирования составила 52% при медиане выживаемости без прогрессирования 4 мес. (95% ДИ 1,8–7,4 мес.). Медиана общей выживаемости составила 11 мес. (95% ДИ 5,2–16,8 мес.). Контроль болезни достигнут у 60%. Среди нежелательных явлений, связанных с лечением (≥5 пациентов), преобладали нейтропения, тошнота, рвота, анемия, слабость. Большинство осложнений было 1–2-й ст. Среди нежелательных явлений 3–4-й степени чаще встречалась нейтропения, у 3 пациентов зарегистрирована фебрильная нейтропения 3-й ст.

Выводы. В российской популяции больных химиорефрактерным раком толстой кишки препарат FTD/TPI (TAS-102) показывает эффективность и переносимость, аналогичные регистрационному исследованию RECURSE.

Ключевые слова: трифлуридин/типирацил, TAS-102, метастатический рак, толстая кишка, химиотерапия, таргетная терапия

Для цитирования: Федянин М.Ю., Моисеенко Ф.В., Чекини Д.А., Чубенко В.А., Жабина А.С., Загорская Л.А., Крамчанинов М.М., Тюляндин С.А., Моисеенко В.М. Подтверждающее исследование эффективности и переносимости терапии трифлуридином/типирацилом (TAS-102) в российской популяции больных химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки. *Медицинский совет.* 2020;(20):47–52. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-47-52.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Confirmatory study of the efficacy and tolerability of trifluridine/tipiracil (TAS-102) therapy in the Russian population with chemorefractory metastatic colorectal cancer

Mikhail Yu. Fedyanin^{1,3}, e-mail: fedianinmu@mail.ru, Fedor V. Moiseenko^{2,4,5}, Djennet A. Chekini¹, Viacheslav A. Chubenko², Albina S. Zhabina^{2,4}, Lyudmila A. Zagorskaya², Mikhail M. Kramchaninov², Sergei A. Tjulandin¹, Vladimir M. Moiseyenko²

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² St Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

⁴ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Trifluridine/Tipiracil (FTD/TPI) is a new chemotherapeutic drug approved in more than 60 countries for use in patients with metastatic colorectal cancer who have registered progression or intolerance to treatment with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan, anti-VEGF- and anti-EGFR-targeted agents. This study evaluated for the first time the effectiveness and tolerability of FTD/TPI therapy in the Russian patient population.

Materials and methods. A confirmatory open-label single-arm non-randomized trial was conducted in 2 clinical centres in Russia. The main criteria for inclusion were: conduction of at least the 2nd line of standard systemic therapy for metastatic colon adenocarcinoma. The primary efficacy criteria were: 2-month progression-free survival; secondary – median progression-free survival, disease control frequency, safety assessment, overall survival. Research number: NCT03274882.

Results. A total of 26 patients were included in the study; the median age was 60.5 years (30 to 78); 19 (73%) women; and 4 patients with ECOG 0 and 22 – with ECOG 1. All patients were previously treated with the inclusion of oxaliplatin, irinotecan, fluoropyrimidines, 21 (81%) – bevacizumab, 6 (23%) – anti-EGFR antibodies, and 2 (7.7%) – regorafenib. The median for treatment courses was 4 (1–21), 11 (42.3%) patients were treated for 6 months or more. The two-month progression-free survival rate was 52% with a median progression-free survival rate of 4 months (95% CI 1.8–7.4 months). The median of total survival rate was 11 months (95% CI 5.2–16.8 months). Disease control was achieved in 60%. Neutropenia, nausea, vomiting, anemia, weakness prevailed among undesirable events associated with treatment (≥ 5 patients). The majority of complications were of the 1st–2nd degree. Among the undesirable events of the 3rd–4th degree, neutropenia was more common, while in 3 patients febrile neutropenia of the 3rd degree was registered.

Conclusions. In the Russian population of patients with colorectal chemorefractory cancer, the drug FTD/TPI (TAS-102) shows efficacy and tolerability comparable to the RECOURSE registration study.

Keywords: Trifluridine/Tipiracil, TAS-102, metastatic cancer, colorectal, chemotherapy, targeted therapy

For citation: Fedyanin M.Yu., Moiseenko F.V., Chekini D.A., Chubenko V.A., Zhabina A.S., Zagorskaya L.A., Kramchaninov M.M., Tjulandin S.A., Moiseyenko V.M. Confirmatory study of the efficacy and tolerability of trifluridine/tipiracil (TAS-102) therapy in the Russian population with chemorefractory metastatic colorectal cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):47–52. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-47-52.

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

ВВЕДЕНИЕ

Трифлуридин/типирацил (Trifluridine/Tipiracil – FTD/TPI), также известный как TAS-102, представляет собой новый химиотерапевтический таблетированный препарат, одобренный более чем в 60 странах, включая США, Японию, страны Европейского союза, для применения у больных метастатическим раком толстой кишки, у которых зарегистрировано прогрессирование или непереносимость лечения фторпиримидинами, оксалиплатином и иринотеканом, анти-VEGF- и анти-EGFR-таргетными агентами. FTD/TPI включает в себя 2 компонента в отношении 2:1 – трифлуридин – аналог нуклеозида, который после фосфорилирования способен встраиваться в ДНК, вызывая ее дисфункцию, и типирацил гидрохлорид, ингибирующий фермент тимидин фосфорилазу, тем самым увеличивая биодоступность трифлуридина [1]. В проспективном рандомизированном исследовании III фазы в сравнении с плацебо и наилучшей поддерживающей терапией применение нового химиопрепарата улучшило медиану продолжительности жизни с 5,2 до 7,2 мес. (ОР 0,69, $p < 0,0001$), а одногодичную общую выживаемость – с 16,6 до 27,3% [2]. И хотя медиана общей выживаемости была выше среди пациентов из Японии, наибольшее снижение риска смерти в сравнении с плацебо зарегистрировано для больных из США, Европы, а затем уже из Японии: ОР 0,56 (95% ДИ 0,34–0,94), ОР 0,62 (95% ДИ 0,48–0,80) и ОР 0,75 (95% ДИ 0,57–1,0) соответственно. Аналогичные тенденции были получены и в отношении выживаемости без прогрессирования. При этом в японской популяции пациентов чаще встречалась анемия 3–4-й ст. (14,1% против 13% в США и 23% в Европе), но реже нейтропения (31,3% против 29,3%

против 1,7% соответственно) [3]. Учитывая полученные различия в эффективности и переносимости в различных географических подгруппах пациентов, отсутствие больных из РФ в регистрационном исследовании, была инициирована работа по оценке эффективности и переносимости терапии препаратом FTD/TPI в российской популяции пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено однорукавное нерандомизированное проспективное исследование II фазы в 2 клинических центрах РФ. Регистрационный номер исследования – NCT03274882.

Основными критериями включения пациентов в исследование явились: больные с морфологически подтвержденным метастатическим раком толстой кишки, у которых ранее зарегистрировано прогрессирование или непереносимость терапии с включением фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана и, при наличии доступа, анти-VEGF-препаратов и анти-EGFR-антител при отсутствии мутаций в генах RAS, если такой анализ проводился; ECOG 0–1; возраст старше 18 лет; наличие измеряемых проявлений болезни в соответствии с критериями RECIST 1.1; удовлетворительная функция печени, почек, кроветворения, подписанное информированное согласие.

Режим лечения включал пероральный прием FTD/TPI (TAS-102) в дозе 35 мг/м² x 2 раза в день 1–5, 8–12 дни, 1 раз в 28 дней. Лечение проводилось до прогрессирования или непереносимой токсичности. Оценка эффективности лечения выполнялась 1 раз в 8 нед. до прогрессирования, независимо продолжает прием препарата пациент или

лечение прекращено не по прогрессированию заболевания. Схема исследования и лечения представлена на рис. 1.

Основным критерием эффективности выбран уровень 2-месячной выживаемости без прогрессирования, оцениваемый как процент больных без прогрессирования и смерти через 2 мес. после начала лечения, в рамках исследования к общему числу пациентов, которые начали терапию. Данный критерий выбран исходя из результатов регистрационного исследования RECOURSE, в котором медиана выживаемости без прогрессирования составила 2 мес. [2].

Вторичными критериями в исследовании явились: выживаемость без прогрессирования, оцениваемая с момента начала лечения до прогрессирования или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения; частота контроля болезни, оцениваемой как доля пациентов с объективным эффектом или стабилизацией от общего числа больных; частота объективных эффектов – доля пациентов с объективным эффектом от общего числа больных; время ухудшения функционального статуса пациентов – время, за которое происходило ухудшение показателя ECOG ≥ 2 ; общая выживаемость, рассчитанная с момента начала лечения до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения; частота нежелательных явлений, оцениваемых по критериям NCI-CTCAE 4.03.

Популяция больных для оценки основного критерия эффективности была определена пациентами, которым выполнена как минимум одна оценочная компьютерная томография. При выбывании пациента вследствие смерти от прогрессирования до 1 оценочного визита данное событие расценивалось как прогрессирование. Анализ переносимости терапии исследуемым препаратом проводился на популяции пациентов, у которых был хотя бы один прием FTD/TPI.

Объем выборки пациентов рассчитывался исходя из следующей статистической гипотезы: нулевая гипотеза (H₀): отсутствие прогрессирования заболевания через 2 мес. от начала лечения будет отмечено у 20% больных; альтерна-

тивная гипотеза (H₁): отсутствие прогрессирования заболевания через 2 мес. от начала лечения будет зарегистрировано у 50% больных. При вероятности ошибки I рода 5%, ошибки II рода – 10% необходимо включить в исследование 26 пациентов. Результаты исследования будут считаться положительными, если через 2 мес. от начала лечения останется не менее 10 живых пациентов без прогрессирования. Расчет выборки основывался на биномиальном распределении и проводился по формулам из книги Johnson, Kotz and Kemp (1992, equation 3.20) [4] в программе SAS.

При статистическом анализе результатов исследования применялись методы описательной статистики: для непараметрических переменных – число наблюдений, число и процент пациентов с данным признаком; при параметрических – число наблюдений, среднее и стандартное отклонение, медиана, значения 1 и 3 квартилей, минимум и максимум. Выживаемость оценивалась по кривым Каплана – Майера, представлялась в медианах с 95%-ным доверительным интервалом.

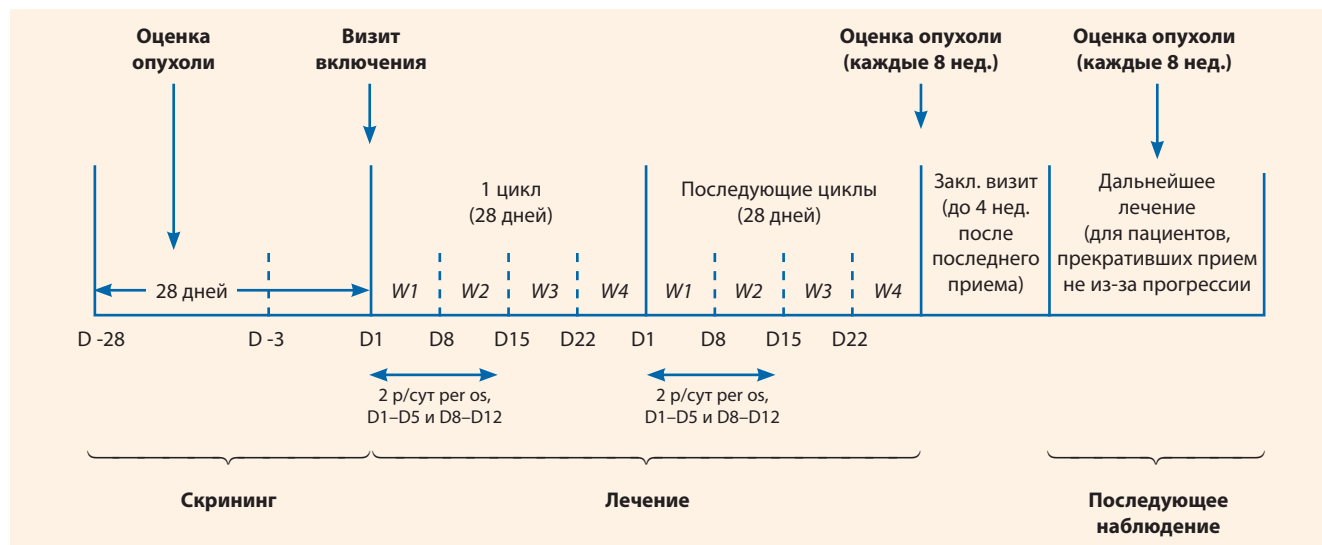
РЕЗУЛЬТАТЫ

С марта 2017 г. по декабрь 2018 г. в исследование было включено 26 пациентов с медианой возраста 60,5 лет, которые получили хотя бы один прием препарата FTD/TPI. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинству пациентов проведено более 4 линий терапии, а длительность метастатической болезни 18 и более месяцев отмечена у 76,9%. Более 90% больных имело 3 и более органа, пораженных метастазами, функциональный статус ECOG 0 на момент начала терапии описан только у 15,4% пациентов.

Медиана числа курсов FTD/TPI составила 4 (1–21), со средней длительностью лечения 25,1 нед., 11 (42,3%) пациентам лечение проводилось 4 и более месяца. У 13 (52%) больных потребовалось отсрочить начало хотя бы 1 курса лечения, медиана числа отложенных курсов

● **Рисунок 1.** Схема лечения

● **Figure 1.** Treatment scheme



● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Characteristics of patients

Признак	n (%)
Медиана возраста (мин. – макс.)	60,5 (30–78)
Женский пол	19 (73%)
ECOG PS:	
• 0	4 (15,4%)
• 1	22 (84,6%)
Локализация первичной опухоли:	
• Правосторонняя	5 (19,2%)
• Левосторонняя	11 (42,3%)
• Прямая кишки	9 (34,6%)
• Неизвестно	1 (3,9%)
Мутация в генах RAS	14 (53,8%)
Длительность метастатической болезни:	
• <18 мес.	6 (23,1%)
• ≥18 мес.	20 (76,9%)
Число органов с метастазами:	
• 1–2	2 (7,7%)
• ≥3	24 (92,3%)
Число предшествующих линий химиотерапии:	
• 1	1 (3,9%)
• 2	4 (15,4%)
• 3	3 (11,5%)
• ≥4	18 (69,2%)
Препараты в предшествующей системной терапии:	
• оксалиплатин	26 (100%)
• иринотекан	26 (100%)
• фторпиримидины	26 (100%)
• анти-VEGF	21 (80,8%)
• анти-EGFR	6 (23,1%)
• регорафениб	2 (7,7%)

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group performance status; VEGF – vascular endothelial growth factor; EGFR – epidermal growth factor receptor.

терапии FTD/TPI составила 1,7, отсрочка начала 4 и более курсов зарегистрирована у 8 (30,8%) пациентов. Снижение дозы исследуемого препарата на одном из курсов лечения потребовалось 7 (26,9%) больным.

Среди 25 пациентов, у которых возможно было оценить выживаемость (1 пациент выбыл до выполнения 1 оценочного визита не по прогрессированию), показатель 2-месячной выживаемости без прогрессирования составил 52%, при медиане выживаемости без прогрессирования 4 мес. (95% ДИ 1,8–7,4) (рис. 2). Расчетная вероятность выживаемости без прогрессирования на 2, 4 и 6 мес. составила 0,6, 0,5 и 0,4 соответственно. Контроль болезни удалось достичь у 60% пациентов (95% ДИ 38,7–78,9). У всех этих 15 пациентов зарегистрирована стабилизация при длительности контроля болезни 8,4 мес. (у 93,3% – 3 и более месяца).

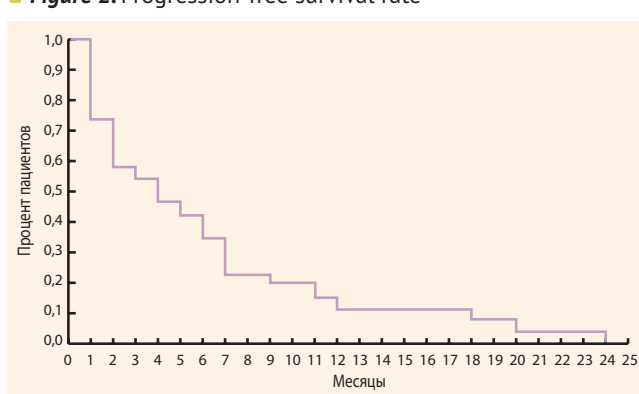
Медиана общей выживаемости составила 11 мес. (95% ДИ 5,2–16,8) при показателях 6-, 9- и 12-месячной выживаемости 0,62; 0,58 и 0,46 соответственно (рис. 3).

Медиана времени до ухудшения функционального статуса до уровня ECOG ≥ 2 составила 7,7 мес. Среди 12 пациентов (46,2%) с ухудшением статуса ECOG у 2 больных произошло снижение ECOG с 0 до 2, у 6 – с 1 до 2 и у 4 – с 1 до 3. У 13 больных (50%) функциональный статус не менялся.

Осложнения, связанные с исследуемым препаратом, зарегистрированы у 76,9% из 26 пациентов. Спектр,

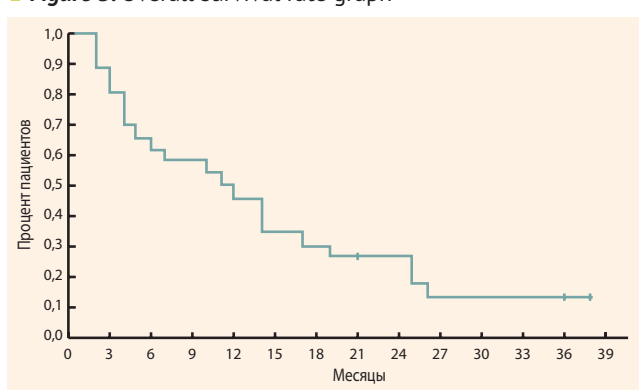
● **Рисунок 2.** График выживаемости без прогрессирования

● **Figure 2.** Progression-free survival rate



● **Рисунок 3.** График общей выживаемости

● **Figure 3.** Overall survival rate graph



частота и тяжесть нежелательных явлений представлены в табл. 2 (отмечены осложнения с частотой проявления ≥ 10%). Наиболее часто осложнения 3–4-й ст. проявлялись нейтропенией (у 3 пациентов зарегистрирована фебрильная нейтропения 3-й ст.), диареей, тошнотой, анемией и слабостью.

Среди 13 (52%) пациентов, которым потребовалась отсрочка начала очередного курса лечения, у 12 больных в качестве причины фигурировала нейтропения, у 1 – анемия. Из 7 (26,9%) пациентов, которым потребовалось снижение дозы препарата, у 5 снижение дозы сопровождалось отсрочкой начала курса терапии. Только у 2 пациентов (7,7%) лечение было полностью прекращено в связи с нежелательными явлениями: у 1 больного – общее ухудшение состояния 3-й ст., у 2 – прогрессирование основного заболевания. Не отмечено смертей в процессе лечения; 3 пациента умерло в процессе 30 дней наблюдения в связи с прогрессированием.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании более 10 пациентов находились на лечении без прогрессирования более 2 мес., что подтверждает эффективность препарата FTD/TPI и российской популяции больных метастатическим химиореф-

рактерным раком толстой кишки. Если же сравнить эффективность с результатами регистрационного исследования RECOUSE, то можно отметить лучшие показатели в нашей работе: медиана выживаемости без прогрессирования была в 2 раза выше – 4 мес. против 2 мес. терапии; частота достижения контроля болезни – 60% против 44%; медиана общей выживаемости – 11 мес. против 7,2 мес.; медиана времени до ухудшения функционального статуса до уровня ECOG ≥ 2 – 7,2 мес. против 5,7 мес. [5]. Такие различия можно объяснить небольшой выборкой пациентов, участием в исследовании только 2 академических клинических центров, а также превалированием пациентов с длительно текущим метастатическим заболеванием (18 и более месяцев). Последний факт, как известно, в популяции больных с химиорефрактерным раком толстой кишки был ассоциирован с большим числом пациентов без прогрессирования в течение 4–6 мес. как в отношении применения FTD/TPI [6], так и регорафениба [7, 8]. Также данный фактор может отражать медленную скорость роста опухоли, что является некоторым сигналом о возможности с большей вероятностью достичь контроля болезни на препарате FTD/TPI в сравнении с регорафенибом [9].

Рассматривая особенности переносимости FTD/TPI в российской популяции пациентов, отметим, что общее число осложнений и частота нежелательных явлений 3–4 ст. были аналогичными регистрационному исследованию: 76,9% против 98% и 65,3% против 69% соответственно.

● **Таблица 2.** Нежелательные явления, связанные с исследуемым препаратом

● **Table 2.** Adverse events related to the studied drug

Нежелательные явления	Все степени n (%)	3–4-й степени n (%)
Все	20 (76,9%)	17 (65,3%)
Все серьезные нежелательные явления	17 (65,4%)	5 (19,2%)
Нейтропения	18 (69,2%)	12 (46,2%)
Диарея	8 (30,8%)	0
Анемия	8 (30,8%)	3 (11,5%)
Астения	8 (30,8%)	1 (3,8%)
Снижение аппетита	8 (30,8%)	0
Слабость	7 (26,9%)	1 (3,8%)
Тошнота	7 (26,9%)	0
Фебрильная нейтропения	3 (11,5%)	3 (11,5%)
Рвота	3 (11,5%)	0

Однако число серьезных нежелательных явлений (SAE) зарегистрировано больше в нашей работе: 65,4% против 30%. Последнее можно объяснить тем, что часть SAE были связаны с прогрессированием заболевания, часть в соответствии с протоколом трактовались как не жизнеугрожающие, но значимые с медицинской точки зрения. В спектре осложнений 3–4-й ст., так же как и в популяции США и Европы, лидировала нейтропения при аналогичной частоте фебрильной нейтропии, а частота анемий была приближена к японской популяции пациентов [3].

Еще одним фактором, по которому можно судить о переносимости терапии любым препаратом, это доля пациентов, которым потребовалась редукция дозы или отсрочка начала курсов лечения. Начало курса терапии было отложено в регистрационном исследовании у 53%, в исследовании в РФ – 52%; редукция дозы FTD/TPI – у 14% и 26,9% соответственно [3]. Такое, практически в 2 раза, увеличение числа случаев редукции препарата, возможно, явилось одним из факторов, ассоциированным с более высокими показателями выживаемости пациентов в РФ [10].

Небольшое число пациентов и нерандомизированный характер исследования ограничили нам возможность проведения поиска прогностических и предикторных маркеров. Тем не менее минимально необходимое число пациентов, проспективный набор больных позволили подтвердить эффективность и переносимость препарата FTD/TPI (TAS-102) в российской популяции пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки, аналогичные регистрационному исследованию RECOUSE.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проспективного исследования по применению трифлуридина/типирацила у пациентов с химиорефрактерным метастатическим раком толстой кишки в РФ показали сопоставимую с регистрационными исследованиями эффективность и переносимость препарата. Это позволяет назначать его при прогрессировании после схем с включением оксиплатина, иринотекана, фторпиримидинов, таргетной терапии. И после получения регистрации в РФ препарат может быть рекомендован для включения в клинические рекомендации по лечению метастатического рака толстой кишки как в монорежиме, так, возможно, и в комбинации с бевацизумабом в 3 и последующих линиях лечения [11, 12].



Поступила / Received 06.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.10.2020
Принята в печать / Accepted 29.10.2020

Список литературы / References

- Kish T., Uppal P. Trifluridine/Tipiracil (Lonsurf) for the treatment of metastatic colorectal cancer. *PT*. 2016;41(5):314–325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4849340/>
- Mayer R.J., Ohtsu A., Yoshino T., Falcone A., Garcia-Carbonero R., Tabernero J. et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: final survival results of the phase III recourse trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(4S):634. doi: 10.1200/jco.2016.34.4_suppl.634.
- Van Cutsem E., Mayer R.J., Laurent S., Winkler R., Grávalos C., Benavides M. et al. The subgroups of the phase III RECOUSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2018;90:63–72. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.009.
- Johnson N.L., Kotz S., Kemp A.W. *Univariate discrete distributions*. 2nd ed. John Wiley & Sons; 1992. 565 p. Available at: <https://ideas.repec.org/a/eee/csdata/v17y1994i2p240-241.html>.
- Mayer R.J., Van Cutsem E., Falcone A., Yoshino T., Garcia-Carbonero R., Mizunuma N. et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1414325.

6. Cremolini C., Rossini D., Martinelli E., Pietrantonio F., Lonardi S., Noventa S. et al. Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) in refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter register in the frame of the Italian compassionate use program. *Oncologist*. 2018;23(10):1178–1187. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0573.
7. Garcia-Carbonero R., Van Cutsem E., Ciardiello F., Sobrero A., Banzi C., Barone C. et al. Subgroup analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) in the phase 3b CONSIGN trial who had progression-free survival (PFS) >4 months (m). *Ann Oncol*. 2016;27(4 Suppl):39–54. doi: 10.1093/annonc/mdw335.27.
8. Grothey A., Falcone A., Humblet Y., Bouche O., Mineur L., Adenis A. et al. Characteristics of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib (REG) who had progression-free survival (PFS) >4 months (m): Subgroup analysis of the phase 3 CORRECT trial. *Ann Oncol*. 2016;27(6 Suppl):149–206. doi: 10.1093/annonc/mdw370.64.
9. Masuishi T., Taniguchi H., Kawakami T., Kawamoto Y., Kadowaki S., Onozawa Y. et al. Impact of tumour growth rate during preceding treatment on tumour response to regorafenib or trifluridine/tipiracil in refractory metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2019;4(6):e000584. 2016;27(6):506. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000584.
10. Fernandez Montes F.A., Vazquez Rivera F., Martinez Lago M., Covela Rúa M., Cousillas Castiñeiras A., Gonzalez Villarreal P. et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in third-line and beyond for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: patterns of use and prognostic nomogram. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(3):351–359. 2016;27(6):506. doi: 10.1007/s12094-019-02130-x.
11. Kotani D., Kuboki Y., Horasawa S., Kaneko A., Nakamura Y., Kawazoe A. et al. Retrospective cohort study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1253. doi: 10.1186/s12885-019-6475-6.
12. Pfeiffer P., Yilmaz M., Möller S., Zitnjak D., Krogh M., Petersen L.N. et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):412–420. 2016;27(6):506. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30827-7.

Информация об авторах:

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и гематологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3; ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN-код: 4381-5628; e-mail: fedianinmu@mail.ru

Моисеенко Федор Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий отделением химиотерапии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0003-2544-9042; SPIN-код: 7462-2225; e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Чекини Дженнет Ашеровна, к.м.н., врач-онколог отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Чубенко Вячеслав Андреевич, к.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; ORCID: 0000-0001-6644-6687; e-mail: vchubenko@me.com

Жабина Альбина Сергеевна, к.м.н., врач-онколог онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) биотерапии отделения, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

Загорская Людмила Анатольевна, врач-химиотерапевт онкологического химиотерапевтического отделения (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

Крамчанинов Михаил Михайлович, врач-онколог онкологического химиотерапевтического (противоопухолевой лекарственной терапии) биотерапии отделения, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-9807-2229; e-mail: stjulandin@gmail.com

Моисеенко Владимир Михайлович, д.м.н., профессор, директор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; ORCID: 0000-0003-4807-7915; e-mail: moiseyenko@gmail.com

Information about the authors:

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncological Department of Medication-assisted Treatment (Chemotherapeutic) No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Hematology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; ORCID: 0000-0001-5615-7806; e-mail: fedianinmu@mail.ru

Fedor V. Moiseenko, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, head of the Chemotherapy Department, St Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Oncology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0003-2544-9042; e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Djennet A. Chekini, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Oncological Department of Medication-assisted Treatment (Chemotherapeutic) No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Viacheslav A. Chubenko, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Oncological Chemotherapeutic department (anticancer drug therapy) for solid tumours, St Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-6644-6687; e-mail: vchubenko@me.com

Albina S. Zhabina, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Oncological Chemotherapeutic (anticancer drug therapy) Biotherapy Department, St Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

Ludmila A. Zagorskaya, Chemotherapist of the Oncological Chemotherapeutic department (anticancer drug therapy) for solid tumours, St Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

Mikhail M. Kramchaninov, Oncologist of the Oncological Chemotherapeutic (anticancer drug therapy) Biotherapy Department, St Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

Sergei A. Tjulandin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncological Department of Medication-assisted Treatment (Chemotherapeutic) No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9807-2229; e-mail: stjulandin@gmail.com

Vladimir M. Moiseyenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor, director, St Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-4807-7915; e-mail: moiseyenko@gmail.com

Современная комбинированная таргетная и иммунотерапия метастатической меланомы кожи

С.А. Проценко¹, e-mail: s.protsenko@list.ru, Е.Н. Имянитов¹, А.И. Семенова¹, Д.Х. Латипова¹, А.В. Новик^{1,2}, Д.О. Юрлов¹, А.П. Оганесян¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Меланома кожи является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований. Метастатическая меланома кожи обладает чрезвычайно неблагоприятным клиническим прогнозом с высоким процентом смертности, что составляет 80% всех смертей от злокачественных образований кожи. Подходы к терапии метастатической меланомы кожи динамично развиваются на протяжении последнего десятилетия. Новые лекарственные препараты и их комбинации становятся доступнее. В связи с достижениями молекулярной генетики и разработкой новых таргетных препаратов значительно улучшились результаты лечения, в первую очередь общая выживаемость и время до прогрессирования заболевания, что определило новые задачи для продолжения исследований в этой области. Разработка новых вариантов терапии пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой с мутацией в гене BRAFV600 по-прежнему остается крайне востребованной. Появляющиеся данные клинических и доклинических исследований подтверждают, что между ингибиторами контрольных точек иммунного ответа и ингибиторами BRAF и MEK может наблюдаться синергия. Несмотря на то что ингибиторы сигнального пути BRAF имеют высокую частоту объективных ответов, в большинстве случаев длительность их невелика. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа обеспечивают более длительный эффект, однако частота ответов относительно низкая. Комбинирование двух типов терапии может повысить показатели выживаемости в течение длительного периода. Представленный обзор демонстрирует результаты рандомизированных исследований III фазы, позволивших определить современные стандарты в лечении метастатической меланомы кожи. Также продемонстрирован собственный опыт применения тройной комбинации таргетной терапии BRAF/MEK-ингибиторами в сочетании с ингибиторами PD-1.

Ключевые слова: серин-треониновая киназа BRAF, вемурафениб, таргетная терапия, метастатическая меланома кожи, атезолизумаб, комбинированная терапия

Для цитирования: Проценко С.А., Имянитов Е.Н., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Новик А.В., Юрлов Д.О., Оганесян А.П. Современная комбинированная таргетная и иммунотерапия метастатической меланомы кожи. *Медицинский совет*. 2020;(20):54–61. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-54-61.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern combined targeted and immunotherapy of metastatic skin melanoma

Svetlana A. Protsenko¹, e-mail: s.protsenko@list.ru, Evgeny N. Imyanitov¹, Anna I. Semenova¹, Dilorom Kh. Latipova¹, Aleksei V. Novik^{1,2}, Dmitriy O. Yurlov¹, Ani P. Oganessian¹

¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Melanoma of the skin is one of the most aggressive malignant neoplasms. Metastatic skin melanoma has an extremely poor clinical prognosis with a high mortality rate, accounting for 80% of all deaths from skin malignancies. The approaches to the treatment of metastatic skin melanoma have been dynamically developing over the past decade. New drugs and their combinations are becoming more affordable. In connection with the advances in molecular genetics and the development of new targeted drugs, treatment outcomes have significantly improved: first of all, overall survival and the time to progression of the disease, which has set new challenges for continuing research in this area. The development of new treatment options for patients with inoperable and/or metastatic melanoma with a mutation in the BRAFV600 gene is still in high demand. Emerging data from clinical and preclinical studies suggest that synergies can be observed between inhibitors of immune checkpoints and inhibitors of BRAF and MEK. Despite the fact that inhibitors of the BRAF signaling pathway have a high frequency of objective responses, in most cases their duration is short. Inhibitors of immune checkpoints provide a longer lasting effect, but the response rate is relatively low. Combining the two types of therapy can improve survival rates over the long term. This review demonstrates the results of phase III randomized trials that have allowed to determine the current standards in the treatment of metastatic skin melanoma. We also demonstrated our own experience of using a triple combination of targeted therapy with BRAF/MEK inhibitors in combination with PD-1 inhibitors.

Keywords: serine-threonine kinase BRAF, vemurafenib, targed therapy, metastatic skin melanoma, atezolizumab, combination therapy

For citation: Protsenko S.A., Imyanitov E.N., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Novik A.V., Yurlov D.O., Oganessian A.P. Modern combined targeted and immunotherapy of metastatic skin melanoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):54–61. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-54-61.

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

ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований. Метастатическая меланома кожи (ММК) обладает чрезвычайно неблагоприятным клиническим прогнозом с высоким процентом смертности, что составляет 80% всех смертей от злокачественных образований кожи.

Всемирная заболеваемость и смертность от данного онкологического заболевания увеличилась за последние десятилетия. По данным The Global Cancer Observatory (GCO), в 2018 г. в мире было зарегистрировано 287 723 новых случаев меланомы кожи.

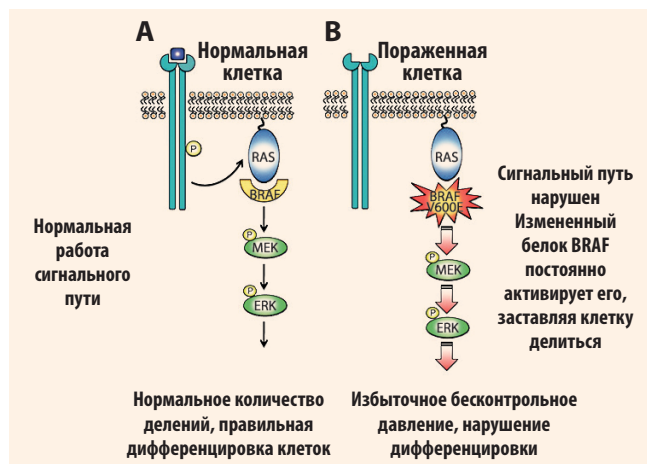
В настоящее время, основываясь на достижениях молекулярной генетики и изучении молекулярного патогенеза меланомы, были выделены четыре геномных подтипа: BRAF-мутант, NRAS-мутант, NF1-потеря и трижды негативный дикий тип [1, 2].

Наиболее важным событием в патогенезе данного злокачественного новообразования следует считать идентификацию активирующей мутации в гене BRAF [3].

Ген BRAF кодирует серин-треониновую киназу, которая участвует в передаче пролиферативного каскада (рис. 1). В норме активация белков семейства RAF наблюдается при поступлении к клетке сигнала к делению: при этом фактор роста (лиганд) взаимодействует с расположенными на мембране тирозинкиназными рецепторами, вызывая димеризацию последних. Данные рецепторы фосфорилируют друг друга по тирозину, что увеличивает их аффинность к молекулам-мишеням. В результате этого происходит передача сигнала на белок семейства RAS, от него – на RAF, а затем на киназы MEK и ERK (MAPK). В случае меланцитоз, изменение которых приводит к формированию меланомы, в роли вовлеченного в заболевание рецептора выступает тирозинкиназа KIT. Из трех белков семейства RAS – HRAS, KRAS и NRAS – наибольшая часть активирующих мутаций приходится на NRAS [4, 5].

● **Рисунок 1.** Мутация в протоонкогене белка BRAF приводит к неконтролируемому росту опухоли

● **Figure 1.** A mutation in the BRAF proto-oncogene leads to uncontrollable growth of a tumour



В свою очередь, для генов семейства RAF (ARAF, BRAF и CRAF) меланома-ассоциированные мутационные повреждения характерны исключительно для BRAF. Мутации BRAF наблюдаются более чем в 60% меланом и наиболее часто встречаются у молодой когорты пациентов, демонстрируя, в свою очередь, тенденцию к корреляции с более агрессивным течением заболевания [6, 7].

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

Появление первого специфического ингибитора мутированного BRAF – препарата вемурафениб – пробудило интерес к более систематическому определению данной мутации [8].

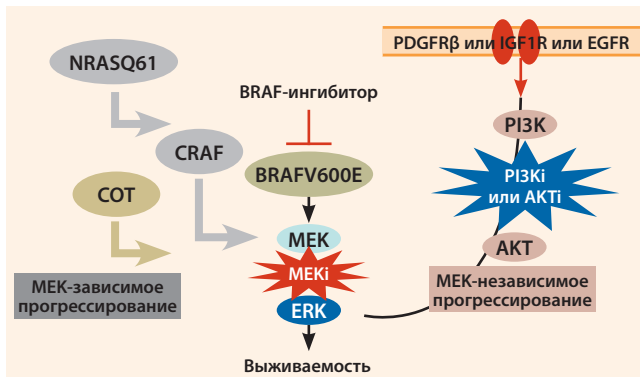
На основании данных исследований был разработан второй BRAF-ингибитор дабрафениб, также блокирующий повышенную тирозинкиназную активность белка – передатчика сигнала BRAF.

Регистрационное исследование BRIM-3 продемонстрировало однозначные преимущества препарата перед стандартной химиотерапией дакарбазином: отмечено увеличение общей выживаемости (ОВ) (13,6 против 9,7 мес., $p < 0,001$), выживаемости без прогрессирования (ВБП) (6,9 против 1,6 мес., $p < 0,001$). Частота объективных ответов на терапии вемурафенибом была в 9 раз выше, чем у дакарбазина (57 и 9% соответственно) [9]. В соответствии с финальными данными исследования BRIM-3 17% пациентов с метастатической меланомой кожи живы в течение 4 лет и более на фоне терапии вемурафенибом [10]. Подобные результаты были получены при сравнении другого ингибитора BRAF дабрафениба с дакарбазином [11].

Несмотря на начальный выраженный клинический эффект, у половины больных через относительно короткий промежуток времени наступает бурное прогрессирование. Невзирая на высокую эффективность таргетной терапии в монорежиме, рано или поздно развивается резистентность опухоли. В ходе изучения механизма развития резистентности был обнаружен феномен независимой активации нижележащего белка – передатчика сигнала MEK (рис. 2). Ингибирование BRAF приводит к прерыванию фосфори-

● **Рисунок 2.** Механизм приобретенной резистентности к BRAF-ингибиторам

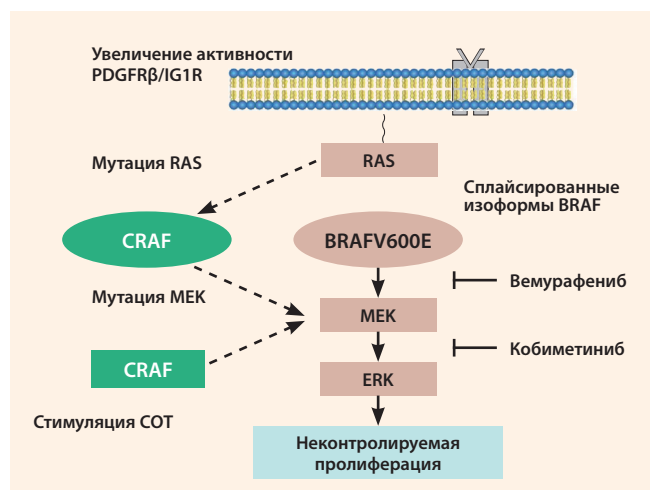
● **Figure 2.** A mechanism of acquired resistance to BRAF inhibitors



лирования белка – передатчика MEK и фактора транскрипции ERK. Недостаточная активность ERK активирует белок с тирозин-киназной активностью MAP3K8, который способен напрямую фосфорилировать MEK и, таким образом, обойти блок ингибирования BRAF [12]. Понимание этого механизма резистентности сделало целесообразным использование комбинации BRAF/MEK-ингибиторов, что позволило предотвратить развитие резистентности за счет вертикального ингибирования двух молекул передатчиков в одном сигнальном пути (рис. 3).

Так, в рандомизированном исследовании COMBI-d проведено сравнение дабрафениба и комбинации дабрафениба и траметиниба у больных с мМК в первой линии лечения. Комбинация показала явные преимуще-

- **Рисунок 3.** Комбинация BRAF- и MEK-ингибиторов: двойная блокада MAPK-киназного пути
- **Figure 3.** Combined BRAF and MEK inhibition: dual blockade of the MAP kinase pathway



ства по сравнению с монотерапией, уменьшив относительный риск смерти на 29% (25,1 и 18,7 мес.) [13]. Схожие результаты были получены для другой комбинации – вемурафениба и кобиметиниба [14]. На основании результатов данных исследований комбинация ингибиторов BRAF и MEK стала стандартом первой линии системной лекарственной противоопухолевой терапии у больных диссеминированной меланомой с мутацией V600 гена BRAF [15, 16].

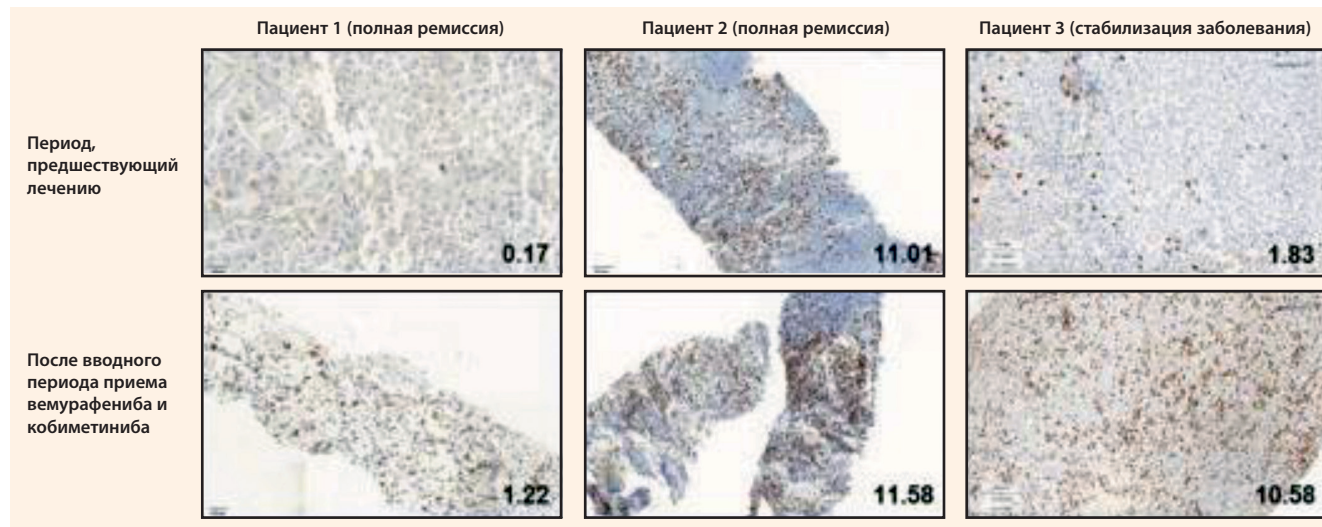
НОВОЕ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

В последние годы проводится активное изучение применения тройной комбинации ингибиторов BRAF и MEK в сочетании с иммуноонкологическими препаратами. Полученные результаты ряда клинических исследований, проходящих в т. ч. и в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, демонстрируют впечатляющие результаты.

Известно, что пациенты с меланомой с наличием мутации в гене BRAF демонстрируют высокую частоту объективного ответа (ЧОО) при применении ингибиторов BRAF и MEK. Однако у большинства пациентов ответы на терапию недостаточно продолжительные [17]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа обеспечивают более длительный ответ, однако частота их развития относительно низкая [18].

Доклинические и трансляционные данные демонстрируют иммунологические эффекты ингибиторов BRAF и MEK, включая следующие [19–22]: инфильтрацию CD4+ и CD8+ T-клеток в опухоли, снижение количества регуляторных T-клеток и супрессорных клеток миелоидного происхождения, повышение количества меланома-ассоциированных антигенов (рис. 4). В связи с этим комбинирование ингибиторов BRAF и MEK в сочетании с ингиби-

- **Рисунок 4.** Проплиферация опухолевых CD8+ T-клеток до и после монотерапии вемурафенибом или комбинацией «вемурафениб + кобиметиниб» с последующим добавлением атезолизумаба [23]
- **Figure 4.** Proliferation of tumour CD8+ T cells before and after vemurafenib monotherapy or combination therapy with vemurafenib + cobimetinib followed by addition of atezolizumab [23]



рованием контрольных точек иммунного ответа может преодолеть клинические ограничения отдельных классов терапии и обеспечить более длительные ответы.

Согласно исследованию Ib-фазы у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене BRAFV600, предварительная терапия вемурафенибом и кобиметинибом за 4 нед. до начала терапии атезолизумабом хорошо переносилась и характеризовалась благоприятными изменениями в иммунном микроокружении опухоли [23, 24].

На ASCO и ESMO в 2020 г. были продемонстрированы результаты рандомизированного исследования III фазы IMspire150 об эффективности тройной комбинации [25].

В исследование были включены ранее не леченные пациенты с мМК с наличием мутации BRAF. Разрешалось включение больных с наличием бессимптомных метастазов в головной мозг. Все больные получали вемурафениб 960 мг 2 раза в день внутрь и кобиметиниб 60 мг внутрь ежедневно в течение 28 дней. Больные, рандомизированные в группу контроля, продолжали получать вемурафениб в прежней дозе 2 раза в день ежедневно, а кобиметиниб – в прежней дозе ежедневно 3 нед. с недель перерыва и введением плацебо каждые 2 нед. Больные в экспериментальной группе после 28-го дня получали вемурафениб в дозе 720 мг внутрь 2 раза в день ежедневно и кобиметиниб в дозе 60 мг внутрь ежедневно 3 нед. с недель перерыва и введением атезолизумаба в дозе 840 мг в/в каждые 2 нед. Лекарственная терапия проводилась до признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Основным критерием эффективности была ВБП, вторичными конечными точками были ЧОО, его продолжительность, общая продолжительность жизни и токсичность.

В исследование было включено 514 больных. Средний возраст составил 54 года. Диссеминированный характер заболевания был выявлен у 95% пациентов. При медиане наблюдения 19 мес. ВБП составило 15,1 мес. в группе атезолизумаба и 10,6 мес. в группе плацебо, что соответствует достоверному снижению относительного риска прогрессирования на 22% (HR = 0,78; p = 0,025). Позитивный эффект атезолизумаба отмечался во всех анализируемых подгруппах больных. ЧОО была примерно одинакова и составила 66,3 и 65,0% соответственно, однако он был достоверно продолжительнее в группе атезолизумаба (21,0 мес. и 12,6 мес.).

Обе сравниваемые комбинации обладали серьезной токсичностью, и нежелательные явления (НЯ) любой степени отмечались практически у всех больных (99%), частота НЯ 3–4-й степени зарегистрирована у 79 и 73% пациентов в группе атезолизумаба и контроля соответственно. Среди НЯ 3–4-й степени наиболее часто наблюдали повышение креатининфосфокиназы (20% в группе атезолизумаба и 15% в группе контроля), липазы (20 и 21% соответственно), АЛТ (13 и 9%), папулезную сыпь (13 и 10%). Побочные реакции с потенциальным иммуноопосредованным механизмом развития зарегистрированы у 63% больных в группе атезолизумаба и у 51% в группе контроля. Большинство из них были 1–2-й степе-

ни тяжести. В группе атезолизумаба назначение глюкокортикоидов для их купирования потребовалось 13% больным с повышением активности АЛТ, липазы (6%), проявлениями кожной сыпи (6%) и пневмонита (5%). Продолжительность назначения высоких доз глюкокортикоидов для купирования иммуноопосредованных реакций колебалась от 3 до 16 дней. Прекращение терапии в связи с токсичностью проведено у 13 и 16% больных в группе атезолизумаба и контроля соответственно.

Результаты исследования продемонстрировали, что использование тройной комбинации PD-L1-ингибитора атезолизумаба, BRAF-ингибитора вемурафениба и MEK-ингибитора кобиметиниба увеличивает медиану ВБП по сравнению с двойной комбинаций BRAF-MEK-ингибиторов у больных мМК с мутацией гена BRAF. Очевидно, что при равной непосредственной противоопухолевой эффективности выигрыш в увеличении ВБП происходит за счет большей продолжительности противоопухолевого ответа в группе атезолизумаба.

На сегодняшний день таргетная терапия с применением вемурафениба является стандартом лечения меланомы кожи. За десятилетний период в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова накоплен большой опыт в лечении пациентов с данной патологией. Нами в данной статье хотелось остановиться на некоторых клинических примерах, представляющих научно-практический интерес.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ И ТРОЙНОЙ КОМБИНАЦИИ В ФГБУ «НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

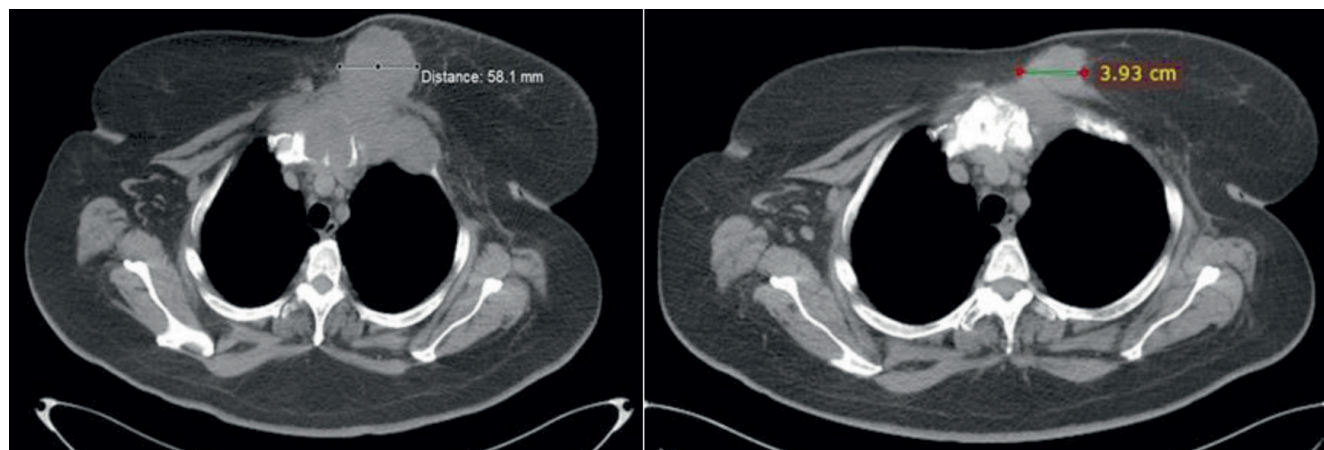
Клинический случай №1

Больная Н., 56 лет. Из анамнеза известно, что в 1997 г. отметила увеличение аксиллярных лимфатических узлов, в связи с чем обратилась к онкологу по месту жительства. Клинически был установлен диагноз меланомы кожи левого плеча. Выполнено оперативное вмешательство в объеме широкого иссечения образования кожи с подмышечной лимфаденэктомией. По данным патоморфологического исследования: поверхностно-распространяющаяся эпителиоидноклеточная меланома кожи, уровень инвазии по Кларку – III, метастатическое поражение 1-го лимфатического узла.

Далее больная находилась под динамическим наблюдением. Через 16 лет выявлено образование на передней грудной стенке размерами 10 x 15 см, выполнена его биопсия. По данным морфологического исследования верифицирован метастаз меланомы кожи. Проведено 2 цикла монокимиотерапии дакарбазином. По данным контрольного обследования (КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) выявлено прогрессирование процесса в виде увеличения размера образования грудной стенки, метастатическое поражение легких. В результате молекулярно-генетического исследования биопсийного материала обнаружена мутация в гене BRAF V600E.

Учитывая прогрессирование опухолевого процесса и мутационный статус, больной назначена таргетная терапия

● **Рисунок 5.** Данные КТ органов грудной клетки от 04.2014 г. и 07.2014 г., соответственно
 ● **Figure 5.** Chest CT findings of April 2014 and July 2014, respectively



BRAF-ингибитором (вемурафениб по 960 мг 2 раза в день). После месяца лечения (по ошибке больная получала терапию в сниженных дозах по 480 мг 2 раза в день) отмечен выраженный частичный регресс опухоли передней грудной стенки с 10 x 15 до 5 см в диаметре (рис. 5). Лечение осложнилось кожной токсичностью 3-й ст., лихорадкой 3-й ст. Таргетная терапия приостановлена до купирования нежелательных явлений, назначена сопутствующая терапия. Перерыв в лечении составил 3 нед., прием вемурафениба возобновлен в редуцированных дозах (по 240 мг 2 раза в сутки). При на осмотре через 2 мес. отмечался дальнейший регресс образования на грудной стенке до 4 x 3 см. Однако спустя 12 нед. отметились значительное увеличение образования грудной стенки, зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса.

Таким образом, длительность терапии вемурафенибом, несмотря на редукцию доз препарата, составила 7 мес. с достижением максимального ответа на терапию – частичного регресса. Перерыв в лечении в связи с нежелательными явлениями не отразился негативным образом на эффективности, а адекватная терапия осложнений позволила продлить эффективное лечение пациента.

Клинический случай №2

Пациентка М. 70 лет, по поводу гистологически верифицированной меланомы кожи, состояния после неоднократного хирургического лечения и прогрессирования процесса в легких, надпочечниках и тазовых лимфатических узлах, получала комбинированную терапию «вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб».

В первые дни таргетной терапии у пациентки развилось серьезное нежелательное явление – синдром Стивенса – Джонсона 3-й ст. (стоматит 2-й ст., сыпь 3-й ст., лихорадка 2-й ст.). Таргетная терапия была прервана и назначена корректирующая терапия. В течение месяца данное нежелательное явление разрешилось, и комбинированная терапия была возобновлена с редукцией дозы вемурафениба на 1 уровень. По данным контрольного обследования отмечен частичный ответ опухоли на терапию с регрессом мягкотканного метастаза и лимфатиче-

ских узлов более чем на 50%. Из нежелательных явлений сохранялась сыпь 2-й ст.

Больной суммарно проведено 9 циклов противоопухолевой терапии с эффектом «частичный регресс». В дальнейшем пациентка отказалась от продолжения терапии. Продолжено динамическое наблюдение. Нежелательные явления купированы. По настоящее время у больной сохраняется частичный регресс длительностью 41 мес. Данный клинический пример демонстрирует впечатляющую длительность эффекта от проводимой тройной терапии, несмотря на относительно короткий период лечения (рис. 6).

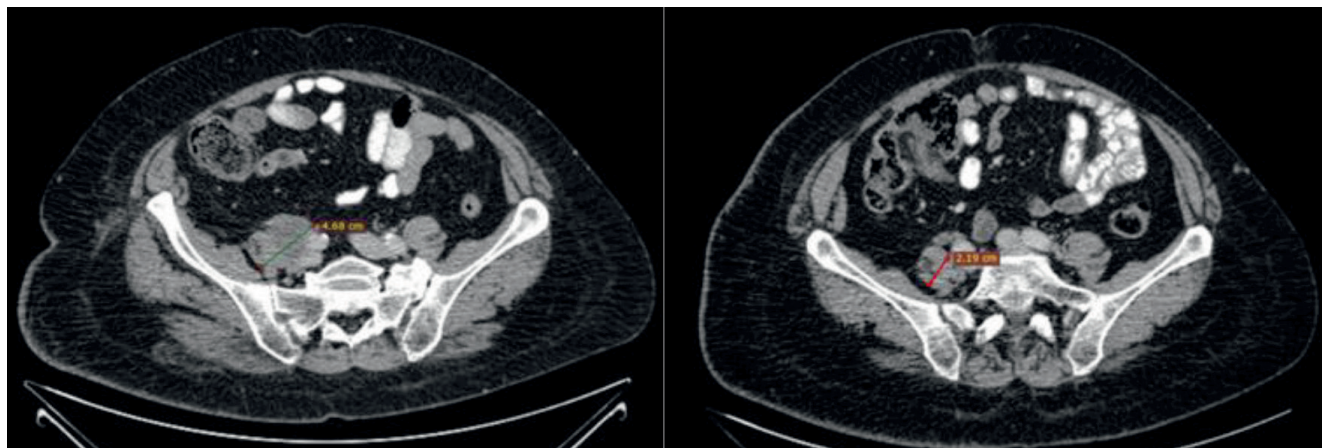
ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые результаты в лечении пациентов с мМК, продолжается поиск оптимальных режимов системной терапии, а также изучение оптимальной последовательности таргетной и иммунотерапии у пациентов с наличием мутации в гене BRAF V600.

Объединенный анализ трех крупных рандомизированных клинических исследований по применению пембролизумаба в терапии нерезектабельной и мМК (KEYNOTE-001, -002 и -006) позволяет оценить влияние статуса мутации BRAF на эффективность иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [26–28]. Проведенный анализ способствует пониманию оптимальной последовательности назначения двух опций терапии мМК: BRAF/MEK-ингибиторами и иммунотерапии антиPD1-моноклональными антителами у пациентов с BRAF-позитивной меланомой.

Исследование демонстрирует, что наличие BRAF-мутации в опухоли не явилось отрицательным фактором и даже повлияло на незначительное увеличение эффективности иммунотерапии пембролизумабом у пациентов, не получавших ранее BRAF/MEK-ингибиторы (40,0% у пациентов с BRAF-позитивной мМК 44,2% против 39,8% у пациентов без мутации в гене BRAF, 4-летняя выживаемость без прогрессирования 27,8% против 22,9% соответственно).

● **Рисунок 6.** Данные КТ органов грудной клетки от 06.2017 г. и 10.2020 г. соответственно
 ● **Figure 6.** Chest CT findings of June 2017 and October 2020, respectively



У пациентов с BRAF-мутацией, не получавших ранее BRAF/MEK-ингибиторы, разница в ОБ становится более значимой (4-летняя ОБ у пациентов с BRAF-положительной мМК 49,3% против 37,5% у пациентов без мутации в гене BRAF). Определенный вклад в увеличение ОБ пациентов с BRAF-положительной мМК вносит последующая таргетная терапия BRAF/MEK-ингибиторами.

При этом, если проанализировать эффективность иммунотерапии пембролизумабом у пациентов с BRAF-положительной мМК, уже получивших BRAF/MEK-ингибиторы, становится очевидно, как сильно ухудшаются результаты лечения (ЧОО у пациентов с BRAF-положительной мМК составляет 28,4% против 39,8% у пациентов без мутации в гене BRAF, 4-летняя выживаемость без прогрессирования – 15,2% против 22,9%, 4-летняя ОБ – 26,9% против 37,5% соответственно). Как таргетная терапия BRAF/MEK-ингибиторами, так и иммунотерапия антиPD-1-моноклональными антителами демонстрирует свою максимальную эффективность именно в первой линии терапии мМК. ЧОО на терапию пембролизумабом у пациентов с BRAF-положительной мМК, ранее получивших BRAF/MEK-ингибиторы, составила всего 28,4% против 44,2% у BRAF-положительных пациентов с мМК, ранее не получавших BRAF/MEK-ингибиторы.

Таким образом, 4-летняя выживаемость без прогрессирования составила 15,2% против 27,8% (медиана – 3,4 мес. против 12,0 мес.; отношение рисков 1,64), а 4-летняя ОБ – 26,9% против 49,3% (медиана – 13,8 мес. против 45,4 мес. соответственно).

Выявленное негативное влияние предшествующей таргетной терапии BRAF/MEK-ингибиторами на эффективность последующей терапии антиPD1-моноклональными антителами вызывает вполне закономерный вопрос, какой из этих вариантов терапии следует назначить конкретному пациенту с BRAF-положительной меланомой в первую линию, а какой оставить на вторую в случае прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

В пользу назначения в первой линии терапии BRAF-положительной мМК именно иммунотерапии антиPD1/антиCTLA4-моноклональными антителами свидетельству-

ют опубликованные результаты исследований Checkmate 067, COMBI-D/V и CO-BRIM [29–31]. Анализ результатов исследований позволяет судить о беспрецедентно долгих объективных ответах на иммунотерапию у пациентов, особенно у пациентов с BRAF-положительной мМК. При этом продолжительность объективных ответов на таргетную терапию BRAF/MEK-ингибиторами у пациентов с объективными ответами существенно ниже, хотя частота этих объективных ответов на таргетной терапии мМК BRAF/MEK-ингибиторами существенно выше, чем на иммунотерапии антиPD1/антиCTLA4-моноклональными антителами.

При отсутствии противопоказаний вопрос о выборе первой линии противоопухолевой терапии мМК у пациента с BRAF-положительной меланомой решается всегда индивидуально с учетом нескольких факторов, среди которых общее состояние пациента, объем опухолевого поражения, ожидаемая продолжительность жизни, уровень ЛДГ, наличие метастазов в головном мозге и др. Такой подход обусловлен, прежде всего, различием в противоопухолевых механизмах таргетной и иммунотерапии и, соответственно, существенным различием в скорости наступления объективных ответов [17].

Публикация отдаленных результатов применения в первой линии BRAF-положительной мМК тройных комбинаций BRAF/MEK-ингибиторов + антиPD-1/антиPD-L1 и результатов рандомизированных исследований по сравнению эффективности тройных комбинаций с комбинированной иммунотерапией антиPD-1/антиCTLA-4-антителами, несомненно, дополнит возможности лечения пациентов с распространенной меланомой с учетом индивидуальных особенностей опухоли и организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланома является идеальным примером революции в клинической онкологии: еще недавно, будучи абсолютно некурабельным заболеванием, данная разновидность злокачественного новообразования уже обрела несколько зарегистрированных, беспрецедентно мощных таргетных и иммуноонкологических препаратов.

Современная лекарственная терапия мМК, включающая в себя BRAF/MEK-ингибиторы и новейшие иммуноонкологические препараты, демонстрирует значительную эффективность, а также значимую продолжительность объективного ответа. В первом представленном клиническом случае, несмотря на прием вемурафениба в монорежиме и в редуцированных дозах, эффект терапии сохранился на протяжении 7 мес. Второй клинический пример

демонстрирует впечатляющую длительность эффекта от проводимой тройной терапии, невзирая на относительно короткий период лечения. Текущие и будущие клинические исследования в данной области однозначно открывают новые перспективы для лечения пациентов мМК.



Поступила / Received 14.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 29.10.2020
Принята в печать / Accepted 02.11.2020

Список литературы / References

- Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M., Lauren E.H., Hamilton A.L., Mann J.G. et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;(29):1239–1246. doi: 10.1200/jco.2010.32.4327.
- Hayward N.K., Wilmott J.S., Waddell N., Johansson P.A., Field M.A., Nones K. et al. Wholegenome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017;545:175–180. doi: 10.1038/nature22071.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949–954. doi: 10.1038/nature00766.
- Kelleher F.C., McArthur G.A. Targeting NRAS in melanoma. *Cancer J.* 2012;18(2):132–136. doi: 10.1097/ppo.0b013e31824ba4df.
- Colombino M., Capone M., Lissia A., Cossu A., Rubino C., De Giorgi V. et al. BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2522–2529. doi: 10.1200/jco.2011.41.2452.
- Mann J.G., Pupo G.M., Campain A.E., Carter C.D., Schramm S.J., Pianova S. et al. BRAF mutation, NRAS mutation, and the absence of an immune-related expressed gene profile predict poor outcome in patients with stage III melanoma. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):509–517. doi: 10.1038/jid.2012.283.
- Sclafani F., Gullo G., Sheahan K., Crown J. BRAF mutations in melanoma and colorectal cancer: a single oncogenic mutation with different tumour phenotypes and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(1):55–68. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.11.003.
- Sosman J.A., Kim K.B., Schuchter L., Gonzalez R., Pavlick A.C., Weber J.S. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012;366(8):707–714. doi: 10.1056/nejmoa1112302.
- McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C., Larkin J., Haanen J.B., Dummer R. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):323–333. doi: 10.1016/s1470-2045(14)70012-9.
- Chapman P.B., Robert C., Larkin J., Haanen J.B., Ribas A., Hogg D. et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomised BRIM-3 study. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2581–2587. doi: 10.1093/annonc/mdx339.
- Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., Levchenko E., Braud F., Larkin J. et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9992):444–451. doi: 10.1016/s0140-6736(15)60898-4.
- Kozar I., Margue C., Rothengatter S., Haan C., Kreis S. Many ways to resistance: How melanoma cells evade targeted therapies *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Reviews on Cancer.* 2019;1871(2):313–322. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.02.002.
- Robert C., Karaszewska B., Schachter J., Rutkowski P., Mackiewicz A., Stroiakovskiet D. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30–39. doi: 10.1056/nejmoa1412690.
- Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., Victoria Atkinson V., Liskay G., Maio M. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867–1876. doi: 10.1056/nejmoa1408868.
- Moriceau G., Hugo W., Hong A., Shi H., Kong X., Yu C. et al. Tunable-combinatorial mechanisms of acquired resistance limit the efficacy of BRAF/MEK cotargeting but result in melanoma drug addiction. *Cancer Cell.* 2015;27(2):240–256. doi: 10.1016/j.ccell.2014.11.018.
- Long G.V., Grob J.J., Nathan P., Ribas A., Robert C., Schadendorf D. et al. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1743–1754. doi: 10.1016/s1470-2045(16)30578-2.
- Kakadia S., Yarlagaadda N., Awad R., Kundranda M., Niu J., Narayev B. et al. Mechanisms of resistance to BRAF and MEK inhibitors and clinical update of US Food and Drug Administration-approved targeted therapy in advanced melanoma. *Onco Targets Ther.* 2018;11:7095–7107. doi: 10.2147/ott.s182721.
- Khair D., Bax H., Mele S., Crescioli S., Pellizzari G., Khiabany A., Nakamura M. et al. Combining Immune Checkpoint Inhibitors: Established and Emerging Targets and Strategies to Improve Outcomes in Melanoma. *Front Immunol.* 2019;10:453. doi: 10.3389/fimmu.2019.00453.
- Frederick D., Piris A., Cogdill A., Cooper Z., Lezcano C., Ferrone C. et al. BRAF Inhibition Is Associated with Enhanced Melanoma Antigen Expression and a More Favorable Tumor Microenvironment in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):1225–1231. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1630.
- Pelster M., Amaria R. Combined targeted therapy and immunotherapy in melanoma: a review of the impact on the tumor microenvironment and outcomes of early clinical trials. *Ther Adv Med Oncol.* 2019; 11:1758835919830826. doi: 10.1177/21758835919830826.
- Wilmott J., Long G., Howle J., Haydu L., Sharma R., Thompson J. et al. Selective BRAF Inhibitors Induce Marked T-cell Infiltration into Human Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1386–1394. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-11-2479.
- Ascierto P., Dummer R. Immunological effects of BRAF+MEK inhibition. *Oncotarget.* 2018;7(9):e1468955. doi: 10.1080/2162402x.2018.1468955.
- Sullivan R.J., Hamid O., Gonzalez R., Infante J.R., Patel M.R., Hodi F.S. et al. Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in BRAF-mutated melanoma patients. *Nat Med.* 2019;25(6):929–935. doi: 10.1038/s41591-019-0474-7.
- Rapisuwon S., Slingsluff C., Wargo J., Sullivan R., Izar B., Maudlin I. et al. Analysis of the kinetics and effects of vemurafenib (V) plus cobimetinib (C) on intratumoral and host immunity in patients (pts) with BRAFV600 mutant melanoma (BRAFM): implications for combination with immunotherapy. *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):9559–9559. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9559.
- Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protsenko S. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAFV600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1835–1844. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X.
- Puzanov I., Ribas A., Robert C., Schachter J., Nyakas M., Daud A. et al. Association of BRAF V600E/K Mutation Status and Prior BRAF/MEK Inhibition With Pembrolizumab Outcomes in Advanced Melanoma: Pooled Analysis of 3 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2020;6(8):1256–1264. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.2288.
- 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.
- Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J., Rutkowski P., Lao C., M.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.
- Robert C., Grob J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E., Chiarion-Sileni V., Schachter J. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636. doi: 10.1056/nejmoa1904059.
- Dreno B., Ascierto P., McArthur G., Atkinson V., Liskay G., Di Giacomo A., Mandalà M. Efficacy and safety of cobimetinib (C) combined with vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAFV600 mutation – positive metastatic melanoma: analysis from the 4-year extended follow-up of the phase 3 coBRIM study. *J Clin Oncol.* 2018;15(15):9522–9522. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9522.

Информация об авторах:

Проценко Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-8704-7669; e-mail: s.protsenko@list.ru

Имянитов Евгений Наумович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, врач-генетик, врач – лабораторный генетик, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-4529-7891; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Семенова Анна Игоревна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: mirannia@yandex.ru

Латипова Дилором Хамидовна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: dilat77@mail.ru

Новик Алексей Викторович, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий, старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; доцент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0002-2430-4709; e-mail: anovik@list.ru

Юрлов Дмитрий Олегович, врач-онколог, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-8564-9199; e-mail: arschtritt95@mail.ru

Оганесян Ани Погосовна, врач-онколог, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-5358-743X; e-mail: ani101192@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana A. Protsenko, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy and Innovative Technologies Department; Leading Research Associate, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-8704-7669; e-mail: s.protsenko@list.ru

Evgeny N. Imyanitov, Corr. Mem. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Tumour Growth Biology Scientific Department; Geneticist, Laboratory Geneticist, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-4529-7891; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Anna I. Semenova, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy and Innovative Technologies Department; Research Associate, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: mirannia@yandex.ru

Dilorom Kh. Latipova, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy and Innovative Technologies Department; Research Associate, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: dilat77@mail.ru

Aleksei V. Novik, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy and Innovative Technologies Department; Senior Research Associate, Scientific Department of Oncoimmunology; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Associate Professor, Oncology Department; St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0002-2430-4709; e-mail: anovik@list.ru

Dmitriy O. Yurlov, Oncologist, Postgraduate Student, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-8564-9199; e-mail: arschtritt95@mail.ru

Ani P. Oganessian, Oncologist, Postgraduate Student, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-5358-743X; e-mail: ani101192@mail.ru

Современные возможности первой линии терапии рака яичников: фокус на поддерживающей терапии

А.А. Румянцев^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Институт онкологии Хадасса Москва; 121205, Россия, Москва, Большой бульвар, д. 46, стр. 1, Инновационный центр Сколково

Резюме

Рак яичников – одна из лидирующих причин смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в России: в 2018 г. 7 616 женщин умерло от этого заболевания. Показатель количества пациенток, состоящих на учете в течение 5 или более лет, в 2018 г. составил всего 3,4%, что, вероятно, соотносится с низкими показателями 5-летней выживаемости. При этом последние 2 года в лечении BRCA-ассоциированного рака яичников, на долю которого приходится до 35% случаев заболевания, произошла революция. Были опубликованы результаты ряда крупных исследований III фазы, посвященных изучению применения ингибиторов PARP при данном подтипе заболевания. Их результаты продемонстрировали выраженное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти при применении ингибиторов PARP после первой линии терапии рака яичников. В данной публикации нами проведен сравнительный анализ эффективности различных ингибиторов PARP при BRCA-ассоциированном раке яичников. Показатель снижения относительного риска составил для олапариба, нирапариба и велипариба 70, 60 и 56% соответственно, при этом преимущество применения указанных препаратов отмечено во всех подгруппах пациентов. Проведен сравнительный анализ безопасности различных ингибиторов PARP, оценены риски развития различных токсических явлений на фоне их применения. На основании сопоставления опубликованных данных о профиле их безопасности сделан вывод, что олапариб является наиболее безопасным представителем данного класса, особенно в контексте проведения терапии в амбулаторных условиях. Проанализированы возможные пути оптимизации применения PARP-ингибиторов при диссеминированном раке яичников.

Ключевые слова: олапариб, нирапариб, велипариб, рак яичников, химиотерапия, BRCA, поддерживающая терапия

Для цитирования: Румянцев А.А. Современные возможности первой линии терапии рака яичников: фокус на поддерживающей терапии. *Медицинский совет*. 2020;(20):62–68. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-62-68.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The latest first-line treatment options for ovarian cancer: focus on maintenance therapy

Alexey A. Rumyantsev^{1,2}, ORCID: 0000-0003-4443-9974, e-mail: alexeymma@gmail.com

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Skolkovo, Moscow, 121205, Russia

Abstract

Ovarian cancer is one of the leading causes of death from gynecologic cancers in Russia: in 2018, 7616 women died from this disease and the proportion of patients who is under observation for 5 years or more was only 3.4%, which probably indicates very low 5-year survival. At the same time, there was a tremendous paradigm shift in the treatment of BRCA-associated ovarian cancer. A number of large phase III trials have been published on the use of PARP inhibitors in this subtype of the disease. Their results demonstrated a marked reduction in the risk of disease progression or death with PARP inhibitors after first-line therapy for advanced ovarian cancer. Here we present a comparative analysis of the efficacy of various PARP inhibitors in BRCA-associated ovarian cancer. The relative risk reduction in disease progression or death for olaparib, niraparib and veliparib was 70%, 60% and 56%, respectively and advantage of using these drugs noted in all patient subgroups. Comparative analysis of the safety of various PARP inhibitors was carried out as well, the risks of developing various toxicity were assessed. Based on a comparison of published data on their safety profile, it was concluded that olaparib is the safest drug of this class, especially in the context of therapy on an outpatient basis. Possible ways to optimize the use of PARP inhibitors in disseminated ovarian cancer have been analyzed.

Keywords: olaparib, niraparib, veliparib, chemotherapy, BRCA, maintenance therapy

For citation: Rumyantsev A.A. The latest first-line treatment options for ovarian cancer: focus on maintenance therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):62–68. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-62-68.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) – одна из лидирующих причин смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в России: в 2018 г. 7616 женщин умерло от этого заболевания. Показатель однолетней летальности при раке яичников в настоящее время составляет 19,4%, значительно превосходя аналогичный показатель для рака молочной железы (5,5%), тела (7,9%) и шейки матки (13,5%). Показатель количества пациенток, состоящих на учете в течение 5 или более лет, составил всего 3,4%, что, по всей вероятности, соотносится с очень низкими показателями 5-летней выживаемости, наблюдаемыми в нашей стране [1, 2]. Во многом такая ситуация обусловлена фактом поздней диагностики: в подавляющем большинстве случаев РЯ выявляется на III–IV стадии [2]. Методы профилактики и ранней диагностики РЯ в настоящее время не разработаны, а попытки создания скрининговых программ оказались безрезультатными [3].

В течение последних 20 лет проводились многочисленные исследования, призванные улучшить отдаленные результаты лечения РЯ при помощи разработки новых схем лекарственной терапии [4, 5], режимов дозирования и путей введения «традиционных» препаратов первой линии, паклитаксела и производных платины [6, 7], а также применения антиангиогенных препаратов [8, 9], однако это не принесло желаемого результата. По настоящий момент «золотым стандартом» первой линии лекарственной терапии рака яичников остается комбинация паклитаксела и карбоплатина.

Открытие мутаций генов *BRCA1/2*, как фактора наследственной предрасположенности к развитию наследственного рака молочной железы и яичников, послужило развитию научных разработок, посвященных возможностям целенаправленного использования этой уязвимости для разработки методов таргетной терапии диссеминированного рака яичников [10]. Указанные гены участвуют в процессах гомологичной рекомбинации ДНК, необходимых для устранения двунитевых разрывов ДНК. Нарушение функционирования генов *BRCA1/2* приводит к увеличению нестабильности генома опухолевых клеток, в таких условиях критически важным для выживания клеток становится функционирование белка PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы), чей синтез кодируется одноименным геном. На этом факте базируется концепция теории синтетической летальности – подавление активности PARP в условиях дефицита гомологичной рекомбинации, обусловленного мутацией *BRCA1/2* или других генов, с высокой вероятностью приведет к гибели опухолевых клеток. Помимо этого, описаны и другие потенциальные механизмы противоопухолевой активности ингибиторов PARP.

Эта теория нашла свое применение в клинической практике и уже более 5 лет с успехом используется в клинической практике для лечения рецидивов РЯ [11, 12]. В последнее время были представлены результаты ряда крупных рандомизированных исследований, посвященных применению ингибиторов PARP в составе первоначального лечения РЯ. Данная статья посвящена обзору современных возможностей применения PARP-ингибиторов и их роли в первой линии терапии РЯ.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ PARP В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Олапариб

Эффективность применения олапариба в поддерживающей терапии у пациенток, завершивших первую линию терапии по поводу диссеминированного рака яичников, была продемонстрирована в рандомизированном исследовании III фазы SOLO-1, чьи результаты были опубликованы K. Moore et al. в 2018 г. в New England Journal of Medicine. В исследование включались пациентки с III–IV стадиями РЯ, маточных труб или первичным раком брюшины с серозным или эндометриоидными гистологическими подтипами заболевания высокой степени злокачественности. Пациентки с III стадией заболевания включались после проведения хирургического лечения в виде первичной или интервальной циторедукции, пациентки с IV стадией могли быть включены без выполнения хирургического лечения. Всем пациенткам проводилось определение BRCA-статуса опухоли, допускалось как тестирование в центральной лаборатории, так и локальное определение мутационного статуса генов *BRCA1/2* с обязательным последующим центральным подтверждением [13].

Пациентки рандомизировались в соотношении 2:1 в группу олапариба 300 мг х 2 раза в сутки внутрь (лекарственная форма – таблетки) или в группу соответствующего ему плацебо. Прием препарата проводился до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или завершения 2-летнего периода терапии (разрешалось продолжение терапии на срок > 2 лет для пациенток с отсутствием полного регресса опухолевого процесса). Стратификация осуществлялась в соответствии с ответом на химиотерапию (полный ответ или частичный ответ). Основным оцениваемым показателем исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичные конечные точки включали ВБП-2, которая определялась как время до второго прогрессирования заболевания или смерть, а также общую выживаемость (ОВ) пациенток [13].

Суммарно в исследование была включена 391 пациентка, 260 пациенток были рандомизированы в группу олапариба, 131 – в группу плацебо. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Обращает на себя внимание высокое качество хирургического лечения в данном исследовании, 63% пациенток была выполнена первичная циторедукция, из них 75% пациенток – полная первичная циторедукция. По данным первичного анализа результатов исследования, проведенного после наступления 51% событий, показатель 3-летней ВБП составил 60% в группе олапариба по сравнению с 27% в группе плацебо (отношение рисков [ОР] 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41; $p < 0,001$), медиана выживаемости составила 13,8 мес. в группе химиотерапии и не была достигнута в группе олапариба. Преимущества применения данного препарата были выявлены во всех изученных подгруппах исследования. Данные по ОВ пациенток до настоящего времени не представлены в связи с недостаточным количеством событий для анализа [13].

В сентябре 2020 г. в ходе международного конгресса ESMO-2020 были представлены обновленные результаты исследования SOLO1 с 5-летней медианой наблюдения за пациентками. В соответствии с обновленными результатами, медиана ВБП составила 56,0 мес. в группе олапариба по сравнению с 13,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43). Дополнительно были представлены результаты анализа по ВБП2 – медиана не была достигнута в группе олапариба и составила 42,1 мес. в группе плацебо (ОР 0,46; 95% ДИ 0,33–0,65), что подтверждает высокую эффективность олапариба в первой линии терапии рака яичников [14].

Терапия олапарибом хорошо переносилась пациентками, медиана длительности приема препарата составила 24,6 мес. Большинство нежелательных явлений были управляемыми и успешно купировались после временной приостановки лечения и/или снижения дозы олапариба. Профиль безопасности препарата подробно обсужден ниже в соответствующем разделе статьи. Результаты исследования SOLO1 стали настоящим прорывом в лечении РЯ, т. к. впервые было достигнуто столь выраженное снижение риска прогрессирования заболевания в первой линии терапии этого заболевания.

Год спустя были представлены результаты другого рандомизированного исследования III фазы PAOLA, посвященного изучению эффективности поддерживающей терапии комбинации олапариба и бевацизумаба при диссеминированном серозном/эндометриоидном раке яичников высокой степени злокачественности [15]. Включались пациентки с III–IV стадиями заболевания как с наличием патогенных мутаций в генах *BRCA1/2*, так и без них. Всем пациенткам проводилось до 6 курсов химиотерапии по схеме «паклитаксел/карбоплатин + бевацизумаб», после завершения химиотерапии пациентки рандомизировались в соотношении 2:1 в группу олапариба 300 мг 2 раза в сутки внутрь в сочетании с бевацизумабом или в группу плацебо с бевацизумабом. Период поддерживающей терапии олапарибом/плацебо инициировался через 3–9 нед. от момента завершения химиотерапии. Стратификация осуществлялась в соответствии с наличием или отсутствием мутаций *BRCA1/2*, ответом на первую линию химиотерапии. Первичной конечной точкой исследования была ВБП в общей популяции исследования.

Всего в исследование было включено 806 пациенток, группы исследования были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Мутации в генах *BRCA1/2* были выявлены у 241 (30%) пациентки. У 387 (48%) пациенток были HRD-позитивные опухоли. У 409 (51%) пациенток была выполнена первичная циторедукция, из них у 245 (60%) – полная циторедукция. Медиана наблюдения составила 22,9 мес. По результатам исследования медиана ВБП составила 22,1 мес. в группе олапариба по сравнению с 16,6 мес. в группе плацебо (ОР 0,59; 95% ДИ 0,49–0,72; $p < 0,001$). Среди пациенток с *BRCA*-мутацией медиана ВБП составила 37,2 мес. и 21,7 мес. (ОР 0,31; 95% ДИ 0,20–0,47) соответственно, среди пациенток с «диким» типом указанных генов – 18,9 и 16,0 мес. соответственно (ОР 0,71; 95% ДИ 0,58–0,88).

Дополнительно был проведен анализ эффективности терапии в зависимости от HRD-статуса опухоли. Среди

пациенток с позитивным HRD-статусом медиана ВБП составила 37,2 мес. в группе олапариба по сравнению с 17,7 мес. в группе плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,45), среди HRD-позитивных пациенток с «диким» типом генов *BRCA1/2* – 28,1 и 16,6 мес. соответственно (ОР 0,43; 95% ДИ 0,28–0,66). В подгруппе HRD-негативных пациенток преимуществ применения олапариба выявлено не было – медиана ВБП составила 16,9 и 16,0 мес. соответственно (ОР 0,92; 95% ДИ 0,72–1,17). Данные по ОБ пациенток в настоящее время не представлены.

Нирапариб

Результаты рандомизированного исследования III фазы PRIMA, посвященного изучению эффективности поддерживающей терапии нирапарибом при РЯ, были представлены в New England Journal of Medicine в декабре 2019 г. Включались пациентки с III–IV стадиями заболевания с серозным или эндометриоидным гистологическим подтипами РЯ высокой степени злокачественности. Включались пациентки, ранее получившие 6–9 курсов платиносодержащей химиотерапии первой линии, у которых была отмечена полная или частичная регрессия опухолевого процесса. Пациентки с III стадией заболевания могли принять участие в исследовании, только если они соответствовали predetermined категории высокого риска прогрессирования (наличие резидуальной опухоли после первичной циторедукции или проведение неоадьювантной химиотерапии). Дизайном исследования не было предусмотрено ограничений на участие пациенток в зависимости от мутационного статуса генов *BRCA1/2*, однако всем пациенткам выполнялось определение наличия мутаций в указанных генах, а также HRD-статуса опухоли [16].

Пациентки рандомизировались в соотношении 2:1 в группу нирапариба 300 мг 1 раз в сутки или соответствующего ему плацебо, терапия проводилась до прогрессирования заболевания, возникновения непереносимой токсичности или завершения 36-месячного периода терапии. Стратификация осуществлялась в соответствии с ответом на ранее проведенную платиносодержащую химиотерапию, проведение неоадьювантной химиотерапии, а также наличием или отсутствием HRD. Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП среди HRD-позитивных пациентов, вторичные конечные точки включали ВБП в общей популяции исследования, ОБ и профиль безопасности терапии.

В исследовании приняло участие 733 пациентки, сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. У 23,1% пациенток с III стадией РЯ была выполнена неоптимальная циторедукция, 66,7% проводилась неоадьювантная химиотерапия. HRD-позитивный статус опухоли был выявлен у 373 (50,9%) пациенток, у 223 из них – вследствие наличия мутаций *BRCA1/2*. Медиана наблюдения составила 13,8 мес.

По результатам исследования медиана ВБП среди HRD+-пациенток составила 21,9 мес. в группе нирапариба по сравнению с 10,4 мес. в группе плацебо (ОР 0,43; 95% ДИ 0,31–0,59; $p < 0,001$), в общей популяции исследования данный показатель составил 13,8 и 8,2 мес. соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,50–0,76; $p < 0,001$). Среди

HRD+-пациенток с мутациями в генах *BRCA1/2* медиана ВБП составила 22,1 мес. в группе нирапариба по сравнению с 10,9 мес. в группе плацебо (ОР 0,40; 95% ДИ 0,27–0,62), а среди пациенток без указанных мутаций – 19,6 мес. в группе нирапариба по сравнению с 8,2 мес. в группе плацебо (ОР 0,50; 95% ДИ 0,31–0,83). В подгруппе HRD-негативных пациенток этот показатель составил 8,1 и 5,4 мес. соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,94).

Велипариб

Эффективность велипариба в поддерживающей терапии при поздних стадиях РЯ была изучена в рандомизированном исследовании III фазы VELIA. Дизайном исследования не предусматривалось ограничений на включение в зависимости от HRD- или BRCA-статуса пациенток, однако последний фактор был введен как фактор стратификации пациенток. Включались пациентки с III–IV стадиями серозного РЯ высокой степени злокачественности. Всем пациенткам проводилось централизованное определение наличия герминальных и соматических мутаций в генах *BRCA1/2* [17]. Включенные пациентки рандомизировались в соотношении 1:1:1 в следующие группы:

- 1) Паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC6 день 1 + плацебо день 1–21 – курсы каждые 21 день – 6 курсов, далее – плацебо до 36 курсов;
- 2) Паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC6 день 1 + велипариб 150 мг 2 раза в сутки день 1–21 – курсы каждые 21 день – 6 курсов, далее – плацебо до 36 курсов;
- 3) Паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC6 день 1 + велипариб 150 мг 2 раза в сутки – курсы каждые 21 день – 6 курсов, далее – велипариб 300 мг х 2 раза в сутки до 36 курсов (допускалась эскалация дозы до 400 мг 2 раза в сутки при отсутствии тяжелых нежелательных явлений).

Альтернативно на выбор лечащего врача допускалось использование еженедельного режима введений паклитаксела (80 мг/м² день 1, 8, 15 – курсы каждые 21 день) в сочетании со стандартной дозой карбоплатина. Период поддерживающей терапии инициировался только в тех случаях, когда не было признаков прогрессирования заболевания после завершения 1-й линии химиотерапии. Стратификация осуществлялась в соответствии с временем (первичная или интервальная) выполнения циторедукции, ее исходом (полная циторедукция или с остаточной опухолью), стадией заболевания, регионом происхождения пациентки, а также мутационным статусом генов *BRCA1/2* (последний фактор введен после включения 57% пациенток). Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП, сравнение проводилось между группой постоянного приема велипариба по сравнению с группой плацебо. Дизайном исследования было предусмотрено последовательное сравнение эффективности в *BRCA1/2*-позитивной когорте, HRD+-когорте и затем – в общей популяции исследования. Вторичные конечные точки включали ОВ и профиль безопасности терапии [17].

Суммарно в исследование было включено 1 140 пациенток, мутации в генах *BRCA1/2* были выявлены у 298 (26%) пациенток, у 329 (29%) были выявлены HRD+-опухоли при

отсутствии мутаций *BRCA1/2*. Сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам, 67% пациенток была выполнена первичная циторедукция, из них 47% – полная первичная циторедукция. Медиана наблюдения составила 28 мес. По результатам исследования медиана ВБП составила 34,7 мес. в группе велипариба по сравнению с 22,0 мес. в контрольной группе (ОР 0,44; 95% ДИ 0,28–0,68; $p < 0,001$) – среди пациенток с мутациями *BRCA1/2*; 31,9 и 20,5 мес. (ОР 0,57; 95% ДИ 0,43–0,76; $p < 0,001$); 23,5 и 17,3 мес. в общей популяции исследования (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,83; $p < 0,001$). Таким образом, преимущества применения велипариба отмечены во всех изученных подгруппах пациенток [17].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ИНГИБИТОРОВ PARP В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Ингибиторы PARP – эффективные препараты для поддерживающей терапии после первой линии химиотерапии при диссеминированном раке яичников, их применение позволяет достичь длительной ремиссии заболевания у многих пациенток. Тем не менее их применение связано с повышением риска развития ряда нежелательных явлений, что может препятствовать проведению эффективной противоопухолевой терапии. В *таблице* суммированы данные по частоте развития нежелательных явлений на фоне применения ингибиторов PARP, зарегистрированной в ходе проведения обсужденных выше клинических исследований различных препаратов данного класса.

Как следует из данных, представленных в *таблице*, частота развития тяжелых (степени 3–4) нежелательных явлений на фоне применения олапариба, нирапариба и велипариба составила 39, 70,5 и 88% соответственно. Необходимо отметить, что авторы исследования VELIA (велипариб) не представили отдельных данных по частоте развития нежелательных явлений в период поддерживающей терапии велипарибом, что делает невозможным оценку его «вклада» в общую токсичность терапии.

При применении олапариба наиболее часто регистрировались такие нежелательные явления, как тошнота, астения, рвота, анемия, диарея и запоры. Частота развития тяжелой анемии, нейтропении и тромбоцитопении на фоне олапариба составила 22, 9 и 4% по сравнению с 2, 5 и 2% соответственно в группе плацебо. Доза олапариба была редуцирована у 28% пациенток в группе исследуемого препарата по сравнению с 3% в группе плацебо, терапия была прервана досрочно по причине неудовлетворительной переносимости у 12 и 2% пациенток соответственно.

Проведение терапии нирапарибом характеризовалось крайне высоким риском развития гематологической токсичности, в первую очередь тяжелых тромбоцитопений (28%). Терапия нирапарибом была преждевременно прервана вследствие избыточной токсичности препарата у 12,5% пациенток по сравнению с 2,5% в группе плацебо, а необходимость в редукции дозы возникла у 70,9 и 8,2% пациенток соответственно. Отметим, что медиана относительной интенсивности терапии в группе нирапариба составила всего 63%, вследствие чего через 1 год

- **Таблица.** Сравнение профилей безопасности различных ингибиторов PARP в первой линии терапии рака яичников
 ● **Table.** Comparison of the safety profiles of different PARP inhibitors in first-line therapy of ovarian cancer

	SOLO1				PRIMA [16]				VELIA [17]*			
	Олапариб		Плацебо		Нирапариб		Плацебо		Велипариб		Плацебо	
Степень**	Все	3–4	Все	3–4	Все	3–4	Все	3–4	Все	3–4	Все	3–4
Всего	98%	39%	92%	18%	99%	71%	91,8%	18,9%	100%	88%	100%	77%
Тошнота	77%	1%	38%	0%	57%	1%	27,5%	0,8%	80%	8%	68%	3%
Астения/слабость	63%	4%	10%	2%	35%	2%	29,5%	0%	69%	8%	60%	3%
Рвота	40%	1%	15%	1%	22,3%	1%	12%	1%	49%	4%	36%	2%
Анемия	39%	22%	10%	2%	63%	31%	18%	2%	64%	38%	53%	26%
Диарея	34%	3%	25%	0%	Н/Д	Н/Д	Н/Д	Н/Д	41%	2%	44%	2%
Боли в животе	25%	2%	19%	1%	22%	1%	31%	0%	34%	5%	32%	4%
Нейтропения	23%	9%	12%	5%	26%	13%	7%	1%	75%	58%	68%	49%
Тромбоцитопения	11%	1%	4%	2%	46%	29%	4%	0%	58%	28%	33%	8%

* Приведены данные, включающие токсичность периода химиотерапии; ** Указана степень выраженности (grade) в соответствии со шкалой CTCAE v4.03.

после начала исследования PRIMA его дизайн был изменен и рекомендуемая доза нирапариба для пациенток с массой тела < 77 кг и/или количеством тромбоцитов < $150 \times 10^9/\text{л}$ стала составлять 200 мг 1 раз в сутки [16].

При применении велипариба наиболее часто регистрировались такие нежелательные явления, как тошнота, нейтропения, астения, анемия и тромбоцитопения. Необходимость в редукции дозы препарата в группе велипариба и плацебо возникла у 6 и 2% пациенток соответственно, а в преждевременном прерывании терапии – у 19 и 6% соответственно. При этом авторы отмечают, что добавление велипариба к комбинации паклитаксела и карбоплатина не повлекло за собой уменьшения дозовой интенсивности химиотерапии.

В соответствии с имеющимися данными по профилю безопасности различных ингибиторов PARP можно сделать вывод, что терапия олапарибом характеризуется более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими ингибиторами PARP. Это особенно важно с учетом того, что терапия этими препаратами наиболее часто проводится в амбулаторном режиме или в условиях дневного стационара, и значительную часть времени пациентки находятся вне стен онкологических учреждений. Важно также учитывать необходимость регулярного контроля показателей периферической крови в процессе терапии ингибиторами PARP, особенно в первоначальные периоды терапии.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ *BRCA1/2*

В соответствии с консенсусом ESMO (Европейское Общество Медицинской Онкологии) и ESGO (Европейское Общество Онкогинекологов), российскими и зарубежными клиническими рекомендациями определение мутационного статуса генов *BRCA1/2* является обязательным компонентом обследования для всех пациенток с эпителиальным РЯ¹ [18]. На современных этапах развития

фармакотерапии информация о наличии мутаций в генах *BRCA1/2* не только важна для генетического консультирования и рецидивов опухолевого процесса, но и для выработки оптимальной тактики лечения первичного РЯ. В действующих клинических рекомендациях Ассоциации Онкологов России отмечено, что всем пациенткам с серозными и эндометриоидными карциномами высокой степени злокачественности рекомендовано молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* в крови или взятие соскоба слизистой ротовой полости и/или в биопсийном (операционном) материале.

При этом оптимальным для диагностики мутаций в генах *BRCA1/2* следует считать метод секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), который позволяет выполнить полноценную оценку всей кодирующей структуры генов *BRCA1/2*. Для проведения тестирования может быть использована цельная кровь или образец опухолевой ткани. Использование последнего предпочтительнее в связи с возможностью обнаружения соматических мутаций в указанных генах, на долю которых приходится около 5% всех мутаций в указанных генах [19, 20]. Широко распространенный в нашей стране метод, основанный на поиске наиболее частых (hot-spot) мутаций путем полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяет выявить только чуть более 50% всех мутаций в генах *BRCA1/2*, вследствие чего его использование допустимо только в качестве метода экспресс-диагностики [20].

При этом отметим, что определение наличия мутаций в генах *BRCA1/2* методом NGS является более трудоемким и времязатратным методом по сравнению с ПЦР-диагностикой, вследствие этого планировать выполнение генетического тестирования следует уже на начальных этапах лечения пациентки – оптимально сразу после выполнения циторедукции или биопсии опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты описанных выше исследований произвели настоящую революцию в лечении BRCA-ассоциированного

¹ NCCN Clinical Practice Guidelines. Ovarian Cancer. Version 01, 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

рака яичников. Отмеченное снижение риска прогрессирования заболевания в первой линии терапии было недостижимым до появления PARP-ингибиторов. В соответствии с современными данными, мутации в указанных генах обнаруживаются у значительного количества пациентов с РЯ – разные авторы репортировали частоту их встречаемости от 6 до 43% [20–25]. Распространенность BRCA-ассоциированного рака яичников в сочетании с крайне высокой клинической эффективностью ингибиторов PARP делает обязательным проведение генетического тестирования всем пациенткам с распространенным раком яичников уже на этапе первой линии терапии.

Результаты трех рандомизированных исследований продемонстрировали выраженное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти при применении ингибиторов PARP после первой линии терапии рака яичников – показатель снижения относительного риска составил для олапариба, нирапариба и велипариба 70, 60 и 56% соответственно [14, 16, 17]. Таким образом, стратегия проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP доказала свою эффективность в первой линии терапии BRCA-ассоциированного рака яичников. В то же время неясным остается значение применения велипариба при раке яичников. Дизайн исследования VELIA, с одной стороны, представляется крайне интересным, т. к. предусматривал проведение терапии велипарибом не только в поддерживающем режиме, но и в составе первой линии химиотерапии, и принципиально была доказана переносимость такого лечения. С другой стороны, это не показало явных преимуществ при сопоставлении показателей медиан ВБП и ОР с другими исследованиями ингибиторов PARP. Ранее проведенное рандомизированное исследование II фазы также не показало явного преимущества совместного применения химиотерапии и PARP-ингибитора олапариба [26] по сравнению со стандартным проведением поддерживающей терапии олапарибом [27].

Помимо вышеперечисленных исследований, рандомизированное исследование III фазы PAOLA также показало высокую эффективность применения комбинации олапариба и бевацизумаба не только при BRCA-ассоциированном раке яичников, но и при HRD-позитивных опухолях, т. е. в более широкой популяции пациенток. При этом отсутствие в данном исследовании группы монотерапии олапарибом не позволяет сделать однозначных выводов о целесообразности применения этой комбинации в первой линии терапии BRCA-ассоциированного РЯ. Исходя из результатов подгрупповых анализов исследований ICON7 [9] и GOG-218 [28], преимущество от применения бевацизумаба в первой линии терапии рака яичников с точки зрения общей выживаемости получают только пациентки с IV стадией рака яичников и, возможно, с III стадией после неоптимальной циторедукции – вероятно, эти же категории пациенток будут выигрывать от применения комбинации по сравнению с монотерапией олапарибом. Ответ на этот вопрос должен быть найден в будущих клинических исследованиях.

Несмотря на отмеченные успехи, врачи должны учитывать риск развития ряда нежелательных явлений (в первую очередь анемии, тромбоцитопении, а также тошноты,

рвоты и астении) и осуществлять тщательный мониторинг за состоянием пациенток, особенно в начальные периоды терапии – большинство случаев развития анемии отмечалось в первые 2 мес. лечения [29]. Отдельно отметим, что подавляющее большинство нежелательных явлений, развивающихся на фоне применения олапариба, могут быть успешно купированы путем назначения адекватной сопроводительной терапии и/или редукции доз препарата.

19 декабря 2018 г. FDA (Food and Drug Administration), регулятор фармацевтического рынка в США, одобрил применение препарата олапариб для проведения поддерживающей терапии у пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ, завершивших первую линию терапии по поводу диссеминированного опухолевого процесса, у которых была достигнута частичная или полная регрессия заболевания. Несколько позднее, в июне 2019 г., аналогичное решение было принято EMA (Европейское Медицинское Агентство), а в ноябре 2019 г. препарат был зарегистрирован по этому показанию на территории Российской Федерации. В настоящее время олапариб – единственный ингибитор PARP, одобренный для применения на территории нашей страны. Одобрённые показания для лечения рака яичников включают:

- Поддерживающую монотерапию впервые выявленного распространенного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного рака брюшины высокой степени злокачественности с мутациями в генах BRCA у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии.
- Поддерживающую монотерапию платиночувствительного эпителиального рака яичников, рака маточной трубы или первичного рака брюшины высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию.
- Поддерживающую терапию впервые выявленного распространенного рака яичников, рака маточной трубы или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащую химиотерапию первой линии в комбинации с бевацизумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику олапариба позволили значительно улучшить результаты лечения пациенток с BRCA-ассоциированным РЯ, а в некоторых случаях, вероятно, и добиться полного излечения этого заболевания. Информация о наличии мутации в генах *BRCA1/2*, полученная на ранних этапах лечения, критически важна для оказания эффективной помощи пациенткам с этим заболеванием. Широкое использование ингибиторов PARP в реальной клинической практике должно способствовать накоплению практического опыта применения препарата и еще большему улучшению результатов лечения этой категории пациенток.



Поступила / Received 02.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.10.2020
Принята в печать / Accepted 30.10.2020

Список литературы / References

- 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. 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>.
- 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. *The 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.
- Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(6):595. doi: 10.1001/jama.2017.21421.
- Gordon A.N., Teneriello M., Janicek M.F., Hines J., Lim P.C., Chen M.D. et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):479–485. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.08.018.
- Gladiett L., Ferrero A., De Rauglaudre G., Brown C., Vasey P., Reinthaller A. et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1185–1189. doi: 10.1093/annonc/mdr441.
- Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L., Fleming G.F., Huang H.Q., DiSilvestro P.A. et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1380–1390. doi: 10.1200/JCO.18.01568.
- Clamp A., McNeish I., Dean A., Gallardo D., Kim J.W., O'Donnell D.M. et al. ICON8: A GCIG phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression free survival (PFS) analysis. *Ann Oncol*. 2017;28(5 Suppl.):v627. doi: 10.1093/annonc/mdx440.039.
- Burger R.A., Fleming G.F., Mannel R.S., Greer B.E., Liang S.X. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473–2483. doi: 10.1056/NEJMoa1104390.
- Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):928–936. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8.
- Powell S.N., Kachnic L.A. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene*. 2003;22(37):5784–5791. doi: 10.1038/sj.onc.1206678.
- Yun M.H., Hiom K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. *Biochem Soc Trans*. 2009;37(3):597–604. doi: 10.1042/BST0370597.
- 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.
- 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.
- Banerjee S., Moore K.N., Colombo N., Scambia G., Kim B.-G., Oaknin A. et al. 811MO - Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 4):S613. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.950.
- Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., Pérol D., González-Martín A., Berger R. et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2416–2428. doi: 10.1056/NEJMoa1911361.
- González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391–2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
- Coleman R.L., Fleming G.F., Brady M.F., Swisher E.M., Steffensen K.D., Friedlander M. et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2403–2415. doi: 10.1056/NEJMoa1909707.
- Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCullagh W.G., McNeish I. et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672–705. doi: 10.1093/annonc/mdz062.
- 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.
Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Abramov I.S., Emelyanova M.A., Budik Yu.A., Tyulyandina A.S. et al. Hereditary breast and ovarian cancer. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours*. 2013;(2):53–61. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2013-2-53-61.
- Tyulyandina A., Gorbunova V., Khokhlova S., Kolomiets L., Filipenko M., Imanyantov M. et al. Abstract 1241: Profile of BRCA1/BRCA2 mutations in Russian ovarian cancer population detected by NGS and MLPA analysis: Interim results of OVATAR study. *Cancer Res*. 78(13 Suppl.):1241–1241. doi: 10.1158/1538-7445.AM2018.1241.
- Soegaard M., Kjaer S.K., Cox M., Wozniak E., Hogdall E., Hogdall C. et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Prevalence and Clinical Characteristics of a Population-Based Series of Ovarian Cancer Cases from Denmark. *Clin Cancer Res*. 2008;14(12):3761–3767. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4806.
- George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(5):284–296. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.191.
- Møller P., Hagen A.I., Apold J., Maehle L., Clark N., Fiane B. et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1713–1717. doi: 10.1016/j.ejca.2007.04.023.
- 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.
- Satagopan J.M., Boyd J., Kauff N.D., Robson M., Scheuer L., Narod S., Offit K. Ovarian Cancer Risk in Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Clin Cancer Res*. 2002;8(12):3776–3781. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12473589/>.
- Oza A.M., Cibula D., Benzaquen A.O., Poole C., Mathijssen R.H.J., Sonke G.S. et al. Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):87–97. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71135-0.
- 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.
- Tewari K.S., Burger R.A., Enserro D., Norquist B.M., Swisher E.M., Brady M.F. et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(26):2317–2328. doi: 10.1200/JCO.19.01009.
- Colombo N.N., Moore K., Scambia G., Oaknin A., Friedlander M., Lisyanskaya A. et al. Adverse events (AEs) with maintenance olaparib in newly diagnosed patients (pts) with advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): Phase III SOLO1 trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 15):5539–5539. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5539.

Информация об авторе:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; лидер группы по лекарственному лечению опухолей женской репродуктивной системы, Институт онкологии Хадасса Москва; 121205, Россия, Москва, Большой бульвар, д. 46, стр. 1, Инновационный центр Сколково; e-mail: alexeymma@gmail.com

Information about the author:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Research Institute of Clinical Oncology N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Leader of the Female Reproductive System Cancer Drug Therapy Group, Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow; 46, Bldg. 1, Bolshoi Boulevard, Skolkovo, Moscow, 121205, Russia; e-mail: alexeymma@gmail.com

Эффективность и безопасность применения радия-223 в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы

И.Г. Русаков¹, ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru

А.А. Грицкевич², ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru

Т.П. Байтман², ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru

С.В. Мишугин¹, ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

¹ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева; 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

Метастазы в кости развиваются у большинства больных раком предстательной железы (РПЖ) как закономерный этап течения болезни. Костная система представляет собой наиболее типичное и в большинстве случаев единственное место метастазирования РПЖ. Вовлечение костей – ключевое событие, поскольку оно связано со снижением продолжительности жизни и ухудшением прогноза, например костными осложнениями (включая необходимость хирургического вмешательства или паллиативной лучевой терапии, патологический перелом и компрессию спинного мозга), что приводит к значительному снижению качества жизни пациентов.

Проблема принятия терапевтических решений при метастатическом кастрационно-резистентном РПЖ (мКРРПЖ) не решена. В последние годы было разработано несколько терапевтических вариантов, значительно повышающих выживаемость пациентов с мКРРПЖ. Наличие нескольких активных агентов предоставляет онкологам беспрецедентную возможность адаптировать свой выбор к клиническим характеристикам каждого пациента, к каждой линии лечения, но в то же время создает проблему определения оптимальной терапевтической последовательности для отдельного больного. В России радий-223 одобрен для пациентов без висцерального поражения с метастазами в кости. Он может быть назначен пациентам с метастазами в лимфатические узлы и пациентам с массивным костным метастатическим поражением, если им противопоказаны другие препараты, однако применение радия-223 оптимально при поражении костей и хороших резервных возможностях костного мозга.

Вследствие эволюции стратегии лечения, сложности процесса оценки динамики лечения и вариативности клинических аспектов заболевания мультидисциплинарный подход приобретает сегодня первостепенное значение.

Ключевые слова: альфа-частицы, рак предстательной железы, кастрационно-резистентный рак, радий-223, костные метастазы, радиофармпрепарат

Для цитирования: Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В. Эффективность и безопасность применения радия-223 в лечении метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Медицинский совет.* 2020;(20):70–82. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-70-82.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency and safety of radium-223 in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer

Igor G. Rusakov¹, ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru

Alexander A. Gritskovich², ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman², ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru

Sergey V. Mishugin¹, ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

¹ City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11^{ya} Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

² Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Bone metastases often develop in patients with prostate cancer (PC) as a natural stage in the course of the disease. The skeletal system is the most typical and sometimes even the only site of metastatic prostate cancer. The involvement of bones is a cause of reduced life expectancy and a strong prognostic factor for adverse events, such as bone complications (including the pain requiring surgery or palliative radiation therapy, pathologic fractures and spinal cord compression), resulting in a significant decrease in the quality of life.

The model of therapeutic decision-making in metastatic castration-resistant PC (mCRPC) is still an unsolved problem. Several therapeutic options have been developed recently, that has significantly improved the survival of patients with mCRPC. The presence of multiple active agents provides oncologists with an unprecedented opportunity to tailor their choices to the clinical characteristics of each patient and to each line of treatment, but at the same time it creates the challenge of determining the optimal therapeutic sequence for the individual patient.

In Russia, radium-223 is approved for patients having bone metastases and no visceral metastases. It can be assigned to patients with lymph node metastases and patients with bulky bone metastases if other drugs are contraindicated to them. However, the use of radium-223 is most preferable if a patient has bone metastases and good bone marrow reserve.

Due to the evolution of treatment strategies, the complexity of the process of assessing the dynamics of treatment and the variability of the clinical aspects of the disease, a multidisciplinary approach becomes of great importance today.

Keywords: alpha-particles, prostate cancer, castration-resistant cancer, radium-223, bone metastases, radiopharmaceutical

For citation: Rusakov I.G., Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V. Efficacy and safety of radium-223 in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):70–82. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-70-82.

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

ВВЕДЕНИЕ

В России РПЖ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Так, в 2018 г. РПЖ занял второе место (14,9%) после опухолей легких по распространенности у мужчин. В структуре заболеваемости обоих полов РПЖ располагался на пятом месте – 6,8%. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 41,5 на 100 000 мужчин. В РФ рост заболеваемости за последние 10 лет составил +57,9%: в 2018 г. РПЖ впервые выявлен у 42 518 мужчин, тогда как в 2008 г. этот показатель составил 22 129. Возросла и смертность от этого заболевания (в 2008 г. – 9 452, в 2018 г. – уже 13 007 случаев). Несмотря на значительное увеличение числа больных ранними формами РПЖ, 40% пациентов на период выявления заболевания имеют местнораспространенные и метастатические формы. Ввиду высокого распространения нелокализованных форм РПЖ, летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования, в 2019 г. составившая 7,3%, свидетельствует об относительно эффективном влиянии лекарственного лечения на данную популяцию больных [1, 2].

В настоящее время в ряде стран на момент постановки диагноза до 85% больных имеют локализованный опухолевый процесс, однако в 40% случаев наблюдается его генерализация [3]. Несмотря на высокую эффективность радикальной простатэктомии (РПЭ), дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и брахитерапии, примерно у 35% больных, прошедших лечение этими методами, впоследствии имеет место отдаленное метастазирование, что по современным стандартам является показанием к андрогенной депривационной терапии (АДТ). Закономерным исходом длительной АДТ является развитие кастрационной резистентности и прогрессии заболевания, что приводит к мКРРПЖ [4]. Костная ткань является основной мишенью метастазирования РПЖ, частота вторичного поражения костей скелета достигает 90% случаев мРПЖ [5, 6]. Несмотря на относительно высокую общую выживаемость (ОВ) после радикальных методов лечения РПЖ, составляющую порядка 10 лет, для пациентов с мРПЖ пятилетняя выживаемость не превышает 30% [7, 8]. Для лечения метастазов РПЖ такой локализации разработаны и внедрены в клиническую практику несколько классов препаратов, основной терапевтической мишенью которых является

костная ткань. Большинство из них обладают доказанными поддерживающими или паллиативными свойствами. Радий-223 дихлорид, первый из радиофармпрепаратов (РФП), показавших эффективность не только в симптоматической, но и в патогенетической терапии мКРРПЖ, сохраняет значимые позиции и сегодня [9].

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ МКРРПЖ

Стандартные подходы к первичному лечению больных мРПЖ включают гормональную терапию агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (аЛГРГ) или комбинацию аЛГРГ и антиандрогенов (максимальная андрогенная блокада (МАБ)). После прогрессирования заболевания и перехода на вторую линию терапии мРПЖ рекомендуется продолжение терапии аЛГРГ, т. к. их отмена может привести к повышению уровня андрогенов в крови и последующему росту опухоли. Продолжение АДТ приводит к незначительному увеличению выживаемости таких пациентов (с 2 до 6 мес.) [10].

Новые терапевтические агенты, вошедшие в клиническую практику в начале XXI в. и значительно улучшившие показатель ОВ, кардинально изменили подход к лечению пациентов с мКРРПЖ. Помимо радионуклидной терапии хлоридом Ra-223, в настоящее время имеется несколько подходов для терапии мКРРПЖ, также показавших свою эффективность в рандомизированных исследованиях III фазы:

- воздействие на андрогенную стимуляцию (абиратерона ацетат (15,8 мес. против 11,2 мес., $p < 0,0001$ после предшествующей цитотоксической терапии доцетакселем и 34,7 мес. против 30,3 мес., $p = 0,0033$ без ранее проводимой химиотерапии); энзалутамид (32,4 мес. против 30,2 мес., $p < 0,001$);
- цитотоксическая терапия препаратами из группы таксанов (доцетаксел (18,9 мес. против 16,4 мес., $p = 0,009$), кабацитаксел (15,1 мес. против 12,7 мес., $p = 0,0001$);
- иммунотерапия (Сипулейцел-Т¹ (25,8 мес. против 21,7 мес., $p = 0,3$);
- другие эндокринные методы, которые применялись ранее и применяются в настоящее время в отдельных случаях.

В целом эти варианты терапии не сравнивали друг с другом в крупных рандомизированных исследованиях, и правильная последовательность выбора методов требует

¹ Не зарегистрирован в РФ.

учета таких факторов, как степень распространенности опухолевого процесса, органы поражения; также важны способ и частота введения препарата, побочные эффекты, соматический статус пациента, стоимость препаратов, их страховое обеспечение и предпочтения пациентов [6].

Доцетаксел стал первым лекарственным средством, продемонстрировавшим значительное преимущество перед митоксантроном в увеличении ОВ у пациентов с мКРРПЖ [11]. Другие методы лечения долго не получали одобрения, однако в 2010 г. новый таксан, кабазитаксел, позволил достичь повышения ОВ у пациентов, ранее получавших лечение доцетакселем [12]. Более того, новая генерация антиандроенов, таких как абиратерона ацетат и энзалутамид, продемонстрировала преимущества в ОВ как у пациентов, не получавших лечение, так и у пациентов, предварительно получавших доцетаксел [13–16]. Было доказано, что инновационный РФП радий-223 повышает выживаемость у пациентов с мКРРПЖ независимо от предшествующего лечения доцетакселем [17]. Современные гормональные препараты и радий-223 более предпочтительны, чем цитотоксические препараты, ввиду большего спектра нежелательных побочных эффектов последних. Разнообразие современных агентов, используемых в лечении мКРРПЖ, и последовательное их применение позволяют достигать более высокой ОВ. К сожалению, эффективность новых методов терапии снижается при более позднем использовании в случае прогрессирования мКРРПЖ, когда пациенты подвергаются воздействию других агентов, а также при предшествующем лечении других типов опухолей при наличии потенциальных механизмов перекрестной резистентности [18–20]. Несмотря на трудности в определении оптимальной терапевтической последовательности для конкретного пациента, наличие нескольких эффективных препаратов обеспечивает персонализацию терапии на каждом этапе лечения [21, 22].

РАДИЙ-223

Радий-223 представляет собой таргетный РФП, альфа-излучающий изотоп щелочноземельного металла радия. Его период полураспада составляет 11,4 дня, что дает достаточно широкие временные интервалы для транспортировки препарата. При распаде происходит излучение четырех высокоэнергетических альфа-частиц (два протона и два нейтрона) на коротких расстояниях, что обеспечивает меньшее, чем при бета-излучении, повреждение соседних структур [23, 24]. Альфа-частицы, в отличие от бета-частиц, формируют двухцепочечные разрывы ДНК, которые гораздо труднее восстановить, а также обладают высокой энергией и создают плотную ионизацию в тканях, в которые входят. Итогом распада радия-223 является получение стабильного изотопа свинца. Исследования *in vitro* показали, что радий-223 дихлорид в концентрации 400–1600 Бк/мл ингибирует дифференцировку остеобластов и остеокластов, тогда как более низкие концентрации оказывают стимулирующее влияние на активность остеобластов. Кроме того, в мышинной

модели радий-223 уменьшал остеолит на 56% [25]. Став третьим эффективным РФП, предложенным для анальгетической терапии мКРРПЖ, радий-223, в отличие от самария-153 и стронция-89, показал не только клиническую пользу в отношении болевого синдрома, но и лечебный эффект, увеличивая ОВ [26].

Радий-223, обладающий свойствами кальциевого миметика, применяют и в диагностических целях в качестве «костно-поискового радионуклида». Препарат внедряется в кристаллы гидроксипатита, фокусируется избирательно на активных участках ремоделирования, т. е. преимущественно на метастазах в кости. Обладая благоприятным биораспределением, вещество демонстрирует низкие концентрации (15%) в кровотоке уже через 15 мин после внутривенного введения, а через сутки 99% его концентрируется в костях. Экскреция происходит в основном через кишечник, лишь 5% выводится с мочой, что минимизирует токсичное воздействие на почки [24].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАДИЯ-223

Хорошие показатели безопасности и эффективности радия-223 по данным I (доза 46–250 кБк/кг переносилась без выраженной гематологической токсичности) и II (отсутствие выраженных побочных эффектов и положительная динамика в анальгетической терапии при симптоматических метастазах) фазы клинических испытаний позволили в 2008 г. инициировать III фазу клинических исследований – рандомизированное двойное слепое исследование ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer), в котором сравнивались эффективность и безопасность радия-223 против плацебо у больных с мКРРПЖ [27–29]. В исследовании приняли участие 921 пациент с мКРРПЖ и манифестирующими костными метастазами, рандомизированные на группу получающих шесть инъекций радия-223 и на группу плацебо на фоне стандартной сопроводительной АДТ. Итоговый анализ показал, что применение радия-223 было связано с лучшей ОВ и снижением риска смерти на 30% по сравнению с плацебо. Все основные вторичные конечные точки эффективности были значимыми с преимуществом лечения радием-223 [17, 30]. Дальнейшее наблюдение подтвердило улучшение ОВ (преимущество в медиане ОВ составило 3,6 мес.) независимо от предыдущего использования доцетаксела и увеличение времени до первого костного осложнения (КО) (переломы, потребность в ДЛТ, компрессия спинного мозга). ОВ была значительно выше у пациентов, получивших не менее 5 (из 6 возможных) инъекций радия-223. Медиана ОВ после 5–6 инъекций составила 17,9 мес., после 1–4 инъекций – 6,2 мес. (Δ 11,7 мес.; $p < 0,0001$) [31]. Показатели общего состояния пациентов (оценивались с помощью шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)) также были лучше у представителей первой группы [32]. Анализ качества жизни, проведенный по протоколу исследования ALSYMPCA Европейской группой оценки качества жизни (EQ-5D) и группой

функциональной оценки лечения РПЖ (FACT-P), выявил более медленное с течением времени снижение качества жизни и значимое увеличение индекса FACT-P [33, 34].

Потребность в изучении когорты пациентов, получавших вторую линию гормональной терапии мКРПЖ, обусловила проведение исследования IIIb-фазы, в которое с 22 июля 2012 г. по 19 декабря 2013 г. вошло 839 пациентов. 418 (60%) ранее получали доцетаксел, 277 (40%) – абиратерона ацетат, 56 (8%) – энзалутамид; 58 (8%) – бисфосфонаты, 30 (4%) – деносуаб. Все шесть запланированных инъекций были выполнены у 403 (58%) из 696 пациентов, прекращение или задержка очередного введения отмечены у 72 (10%) больных, основной причиной которых были побочные эффекты разных степеней, наблюдаемые у 75% больных. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4-й степени были анемия у 5%, тромбоцитопения – у 2%, нейтропения – у 1%, лейкопения – у 1%, боли в костях – у 4%, боли в спине и компрессия спинного мозга – у 3%. ОВ была наибольшей в группе больных, получавших радий-223 совместно с абиратероном, энзалутамидом или двумя этими препаратами, особенно у больных, ранее не получавших вторую линию гормональной терапии [35]. При этом ОВ пациентов, получавших радий-223, была достоверно выше, чем в группе плацебо, независимо от применения доцетаксела до терапии РФП (средняя ОВ в подгруппе принимавших доцетаксел составила 14,4 мес., у непринимавших доцетаксел – 16,1 мес.) [31].

Исследования F. Saad et al. и A.O. Sartor et al., выполненные в рамках Американских программ раннего доступа (USEAP и iEAP), также подтверждают клиническую эффективность радия-223. В работе F. Saad et al. у 184 пациентов с более ранним назначением изотопа удалось провести больше циклов терапии радием-223, что подтверждает гипотезу о позднем начале применения радия-223 как предикторе снижения продолжительности эффективного лечения [36]. В USEAP медиана ОВ была выше, чем в ALSYMPCA, составив 17 мес. против 14,9 мес. в регистрационном исследовании, однако это не прямое сравнение [37]. Медиана ОВ больных, получавших лечение радием-223, составила 16 мес. ОВ была достоверно выше у пациентов с высокими показателями ECOG, без болевого синдрома и с низким уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ) [38]. Более того, авторы предположили, что пациенты с минимальным метастатическим процессом и/или с ранним назначением радия-223 в общей стратегии лечения с большей вероятностью завершат шесть циклов лечения [36].

В 2020 г. S.K. Badrising et al. опубликовали результаты проспективного регистра клинической практики ROTOR с участием 300 пациентов в Голландии. У мужчин, получавших радий-223, отмечалось увеличение ОВ при благоприятном профиле безопасности. Данные регистра ROTOR свидетельствуют о том, что терапия радием-223 способствует сохранению качества жизни у мужчин с мКРПЖ и метастазами в кости, не позволяя боли прогрессировать [39].

ИССЛЕДОВАНИЯ ТОКСИЧНОСТИ РАДИЯ-223. БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Помимо эффективности радия-223 в борьбе с метастатическим поражением костей, исследование ALSYMPCA выявило еще одну важную особенность препарата – его благоприятный профиль токсичности. Заключительный долгосрочный анализ безопасности ALSYMPCA подтвердил низкую частоту миелосупрессии и показал, что пациенты в целом хорошо переносят лечение [17, 40, 41].

A. Leisser et al. в 2018 г. обратили внимание на то, что участники исследования ALSYMPCA обладали нормальной кроветворной функцией до начала терапии радием-223, и оценили 54 клинических случая аналогичного лечения при исходно сниженном гемопоэзе. В статье ретроспективно проанализированы исходные параметры, позволяющие с наибольшей вероятностью предсказать развитие гематотоксических побочных эффектов радия-223. Исследователи пришли к выводу, что нарушение исходного гемопоэза, определяемое низким уровнем гемоглобина (Hb) и низким количеством тромбоцитов (PLT), ведет к более высокой вероятности возникновения нежелательных побочных эффектов (НПЭ) и ухудшению ОВ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем Hb. Как бы то ни было, авторам не удалось ответить на вопрос, зависит ли более высокая вероятность НПЭ исключительно от терапевтического агента или она связана с более агрессивным течением заболевания [42]. R.R. McKay et al. несколько ранее также показали, что уровни Hb и количество лейкоцитов, превышавших нижнюю границу нормального диапазона, были факторами, связанными с завершением терапии и ее более благоприятным исходом [43].

Полученные результаты позволили предположить, что дихлорид радия-223 также безопасен для совместного использования с другими противоопухолевыми препаратами. Первоначальные результаты относительно одновременного приема дихлорида радия-223 с доцетакселом или АДТ казались многообещающими с точки зрения переносимости и безопасности сопутствующей терапии [35, 44, 45]. Тем не менее предварительные данные продолжающегося двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы мКРПЖ, сравнивающего дихлорид радия-223 с плацебо (оба препарата применялись в комбинации с абиратероном и преднизолоном), показали, что комбинированная терапия чаще связана с повышенным риском смерти и переломов. На основании этих результатов Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) в 2018 г. рекомендовало ограничить использование дихлорида радия-223 с абиратероном и преднизолоном в комбинированной терапии² Рекомендации по мерам предосторожности, связанные с

² EMA Restricts Use of Prostate Cancer Medicine Xofigo. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo>; Prostate Cancer Medicine Xofigo Must Not Be Used with Zytiga and Prednisone/Prednisolone. European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/prostate-cancer-medicine-xofigo-must-not-be-used-zytiga-prednisoneprednisolone>; Xofigo. European Medicines Agency. Overview, Key Facts, All Documents. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xofigo>.

безопасностью применения препарата в комбинированной терапии, также были соответственно обновлены FDA³. Как бы то ни было, не все представители научного сообщества согласны с этим решением [46].

Одно из последних на данный момент исследований профиля токсичности радия-223 выполнено T.G. Soldatos et al. в 2019 г. Проведен ретроспективный анализ случаев 1 563 пациентов, данные которых были получены из отчетов FDA о побочных эффектах радия-223 в монотерапии и в сочетании с абиратероном и преднизолоном. Подтверждено, что дихлорид радия-223 вызывает преимущественно осложнения со стороны гемопоэза, и его профиль безопасности при приеме вместе с другими лекарствами может отличаться. Наиболее часто радий-223 комбинировали с АДТ (197 (36,3%) из 542 случаев комбинированной терапии), среди прочих препаратов – преимущественно глюкокортикоиды, опиоиды и другие анальгетики, а также бисфосфонаты. Несмотря на недостатки подобного сравнения, нельзя не признать, что число осложнений, в т. ч. специфичных для радия-223, было выше во второй группе [9].

CAPRI (CAstration-resistant Prostate cancer Reglstry) – обсервационное многоцентровое когортное исследование реальной клинической практики, проводившееся в 2014–2018 гг., включавшее 3 616 больных мКРРПЖ, 285 (8%) из которых получали лечение радиом-223. 29 (10%) пациентов получали радий в качестве первой линии терапии, 106 (37%) – в качестве второй линии: 22 (8%) после доцетаксела и 84 (29%) после АДТ. 106 (53%) участников исследования проходили лечение радиом в качестве третьей или последующих линий. Пациенты, завершившие курс лечения РФП (6 инъекций радия-223), изначально характеризовались более благоприятными прогностическими факторами: более высоким уровнем Hb (7,9 против 7,3 ммоль/л; $p < 0,01$), более низкими показателями ЩФ (122 против 189 Ед/л; $p < 0,01$), ЛДГ (231 против 263 Ед/л; $p < 0,01$) и ПСА (84 против 165 нг/л; $p < 0,01$). Они также реже нуждались в госпитализации (21% против 47%; $p < 0,01$) и гемотрансфузии (13 против 32%; $p < 0,01$). За время наблюдения имел место 161 летальный исход (57%). Средняя ОВ составила 12,2 мес. (8–29 мес.). Средняя ОВ была самой низкой для пациентов, получивших ≥ 3 линий терапии (10,4 мес.). Для группы 2-й линии терапии средняя ОВ составила 17 мес., у получивших радий в качестве единственной линии терапии – 23,8 мес., $p < 0,01$. Исследователи предполагают, что снижение ОВ при позднем назначении радия связано преимущественно с повышением частоты нежелательных побочных эффектов терапии. По результатам многофакторного анализа, учитывавшего известные прогностические факторы, было подтверждено, что к предикторам более низкой ОВ следует отнести применение радия-223 в трех и последующих линиях терапии (ОР: 3,3; $p < 0,01$), ECOG ≥ 2 (ОР: 2,2; $p = 0,03$), более высокие уровни ЩФ (ОР: 1,0; $p = 0,03$) и ЛДГ (ОР: 1,0; $p = 0,02$), в то время как более высокий пока-

затель Hb был ассоциирован с лучшей ОВ (ОР: 0,8; $p = 0,02$). По мнению авторов, верифицированные неблагоприятные прогностические факторы во многом обусловлены изначально более агрессивным течением мКРРПЖ. Ранее выявленное положительное влияние завершения курса терапии радиом-223 на ОВ отмечено и в CAPRI, однако авторы не исключают эффект систематической ошибки выжившего [47–50].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ мКРРПЖ

Согласно результатам современных исследований, оптимальный выбор тактики терапии мКРРПЖ является сложной задачей ввиду наличия нескольких вариантов лечения и недостаточной изученности их сочетаний. Для радия-223 особенно важно своевременное начало терапии, что обусловлено достаточно строгими ограничениями по применению: в соответствии с современными клиническими рекомендациями этот РФП применяется при мКРРПЖ с костными метастазами при отсутствии висцеральных метастазов. Он может быть назначен пациентам с метастазами в лимфатические узлы и пациентам с массивным костным метастатическим поражением, если им противопоказаны другие препараты, однако применение радия-223 оптимально при поражении костей и хороших резервных возможностях костного мозга [50, 51]. Одним из перспективных направлений терапии мКРРПЖ в настоящее время является оптимизация лечения радиом-223 крупных метастатических поражений костной ткани, что требует разработки методики прогнозирования и повышения чувствительности опухоли к радию-223, однако сейчас большинство таких проектов на стадии *in vitro* [46, 51–54].

Терапевтический подход также должен определяться общим состоянием пациента, а этот показатель может весьма различаться у больных мКРРПЖ, что обусловлено как индивидуальными особенностями пациентов, так и течением заболевания. Ключевыми в определении терапевтической тактики являются возраст, общее состояние и сопутствующие заболевания. Клиницисты должны быть особенно осторожны в оценке баланса риска и пользы у пациентов с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, предшествующим облучением или необратимой компрессией спинного мозга. Радий-223 противопоказан при наличии жизнеугрожающих состояний [9]. Фармакологические характеристики и управляемый профиль токсичности радия-223 позволяют использовать его у большинства пациентов с мКРРПЖ. Его введение ограничено только уровнем Hb, количеством нейтрофилов и PLT [55, 56].

Выбор лечебного компонента должен быть сделан с учетом других доступных терапевтических возможностей при этом заболевании. У пациентов, не получающих химиотерапию, основанием для принятия решения должно быть наличие симптомов. При наличии симптомов (наличие уровня боли ≥ 3 по шкале ВОЗ) АДТ второй линии было критерием исключения в основных клинических исследованиях первой линии абиратерона ацетата и энзалутамида [13, 15]. Таким образом, при наличии сим-

³ Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail&page&DrugNameID=1675#>.

птомов пациенты с мКРППЖ, за исключением больных с висцеральными метастазами и/или с выраженным вовлечением лимфатических узлов (диаметр узлов ≥ 3 см), могут получать доцетаксел или радий-223. По нашему мнению, кандидатами на лечение радием-223 могут быть пациенты с симптоматическими метастазами в кости, ограниченной тяжестью заболевания и длительным периодом удвоения ПСА (например, 6 мес.) или сопутствующими заболеваниями, при которых противопоказано использование химиотерапии, либо при отказе от химиотерапии. Доказано, что использование радия-223 не ухудшало комплаентность пациентов в отношении последующей терапии доцетакселом [57].

У больных, ранее получавших доцетаксел, за исключением бессимптомных пациентов с висцеральными метастазами и/или с соответствующим поражением лимфатических узлов, альтернативой радия-223 могут быть кабазитаксел, абиратерона ацетат и энзалутамид. Основными критериями в принятии решений должны быть проявления токсичности у пациентов во время первой линии лечения и время, необходимое для выздоровления. Например, кабазитаксел может быть противопоказан пациентам, испытывающим гематологические и негематологические токсические осложнения, тогда как профили токсичности новых гормональных агентов или радия-223 могут способствовать их применению. Напротив, при наличии клинических признаков, указывающих на агрессивность заболевания после курса доцетаксела, таких как обширная и/или быстрая рентгенологическая прогрессия или короткое время удвоения ПСА, может быть предложен кабазитаксел. Поскольку ни в одном из основных исследований, которые привели к одобрению этих препаратов, не было пациентов, ранее получавших абиратерон или энзалутамид, данные, подтверждающие выбор схемы лечения, отсутствуют, и критерии принятия решений должны быть аналогичны тем, которые используются у пациентов с мКРППЖ, не получавших лечение.

По мнению большинства специалистов, при выборе между радием-223 и гормональным препаратом нового поколения необходимо оценить особенности альтернативных препаратов, анамнез и общее состояние пациента. Например, использование энзалутамида может быть ограничено противопоказаниями к назначению или одновременным использованием лекарственных препаратов, действующих на CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19. Абиратерон может быть противопоказан пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями или декомпенсированным сахарным диабетом. В подобных ситуациях наличие радия-223 оставляет возможности для терапевтического маневрирования.

Анализ исследования ALSYMPCA показал существенные различия между группами, получавшими радий-223 и плацебо, в отношении снижения, нормализации и медианы времени увеличения ЩФ. Базовые уровни общей ЩФ не коррелируют с эффективностью радия-223, поэтому исходные значения ЩФ не имеют прогностической ценности. Было показано, что терапия радием-223 увеличивает ОВ у пациентов с базовым уровнем ЩФ как < 220 Ед/л,

так и > 220 Ед/л [17]. Однако имеются указания на корреляцию между уровнями ЩФ до лечения (≥ 146 Ед/л) и повышенным риском смерти, временем прогрессирования, КО и недостаточностью костного мозга, что указывает на прогностическую ценность уровня ЩФ [58]. Действительно, ретроспективный анализ данных ALSYMPCA показал, что у пациентов, получавших радий-223 и с подтвержденным снижением общей ЩФ на 12-й нед., наблюдалось значительное увеличение ОВ (в среднем 17,8 мес. против 10,4 мес. – для пациентов со снижением ЩФ против пациентов без снижения ЩФ) [59]. Радий-223 способен индуцировать снижение не только костной ЩФ, но и общей ЩФ, а также значительное снижение других маркеров формирования (PINP) и резорбции кости (CTX, ICTP), что расценивалось как результат воздействия препарата на процессы ремоделирования кости [60]. Снижение общей и костной ЩФ также наблюдалось в работе R. Nome et al., что, как полагают, связано с киллингом и/или эффектом оглушения при накоплении радия-223 в участках повышенной остеобластической активности [61].

У пациентов, получавших радий-223 при начальном уровне ПСА > 10 нг/мл, отмечалось двукратное увеличение риска прогрессирования [62]. Общее количество проведенных циклов терапии радием-223 также было связано с уменьшением уровней ЩФ и со значительным снижением боли. Дальнейшие исследования показали значительную корреляцию между удвоением ПСА в двух последовательных циклах терапии и выживаемостью без прогрессирования (БПВ). Однако подобная корреляция не наблюдалась между временем до и после лечения при удвоении ПСА [63]. Следует отметить, что у пациентов может наблюдаться скачок ПСА вследствие лизиса опухолевых клеток. Это явление значимо для определения дальнейшей тактики лечения, однако важно помнить, что вспышка необязательно указывает на отсутствие реакции на радий-223, но может даже предсказать благоприятный общий ответ. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что единственным прогностическим параметром эффективности, идентифицированным к настоящему времени, является подтвержденное снижение ЩФ в течение первых 3 мес. терапии [58].

У 42% пациентов, участвовавших в ALSYMPCA, получавших радий-223, был 1-й грейд боли по ВОЗ [17]. В последующем анализе преимущество выживаемости было постоянным, независимо от исходного уровня боли [64]. В исследовании II фазы применение радия-223 ассоциировалось с меньшим болевым синдромом у 71% пациентов. Было показано, что радий-223 уменьшает боль в костях, которая часто ассоциирована с симптоматическими КО у пациентов с мКРППЖ. В ALSYMPCA радий-223 продемонстрировал дополнительное клиническое преимущество за счет задержки появления КО на 5,8 мес. [30]. При анализе показателей полезности в ALSYMPCA до/после КО и до/после прогрессирования заболевания выявлено, что влияние радия-223 в отношении качества жизни наибольшее у пациентов со стабильным течением заболевания [33]. Во время первого и второго цикла у пациентов может наблюдаться обостре-

ние боли – «феномен вспышки», но при последующих инъекциях радия-223 отмечается уменьшение боли и улучшение повседневной активности.

43% пациентов в группе радия-223, не получавшие доцетаксел, продемонстрировали значительное преимущество в отношении ОВ и более низкую частоту гематологических побочных эффектов [17, 65]. Пациенты с меньшей предшествующей терапией, низким индексом Глисона, более высоким уровнем Hb и лучшим статусом ECOG в начале исследования успешнее прошли 5–6 циклов радия-223 и достигли более высокой ОВ [38, 65].

В течение длительного времени не существовало единой оценочной системы для однозначного прогнозирования влияния радия на ОВ и определения целесообразности его назначения [66, 67]. На роль универсального биомаркера выдвигались, в частности, ПСА, ЩФ и ЛДГ. К сожалению, ПСА как отдельный критерий не оправдал ожиданий: зачастую отмечается «феномен вспышки» ПСА после начала введения радия-223, что не всегда является достоверным признаком ухудшения состояния больных [68–70]. ЩФ вместе с ЛДГ можно использовать для отслеживания ответа на радий-223, но эти показатели не коррелируют с ОВ [71]. Ретроспективный анализ J.T. Rathbun et al., опубликованный в июне 2019 г., показал, что пациенты со статусом по шкале ECOG < 2 имели значительно более длительную среднюю ОВ (10 мес.) по сравнению с пациентами с аналогичным показателем, равным или превышавшим 2. Более того, сопутствующее лечение абиратероном или энзалутамидом в данном исследовании не увеличивало токсичность терапии [72]. Многоцентровое исследование фазы II продемонстрировало, что пациенты с исходным статусом по шкале ECOG ≥ 2 , ранее получившие не менее 3 линий системного лечения, и с более низкими исходными значениями Hb с меньшей вероятностью завершили все шесть циклов и, следовательно, с меньшей вероятностью продемонстрировали благоприятный ответ на терапию радием. Кроме того, как и в вышеупомянутом исследовании, пациенты хорошо переносили лечение РФП независимо от предшествующей или сопутствующей терапии абиратероном или энзалутамидом [73]. В этом контексте общее состояние пациентов может быть определено с помощью исходного уровня статуса пациента по ECOG, ПСА и Hb. Статус каждого пациента с мКРППЖ можно оценить не только до терапии радием-223, но – в более общем плане – и до любого вида системного лечения [74, 75]. В 2017 г. в одноцентровом исследовании была предложена и апробирована трехвариативная система прогностической оценки (3-PS), классифицировавшая претендентов на лечение радием-223 на пять прогностических групп с определенной опухоль-специфической выживаемостью (ОСВ). В 2020 г. V. Frantellizzi et al. опубликовали результаты валидации 3-PS в более крупной многоцентровой популяции. Были проанализированы 430 больных мКРППЖ из шести различных центров, получавшие радий-223. Оценочная система 3-PS, включавшая определение исходного уровня Hb, ПСА и статуса ECOG, была признана информативной и пригодной для практического применения [26].

Одним из заслуживающих внимания альтернативных биомаркеров является количество циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в крови. Анализ 45 случаев показал, что пациенты с ЦОК ≤ 5 или 7, 5 мл имели более высокую вероятность завершения полного курса лечения радием-223. По результатам исследования исходное количество ЦОК ≤ 5 или 7, 5 мл также коррелирует с увеличением БРВ, однако эти результаты статистически не подтверждены и требуют дальнейшего изучения [58].

Роль радия-223 в лечении мКРППЖ еще не вполне изучена. Как уже отмечалось, радий-223 должен вводиться последовательно в течение не более шести курсов. В 2018 г. завершено исследование II фазы комбинации радия-223 с абиратероном и преднизолоном (NCT02097303), в 2019 г. подведены итоги исследования III фазы ERA 223 (NCT02043678). Несмотря на данные об уникальном механизме действия и профиле безопасности этого препарата, допустимость его сочетания с современными гормональными агентами или химиотерапией в настоящее время подвергается сомнению, необходимо подтверждение отсутствия угрозы перекрестной резистентности или избыточной кумулятивной токсичности комбинированной терапии. Продолжается изучение новых схем и терапевтических комбинаций. Клинические испытания комбинированной терапии с использованием радия-223, проводимые в последние годы, в основном сосредоточены на пяти стратегиях комбинированного лечения: радий-223 и абиратерон, радий-223 и энзалутамид, радий-223 и доцетаксел, радий-223 и иммунотерапия, а также радий-223 и ингибиторы PARP (полиАДФ-рибоза-полимеразы) (табл.) [76].

Кроме того, исследования радия-223 движутся в двух направлениях: изучается эффект увеличения дозы, доставляемой пациентам, и эффект увеличения числа курсов. Например, в испытании NCT02023697 оценивается стандартная доза (55 кБк/кг каждые 4 нед. до 6 инъекций) по сравнению с высокой (88 кБк/кг каждые 4 нед. до 6 инъекций) и с расширенной стандартной дозой (55 кБк/кг каждые 4 нед. до 12 инъекций). Другая возможность заключается в улучшении онкологических результатов путем повторного лечения радием-223: в исследовании I/II фазы изучалась возможность повторного лечения после первоначальной терапии и прогрессирования (NCT01934790). Предварительные результаты свидетельствуют о том, что повторная терапия радием-223 хорошо переносится, проявляет минимальную гематологическую токсичность и обеспечивает постоянный контроль прогрессирования заболевания в кости [77].

В целях улучшения клинических результатов лечения мужчин с мКРППЖ целесообразно изучить эффективность комбинированной терапии радия-223 и агентов, нацеленных на костную ткань, таких как бисфосфонаты и деносумаб. В рандомизированном исследовании III фазы изучались эффекты радия-223 на КО. Текущее использование бисфосфонатов при поступлении в исследование коррелировало со значительной задержкой времени КО [30, 76]. Использование радия-223 на ранней, чувствительной к гормонам стадии заболевания представляет, наконец, еще один интересный аспект, который необходимо изучить.

● **Таблица.** Современные клинические исследования применения радия-223 (Ra-223) в комбинации с другими лекарственными средствами

● **Table.** Modern clinical trials of radium-223 (Ra-223) combined with other drugs

Исследование, фаза	Дизайн исследования	Результаты
NCT01618370, IIb	Ra-223 и сопутствующая терапия у пациентов с мКРРПЖ	Улучшение ОВ при комбинации Ra-223 с абиратероном, энзалутамидом и деносуабом
NCT01516762, II	Одновременное применение Ra-223 с абиратероном или энзалутамидом: программа раннего доступа	Применение Ra-223 безопасно, независимо от применения в комбинации с абиратероном или энзалутамидом
NCT02097303, II	eRADicAte: проспективное исследование комбинации Ra-223 и абиратерона при мКРРПЖ	Улучшение качества жизни и ответа на терапию по данным исследований лучевой диагностики, снижение болевого синдрома, продление выживаемости без КО
NCT02043678, III	ERA 223: исследование комбинации Ra-223 и абиратерона при мКРРПЖ: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	Снижение выживаемости без КО в группе, получавшей Ra-223 и абиратерон
NCT02225704, II	Исследование комбинации Ra-223 и энзалутаида при мКРРПЖ	Выживаемость без КО 13%
NCT0219484, III	Рандомизированное мультицентровое исследование, сравнивающее терапию энзалутамидом с комбинацией «Ra-223 + энзалутамид» при бессимптомном/с невыраженной симптоматикой мКРРПЖ с костными метастазами	Исследование продолжается, данные не предоставлены
NCT01106352, I/IIa	Исследование комбинации Ra-223 и доцетаксела при мКРРПЖ	При комбинации «Ra-223 и доцетаксел» уровень маркеров костеобразования ниже
NCT03574571, III	Открытое рандомизированное исследование, сравнивающее терапию доцетакселом с комбинацией «Ra-223 + доцетаксел» при мКРРПЖ	Исследование продолжается, данные не предоставлены
NCT03093428, II	Рандомизированное исследование, оценивающее дополнение терапии Ra-223 пембролизумабом при мКРРПЖ	Исследование продолжается, данные не предоставлены
NCT02814669, I	Исследование комбинации Ra-223 и атезолизумаба при прогрессировании мКРРПЖ после АДТ	Исследование продолжается, данные не предоставлены
NCT02463799, II	Исследование, сравнивающее терапию сипулейцелом с комбинацией «Ra-223 + сипулейцел» при бессимптомном/с невыраженной симптоматикой мКРРПЖ	Исследование продолжается, данные не предоставлены

Исследование реальной клинической практики необходимо для понимания результатов рутинного применения препарата, а также уточнения профиля его токсичности. В настоящее время, когда уже получены результаты основных крупных исследований, тщательный анализ реальной клинической практики особенно важен. Приводим данные ведения 9 больных мКРРПЖ с применением радия-223. С сентября 2017 г. по октябрь 2020 г. больные, наблюдавшиеся и получающие лечение в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого по поводу прогрессирующего мКРРПЖ, получили лечебную опцию в виде радиофармтерапии препаратом Ксофиго. У всех больных имелась симптомная костная диссеминация, отсутствовали метастатически пораженные забрюшинные лимфатические узлы размером более 3 см, а также висцеральные метастазы.

Средний возраст составил 68 (59–78) лет; исходный статус ECOG – 0, 1 и 2 в 2 (22,2%), 6 (66,7%) и 1 (11,1%) случаев соответственно. Семь больных (77,8%) имели изолированное поражение костной системы без регионарного метастазирования. В двух случаях (22,2%) наблюдалось сочетание костной диссеминации и поражения регионарных ЛУ. Четверо больных (44,4%), 3 (33,4%) и 2 (22,2%) имели количественное поражение костей: 6–20, >20 очагов и в версии superscan соответственно. В качестве первой и второй линии терапии

мКРРПЖ радий-223 не был назначен. Препарат был получен в качестве третьей линии лечения у 6 (66,7%) пациентов, четвертой линии – у 3 (33,3%) пациентов. Шесть (66,7%) больных ранее получали доцетаксел; 5 (55,6%) – абиратерона ацетат/преднизолон, 3 (33,4%) – энзалутамид; 1 (11%) – кабазитаксел.

В целом все пациенты имели симптомы боли до начала лечения радием-223. В частности, у 6 (66,7%) из 9 больных присутствовал грейд боли от 3 до 5, и 3/9 (33,3%) больных с грейдом ≥ 6 (по NRS-шкале (Numerical Rating Scale)). Всего 4 из 9 (44,4%) пациентов хронически получали опиоидную терапию, из которых 2 получали слабый опиоид (трамадол) и 2 – опиоид (морфин или промедол); 5 пациентов не получали опиоидную терапию. В начале лечения радием-223 5/9 (55,6%) пациентов одновременно получали антирезорбтивные агенты (золедроновая кислота, деносуаб), а остальные больные их получали ранее.

Медиана радиофармтерапии составила 5 сеансов (ИКР: 3–6). Запланированные 6 курсов были выполнены в 4 (44,4%) случаях из 9. Лечение было преждевременно прекращено у 5 (55,6%) из 9 пациентов: у 1 (20%) из 5 больных из-за гематологической токсичности (прогрессирующая анемия и тромбоцитопения), у 2 (40%) – из-за опухолево-специфической летальности, также у 2 (40%) – из-за прогрессирования КРРПЖ.

Медиана дозы радия-223 составила 18,97 МБк (ИКР: 12,47–23,93). Нежелательные побочные эффекты разной степени тяжести наблюдались у 6 (66,7%) больных. Наиболее часто присутствовала гематологическая, гастроинтестинальная токсичность, усталость. Осложнения 3–4-й степени были зарегистрированы у 3 (33,2%) больных: прогрессирующая анемия, тромбоцитопения, усталость. В одном случае потребовалось проведение двух сеансов гемотрансфузий после второго сеанса радиофармтерапии.

По окончании лечения радием-223 по любой причине 5 (55,6%) из 9 пациентов смогли сохранить исходный уровень ECOG. В остальных случаях состояние больных изменилось в сторону ухудшения в основном из-за прогрессирования КРРПЖ.

Что касается контроля симптомов боли, то у 2 (22,2%) наблюдалась стабилизация болевого синдрома к окончанию лечения; в 1 (11,1%) случае боль прогрессировала; и у 6 (66,7%) больных грейд боли претерпел снижение. В 4 случаях по завершении всех циклов лечения было проведено системное контрольное обследование: компьютерная томография, сканирование скелета. У одного больного зафиксирован частичный положительный ответ; еще у двоих больных стабилизация по данным дополнительных методов исследования. В остальных случаях наблюдалось как клиническое, так и рентгенологическое прогрессирование. В дальнейшем 3 из 9 больных продолжили получать дальнейшее специальное лечение: энзалутамид и доцетаксел, который пациент уже получал в первой линии с длительным положительным ответом.

Что касается общего ПСА, медиана до лечения и по окончании составляла 87,4 нг/мл (9,6–1254) и 132,4 нг/мл (15,4–1692) соответственно. Значение ПСА после лечения снизилось или оставалось стабильным у 7 (77,8%), а увеличилось у 2 (22,2%). Нужно сказать, что средние значения ПСА не демонстрируют положительной динамики, поскольку вариативный ряд значений имеет разброс от единичных до нескольких тысяч значений.

В группе пролеченных больных присутствует отягощенный контингент мужчин с диссеминированным костным процессом и значимым болевым синдромом. Все больные получали радий-223 в качестве как минимум третьей линии терапии мКРРПЖ, что объясняет полученные результаты. Радий-223 демонстрирует мощный паллиативный эффект с удовлетворительным профилем токсичности. Разумеется, необходимо обсуждать целесообразность назначения радиофармтерапии на более ранних сроках в концепции терапии мКРРПЖ для получения более эффективных результатов лечения этой сложной категории больных. Представленная нами кли-

ническая выборка недостаточна для статистически достоверного анализа, однако она демонстрирует положительные, сопоставимые с данными литературы результаты, что подчеркивает важность мультидисциплинарного непрерывного ведения пациентов для оптимизации лечения мКРРПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос об оптимальной последовательности лечения в контексте мКРРПЖ открыт, и клинические показания к терапии радием-223 следует тщательно взвешивать: индивидуально оценивая пациента, включая тяжесть заболевания, симптомы, и общее состояние, а также учитывая предыдущие этапы лекарственного лечения. Исследования последних лет демонстрируют клиническую эффективность такого подхода, а также показывают, как мультидисциплинарное ведение пациентов с хорошим контролем нежелательных явлений позволяет пациентам завершить курс лечения безопасно. Дальнейшие исследования могут собрать более надежные доказательства в этом направлении.

Доступность терапии радием-223 изменила стратегию лечения мужчин с мКРРПЖ. Радий-223 показал свою эффективность и безопасность для пациента, его семьи и его окружения. Из-за низкой дозы бета- и гамма-частиц внешнее воздействие на персонал клиники незначительно по сравнению с дозами, полученными при ряде других диагностических и терапевтических процедур, применяемых в ядерной медицине.

Восприятие терапии радием-223, который может применяться в комбинации с другими препаратами, как безопасной, эффективной и управляемой, вероятно, будет улучшаться по мере того, как станут доступны результаты текущих исследований.

В отличие от ряда методов лечения, радий-223 является единственным препаратом, который превосходит все аспекты, необходимые для паллиативной помощи. Он не только уменьшает или устраняет боль в костях, связанную с метастазами, но и имеет отличный профиль безопасности, увеличивает среднее время выживаемости и является экономически эффективным. Радий-223 также помогает отсрочить костные события, позволяет контролировать уровень ПСА и, таким образом, представляет собой значительный прорыв в лечении радионуклидами костного метастатического поражения РПЖ.



Поступила / Received 02.11.2020

Поступила после рецензирования / Revised 18.11.2020

Принята в печать / Accepted 19.11.2020

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2019. 250 р. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
- Gupta N., Devgan A., Bansal I., Olsavsky T.D., Li S., Abdelbaki A., Kumar Y. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2017;30(4):424–426. doi: 10.1080/08998280.2017.11930213.
- Scher H.I., Morris M.J., Basch E., Heller G. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3695–3704. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8648.
- Bubendorf L., Schöpfer A., Wagner U., Sauter G., Moch H., Willi N. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578–583. doi: 10.1053/hp.2000.6698.

6. Костин А.А., Мурадян А.Г., Толкачев А.О., Попов С.В. Радий-223. Место в лечении метастатического кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2017;4(4):79–88. doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9.
7. Logothetis C., Morris M.J., Den R., Coleman R.E. Current perspectives on bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37:189–196. doi: 10.1007/s10555-017-9719-4.
8. Rizzini E.L., Dionisi V., Ghedini P., Morganti A.G., Fanti S., Monari F. Clinical aspects of mCRPC management in patients treated with radium-223. *Sci Rep*. 2020;10:6681. doi: 10.1038/s41598-020-63302-2.
9. Soldatos T.G., Iakovou I., Sachpekidis C. Retrospective Toxicological Profiling of Radium-223 Dichloride for the Treatment of Bone Metastases in Prostate Cancer Using Adverse Event Data. *Medicina*. 2019;55(5):149. doi: 10.3390/medicina55050149.
10. Taylor C.D., Elson P., Trump D.L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2167–2172. doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167.
11. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–1512. doi: 10.1056/NEJMoa040720.
12. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
13. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
14. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
15. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
16. Scher H.J., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
17. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fossa S.D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213–223. doi: 10.1056/nejmoa1213755.
18. Antonarakis E.S., Lu C., Luber B., Wang H., Chen Y., Nakazawa M. et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):582–591. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
19. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Luber B., Nakazawa M., Roeser J.C. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.
20. Thadani-Mulero M., Portella L., Sun S., Sung M., Matov A., Vessella R.L. et al. Androgen receptor splice variants determine taxane sensitivity in prostate cancer. *Cancer Res*. 2014;74(8):2270–2282. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2876.
21. Caffo O., Lunardi A., Trentin C., Maines F., Vecchia A., Galligioni E. Optimal sequencing of new drugs in metastatic castration-resistant prostate cancer: Dream or reality? *Curr Drug Targets*. 2016;17(11):1301–1308. doi: 10.1717/138945011766616011121317.
22. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Возможности применения радия-223 в лечении рака предстательной железы. *Медицинский совет*. 2017;6(1):118–122. doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-118-122.
23. Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the α -Emitter ²²³Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6250s–6257s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841.
24. Carrasquillo J.A., O'Donoghue J.A., Pandit-Taskar N., Humm J.L., Rathkopf D.E., Slovins S.F. et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ²²³Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):1384–1393. doi: 10.1007/s00259-013-2427-6.
25. Suominen M.I., Rissanen J.P., Kakonen R., Fagerlund K.M., Alhoniemi E., Mumberg D. et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J Nat Cancer Inst*. 2013;105(12):908–916. doi: 10.1093/jnci/djt116.
26. Frantellizzi V., Monari F., Mascia M., Costa R., Rubini G., Spanu A. et al. Validation of the 3-variable prognostic score (3-PS) in mCRPC patients treated with ²²³Radium-dichloride: a national multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2020;34(10):772–780. doi: 10.1007/s12149-020-01501-7.
27. Nilsson S., Larsen R.H., Fosså S.D., Balteskard L., Borch K.W., Westlin J.E. et al. First Clinical Experience with α -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. *Clin Cancer Res*. 2005;11(12):4451–4459. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244.
28. Nilsson S., Franzén L., Parker C., Tyrrell C., Blom R., Tennvall J. et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):587–594. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
29. Nilsson S., Strang P., Aksnes A.K., Franzén L., Olivier P., Pecking A. et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):678–86. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.023.
30. Sartor O., Coleman R., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomized trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):738–746. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
31. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M., Johannessen D.C., Helle S.I., Logue J. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1397–1406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
32. Nilsson S., Cisko P., Sartor O., Vogelzang N.J., Coleman R.E., O'Sullivan J.M. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride evaluating pain relief from the phase 3 ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868–847. doi: 10.1093/annonc/mdw065.
33. Cisko P., Sartor A.O., Reuning-Scherer J., Shan M., Parker C. 673 Effects of radium-223 dichloride on health-related quality of life assessed by the EQ-5D utility scores in ALSYMPCA. *Eur Urol Suppl*. 2015;14(2):e673–e773. doi: 10.1016/S1569-9056(15)60666-2.
34. Nilsson S., Cisko P., Sartor O., Vogelzang N.J., Coleman R.E., O'Sullivan J.M. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868–874. doi: 10.1093/annonc/mdw065.
35. Saad F., Carles J., Gillessen S., Heidenreich A., Heinrich D., Gratt J. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1306–1316. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
36. Sartor A.O., Fernandez D.C., Morris M.J., Iagaru A., Brown A., Almeida F. et al. Ra-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol*. 2015;33(15S):5063. doi: 10.1200/JCO.2015.33.15_SUPPL.5063.
37. Vogelzang N., Fernandez D.C., Morris M.J., Iagaru A., Brown A., Almeida F. et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U.S. expanded access program (EAP). *J Clin Oncol*. 2015;33(7S):247. doi: 10.1200/jco.2015.33.7_suppl.247.
38. Saad F., Keizman D., O'Sullivan J.M., Carles J., Wirth M., Gillessen S. et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J Clin Oncol*. 2016;34(15S):5082. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5082.
39. Badrising S.K., Louhanepessy R.D., van der Noort V., Coenen J.L.L.M., Hamberg P., Beeker A. et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. *Int J Cancer*. 2020;147(4):1143–1151. doi: 10.1002/ijc.32851.
40. Vogelzang N.J., Coleman R.E., Michalski J.M., Nilsson S., O'Sullivan J.M., Parker C. et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride: baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:42–52. doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027.
41. Parker C.C., Coleman R.E., Sartor O., Vogelzang N.J., Bottomley D., Heinrich D. et al. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alphasar in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol*. 2018;73(5):427–435. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.021.
42. Leisser A., Nejbat M., Hartenbach M., Agha Mohammadi Sarehgi R., Shariat S., Kramer G. et al. Analysis of hematological parameters as prognostic markers for toxicity and survival of (223) Radium treatment. *Oncotarget*. 2018;9(22):16197–16204. doi: 10.18632/oncotarget.24610.
43. McKay R.R., Jacobus S., Fiorillo M., Ledet E.M., Cotogna P.M., Steinberger A.E. et al. Radium-223 use in clinical practice and variables associated with completion of therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:e289–98. doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.015.
44. Morris M.J., Hammers H.J., Sweeney C., Antonarakis E.S., Cho S.Y., Pandit-Taskar N. et al. Safety of radium-223 dichloride (Ra-223) with docetaxel (D) in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer (CRPC): A phase I Prostate Cancer Clinical Trials Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(15S):5021. doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5021.
45. Dan T.D., Eldredge-Hindy H.B., Hoffman-Censits J., Lin J., Kelly W.K., Gomella L.G. et al. Hematologic toxicity of concurrent administration of Radium-223 and next-generation antiandrogen therapies. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(4):342–347. doi: 10.1097/COC.0000000000000181.
46. Van den Wyngaert T., Tombal B. The changing role of radium-223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer: has the EMA missed the mark with revising the label? *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;63(2):170–182. doi: 10.23736/S1824-4785.19.03205-9.
47. Stolten M.D.D., Steinberger A.E.E., Cotugno P.M.M., Ledet E.M.M., Lewis B.E.E., Sartor O. Parameters associated with 6 cycles of radium-223 dichloride

- therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):E196. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.1047.
48. Parikh S, Murray L, Kenning L, Bottomley D, Din O, Dixit S. et al. Real-world outcomes and factors predicting survival and completion of radium 223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(9):548–555. doi: 10.1016/j.clon.2018.06.004.
 49. van der Doelen MJ, Kuppen M.C.P., Jonker M.A., Mehra N., Janssen M.J.R., van Oort I.M., Gerritsen W.R. 223Ra therapy in patients with advanced castration-resistant prostate cancer with bone metastases: lessons from daily practice. *Clin Nucl Med*. 2018;43(1):9–16. doi: 10.1097/RLU.0000000000001904.
 50. Kuppen M.C.P., Westgeest H.M., van der Doelen M.J., van den Eertwegh A.J.M., Coenen J.L.L.M., Aben K.K.H. et al. Real-world outcomes of radium-223 dichloride for metastatic castration resistant prostate cancer. *Fut Oncol*. 2020;16(19):1371–1384. doi: 10.2217/fon-2020-0039.
 51. Dondossola E., Casarin S., Paindelli C., De-Juan-Pardo E.M., Huttmacher D.W., Logothetis C.J., Friedl P. Radium 223-Mediated Zonal Cytotoxicity of Prostate Cancer in Bone. *J Nat Cancer Instit*. 2019;111(10):1042–1050. doi: 10.1093/jnci/djz007.
 52. Casarin S., Dondossola E. An agent-based model of prostate Cancer bone metastasis progression and response to Radium223. *BMC Cancer*. 2020;20:605–624. doi: 10.1186/s12885-020-07084-w.
 53. Mota J.M., Armstrong A.J., Larson S.M., Fox J.J., Morris M.J. Measuring the unmeasurable: automated bone scan index as a quantitative endpoint in prostate cancer clinical trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(4):522–530. doi: 10.1038/s41391-019-0151-4.
 54. Song H., Jin S., Xiang P., Hu S., Jin J. Prognostic value of the bone scan index in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):238. doi: 10.1186/s12885-020-06739-y.
 55. Graff J.N., Beer T.M. Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents. *Drugs Aging*. 2014;31(12):873–882. doi: 10.1007/s40266-014-0224-y.
 56. Poeppel T.D., Handkiewicz-Junak D., Andreoff M., Becherer A., Bockisch A., Fricke E. et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(5):824–845. doi: 10.1007/s00259-017-3900-4.
 57. Sartor A.O., Heinrich D., Mariados N., Méndez-Vidal M.J., Keizman D., Thellenberg-Karlsson C. et al. Radium-223 (Ra-223) re-treatment (Re-tx): First experience from an international, multicenter, prospective study in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2016;34(25):197. doi: 10.1200/jco.2016.34.2. suppl.197.
 58. Fizazi K., Massard C., Smith M., Rader M., Brown J., Milecki P. et al. Bone-related parameters are the main prognostic factors for overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):42–50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.001.
 59. Sartor A.O., Amariglio R., Wilhelm S., Garcia-Vargas J., O'Bryan-Tear C.G., Shan M. et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. *J Clin Oncol*. 2013;31(15S):5080. doi: 10.1200/jco.2013.31.15. suppl.5080.
 60. Nilsson S., Franzen L., Parker C., Tyrrell C., Blom R., Tennval J. et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):587–594. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
 61. Nome R., Hernes E., Bogsrud T.V., Bjoro T., Fossa S.D. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol*. 2015;49(3):211–217. doi: 10.3109/21681805.2014.982169.
 62. Etcheberry E.C., Milton D.R., Araujo J.C., Swanston N.M., Macapinlac H.A., Rohren E.M. Factors affecting (223)Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):8–20. doi: 10.1007/s00259-015-3185-4.
 63. Kelloff G.J., Coffey D.S., Chabner B.A., Dicker A.P., Guyton K.Z., Nisen P.D. et al. Prostate-specific antigen doubling time as a surrogate marker for evaluation of oncologic drugs to treat prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(11):3927–3933. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0788.
 64. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M., O'Sullivan J.M., Bruland O., Vogelzang N.J. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol*. 2016;70(5):875–883. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.002.
 65. Sartor A.O., Fernandez D.C., Morris M.J., Igaru A., Brown A., Almeida F. et al. Radium-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol*. 2015;33(15S):5063. doi: 10.1200/jco.2015.33.15. suppl.5063.
 66. Prelaj A., Rebutti S.E., Buzzacchino F., Pozzi C., Ferrara C., Frantellizzi V. et al. Radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety in clinical practice. *Oncol Lett*. 2019;17(2):1467–1476. doi: 10.3892/ol.2018.9785.
 67. De Vincentis G., Follacchio G.A., Frantellizzi V., Prelaj A., Farcomeni A., Giuli A. et al. 223Ra-dichloride therapy in an elderly bone metastatic castration-resistant prostate cancer patient: a case report presentation and comparison with existing literature. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:677–680. doi: 10.1007/s40520-017-0826-4.
 68. McNamara M.A., George D.J. Pain, PSA flare, and bone scan response in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223, a case report. *BMC Cancer*. 2015;15:371. doi: 10.1186/s12885-015-1390-y.
 69. De Vincentis G., Follacchio G.A., Frantellizzi V., Liberatore M., Monteleone F., Cortesi E. Prostate-specific antigen flare phenomenon during 223Ra-dichloride treatment for bone metastatic castration-resistant prostate cancer: a case report. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(5):e529–e533. doi: 10.1016/j.clgc.2016.04.014.
 70. Castello A., Macapinlac H.A., Lopci E., Santos E.B. Prostate-specific antigen flare induced by 223RaCl2 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2256–2263. doi: 10.1007/s00259-018-4051-y.
 71. Sartor O., Coleman R.E., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M. et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1090–1097. doi: 10.1093/annonc/mdx044.
 72. Rathbun J.T., Franklin G.E. Radium-223 (Xofigo) with concurrent abiraterone or enzalutamide: predictive biomarkers of improved overall survival in a clinically advanced cohort. *Curr Probl Cancer*. 2019;43(3):205–212. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2018.05.007.
 73. Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C., Fernandez D.C., Almeida F., Igaru A. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first U.S. experience from an expanded access program. *Oncologist*. 2018;23(2):193–202. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0413.
 74. Sciarra A., Gentilucci A., Salciccia S., Von Heland M., Ricciuti G.P., Marzio V. et al. Psychological and functional effect of different primary treatments for prostate cancer: a comparative prospective analysis. *Urol Oncol*. 2018;36(7):340.e7–e21. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.03.022.
 75. De Vincentis G., Monari F., Baldari S., Salgarello M., Frantellizzi V., Salvi E. et al. Narrative medicine in metastatic prostate cancer reveals ways to improve patient awareness & quality of care. *Fut Oncol*. 2018;14(27):2821–2832. doi: 10.2217/fon-2018-0318.
 76. Cursano M.C., Iuliani M., Casadei C., Stellato M., Tonini G., Paganelli G. et al. Combination radium-223 therapies in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;146:102864. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102864.
 77. Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E., Nilsson S., Vogelzang N.J., Petrenciuc O. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*. 2016;76(10):905–916. doi: 10.1002/pros.23180.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
3. Gupta N., Devgan A., Bansal I., Olsavsky T.D., Li S., Abdelbaki A., Kumar Y. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2017;30(4):424–426. doi: 10.1080/08998280.2017.11930213.
4. Scher H.I., Morris M.J., Basch E., Heller G. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol*. 2011;29(27):3695–3704. doi: 10.1200/JCO.2011.35.8648.
5. Bubendorf L., Schöpfer A., Wagner U., Sauter G., Moch H., Willi N. et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578–583. doi: 10.1053/hp.2000.6698.
6. Kostin A.A., Muradyan A.G., Tolkahev A.O., Popov S.V. Radium-223. Place in the treatment of metastatic castration-refractory prostate cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):79–88. (In Russ.) doi: 10.17709/2409-2231-2017-4-4-9.
7. Logothetis C., Morris M.J., Den R., Coleman R.E. Current perspectives on bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2018;37:189–196. doi: 10.1007/s10555-017-9719-4.
8. Rizzini E.L., Dionisi V., Ghedini P., Morganti A.G., Fanti S., Monari F. Clinical aspects of mCRPC management in patients treated with radium-223. *Sci Rep*. 2020;10:6681. doi: 10.1038/s41598-020-63302-2.
9. Soldatos T.G., Iakovou I., Sachpekidis C. Retrospective Toxicological Profiling of Radium-223 Dichloride for the Treatment of Bone Metastases

- in Prostate Cancer Using Adverse Event Data. *Medicina*. 2019;55(5):149. doi: 10.3390/medicina55050149.
10. Taylor C.D., Elson P., Trump D.L. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11(11):2167–2172. doi: 10.1200/JCO.1993.11.11.2167.
 11. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–1512. doi: 10.1056/NEJMoa040720.
 12. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
 13. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
 14. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
 15. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P. et al. Abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138–148. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.
 16. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
 17. Parker C., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M., Fossa S.D. et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213–223. doi: 10.1056/nejmoa1213755.
 18. Antonarakis E.S., Lu C., Luber B., Wang H., Chen Y., Nakazawa M. et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(5):582–591. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
 19. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Luber B., Nakazawa M., Roeser J.C. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(11):1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.
 20. Thadani-Mulero M., Portella L., Sun S., Sung M., Matov A., Vessella R.L. et al. Androgen receptor splice variants determine taxane sensitivity in prostate cancer. *Cancer Res*. 2014;74(8):2270–2282. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2876.
 21. Caffo O., Lunardi A., Trentin C., Maines F., Vecchia A., Galligioni E. Optimal sequencing of new drugs in metastatic castration-resistant prostate cancer: Dream or reality? *Curr Drug Targets*. 2016;17(11):1301–1308. doi: 10.1741389450117666160101121317.
 22. Gritskevich A.A., Mishugin S.V., Rusakov I.G. Possibilities of Radium-223 application in therapy of prostate gland cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;6(6):118–122. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-6-118-122.
 23. Bruland O.S., Nilsson S., Fisher D.R., Larsen R.H. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the α -Emitter ²²³Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6250s–6257s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841.
 24. Carrasquillo J.A., O'Donoghue J.A., Pandit-Taskar N., Humm J.L., Rathkopf D.E., Slovins S.F. et al. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ²²³Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):1384–1393. doi: 10.1007/s00259-013-2427-6.
 25. Suominen M.I., Rissanen J.P., Kakonen R., Fagerlund K.M., Alhoniemi E., Mumberg D. et al. Survival benefit with radium-223 dichloride in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *J Nat Cancer Inst*. 2013;105(12):908–916. doi: 10.1093/jnci/djt116.
 26. Frantellizzi V., Monari F., Mascia M., Costa R., Rubini G., Spanu A. et al. Validation of the 3-variable prognostic score (3-PS) in mCRPC patients treated with ²²³Radium-dichloride: a national multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2020;34(10):772–780. doi: 10.1007/s12149-020-01501-7.
 27. Nilsson S., Larsen R.H., Fosså S.D., Balteskard L., Borch K.W., Westlin J.E. et al. First Clinical Experience with α -Emitting Radium-223 in the Treatment of Skeletal Metastases. *Clin Cancer Res*. 2005;11(12):4451–4459. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2244.
 28. Nilsson S., Franzén L., Parker C., Tyrrell C., Blom R., Tennvall J. et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):587–594. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
 29. Nilsson S., Strang P., Aknes A.K., Franzén L., Olivier P., Pecking A. et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):678–86. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.023.
 30. Sartor O., Coleman R., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M. et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomized trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):738–746. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
 31. Hoskin P., Sartor O., O'Sullivan J.M., Johannessen D.C., Helle S.I., Logue J. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1397–1406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
 32. Nilsson S., Cislo P., Sartor O., Vogelzang N.J., Coleman R.E., O'Sullivan J.M. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride evaluating pain relief from the phase 3 ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868–874. doi: 10.1093/annonc/mdw065.
 33. Cislo P., Sartor A.O., Reuning-Scherer J., Shan M., Parker C. 673 Effects of radium-223 dichloride on health-related quality of life assessed by the EQ-5D utility scores in ALSYMPCA. *Eur Urol Suppl*. 2015;14(2):e673–e773. doi: 10.1016/S1569-9056(15)60666-2.
 34. Nilsson S., Cislo P., Sartor O., Vogelzang N.J., Coleman R.E., O'Sullivan J.M. et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol*. 2016;27(5):868–874. doi: 10.1093/annonc/mdw065.
 35. Saad F., Carles J., Gillessen S., Heidenreich A., Heinrich D., Gratt J. et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1306–1316. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
 36. Sartor A.O., Fernandez D.C., Morris M.J., Iagaru A., Brown A., Almeida F. et al. Ra-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol*. 2015;33(15S):5063. doi: 10.1200/JCO.2015.33.15_SUPPL.5063.
 37. Vogelzang N., Fernandez D.C., Morris M.J., Iagaru A., Brown A., Almeida F. et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U.S. expanded access program (EAP). *J Clin Oncol*. 2015;33(7S):247. doi: 10.1200/jco.2015.33.7_suppl.247.
 38. Saad F., Keizman D., O'Sullivan J.M., Carles J., Wirth M., Gillessen S. et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J Clin Oncol*. 2016;34(15S):5082. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5082.
 39. Badrising S.K., Louhanepessy R.D., van der Noort V., Coenen J.L.L.M., Hamberg P., Beeker A. et al. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. *Int J Cancer*. 2020;147(4):1143–1151. doi: 10.1002/ijc.32851.
 40. Vogelzang N.J., Coleman R.E., Michalski J.M., Nilsson S., O'Sullivan J.M., Parker C. et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride: baseline prognostic factors associated with myelosuppression in the ALSYMPCA trial. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:42–52. doi: 10.1016/j.clgc.2016.07.027.
 41. Parker C.C., Coleman R.E., Sartor O., Vogelzang N.J., Bottomley D., Heinrich D. et al. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol*. 2018;73(3):427–435. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.021.
 42. Leisser A., Nejabat M., Hartenbach M., Agha Mohammadi Sarehgi R., Shariat S., Kramer G. et al. Analysis of hematological parameters as prognostic markers for toxicity and survival of (223) Radium treatment. *Oncotarget*. 2018;9(22):16197–16204. doi: 10.18632/oncotarget.24610.
 43. McKay R.R., Jacobus S., Fiorillo M., Ledet E.M., Cotogna P.M., Steinberger A.E. et al. Radium-223 use in clinical practice and variables associated with completion of therapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:e289–98. doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.015.
 44. Morris M.J., Hammers H.J., Sweeney C., Antonarakis E.S., Cho S.Y., Pandit-Taskar N. et al. Safety of radium-223 dichloride (Ra-223) with docetaxel (D) in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer (CRPC): A phase I Prostate Cancer Clinical Trials Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(15S):5021. doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5021.
 45. Dan T.D., Eldredge-Hindy H.B., Hoffman-Censits J., Lin J., Kelly W.K., Gomella L.G. et al. Hematologic toxicity of concurrent administration of Radium-223 and next-generation antiandrogen therapies. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(4):342–347. doi: 10.1097/COC.0000000000000181.
 46. Van den Wyngaert T., Tombal B. The changing role of radium-223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer: has the EMA missed the mark with revising the label? *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;63(2):170–182. doi: 10.23736/S1824-4785.19.03205-9.
 47. Stolten M.D.D., Steinberger A.E.E., Cotogno P.M.M., Ledet E.M.M., Lewis B.E.E., Sartor O. Parameters associated with 6 cycles of radium-223 dichloride therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(3):E196. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.1047.
 48. Parikh S., Murray L., Kenning L., Bottomley D., Din O., Dixit S. et al. Real-world outcomes and factors predicting survival and completion of radium 223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(9):548–555. doi: 10.1016/j.clon.2018.06.004.
 49. van der Doelen M.J., Kuppen M.C.P., Jonker M.A., Mehra N., Janssen M.J.R., van Oort I.M., Gerritsen W.R. ²²³Ra therapy in patients with advanced castration-resistant prostate cancer with bone metastases: lessons from daily practice. *Clin Nucl Med*. 2018;43(1):9–16. doi: 10.1097/RLU.0000000000001904.

50. Kuppen M.C.P., Westgeest H.M., van der Doelen M.J., van den Eertwegh A.J.M., Coenen J.L.L.M., Aben K.K.H. et al. Real-world outcomes of radium-223 dichloride for metastatic castration resistant prostate cancer. *Fut Oncol*. 2020;16(19):1371–1384. doi: 10.2217/fon-2020-0039.
51. Dondossola E., Casarin S., Painedelli C., De-Juan-Pardo E.M., Hutmacher D.W., Logothetis C.J., Friedl P. Radium 223-Mediated Zonal Cytotoxicity of Prostate Cancer in Bone. *J Nat Cancer Instit*. 2019;111(10):1042–1050. doi: 10.1093/jnci/djz007.
52. Casarin S., Dondossola E. An agent-based model of prostate Cancer bone metastasis progression and response to Radium223. *BMC Cancer*. 2020;20:605–624. doi: 10.1186/s12885-020-07084-w.
53. Mota J.M., Armstrong A.J., Larson S.M., Fox J.J., Morris M.J. Measuring the unmeasurable: automated bone scan index as a quantitative endpoint in prostate cancer clinical trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(4):522–530. doi: 10.1038/s41391-019-0151-4.
54. Song H., Jin S., Xiang P., Hu S., Jin J. Prognostic value of the bone scan index in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):238. doi: 10.1186/s12885-020-06739-y.
55. Graff J.N., Beer T.M. Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents. *Drugs Aging*. 2014;31(12):873–882. doi: 10.1007/s40266-014-0224-y.
56. Poeppel T.D., Handkiewicz-Junak D., Andreeff M., Becherer A., Bockisch A., Fricke E. et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(5):824–845. doi: 10.1007/s00259-017-3900-4.
57. Sartor A.O., Heinrich D., Mariados N., Méndez-Vidal M.J., Keizman D., Thellenberg-Karlsson C. et al. Radium-223 (Ra-223) re-treatment (Re-tx): First experience from an international, multicenter, prospective study in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (mCRPC). *J Clin Oncol*. 2016;34(25):197. doi: 10.1200/jco.2016.34.2_suppl.197.
58. Fizazi K., Massard C., Smith M., Rader M., Brown J., Milecki P. et al. Bone-related parameters are the main prognostic factors for overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):42–50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.001.
59. Sartor A.O., Amariglio R., Wilhelm S., Garcia-Vargas J., O'Bryan-Tear C.G., Shan M. et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. *J Clin Oncol*. 2013;31(15S):5080. doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5080.
60. Nilsson S., Franzen L., Parker C., Tyrrell K., Blom R., Tennval J. et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):587–594. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70147-X.
61. Nome R., Hernes E., Bogsrud T.V., Bjoro T., Fossa S.D. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol*. 2015;49(3):211–217. doi: 10.3109/21681805.2014.982169.
62. Etcheberry E.C., Milton D.R., Araujo J.C., Swanston N.M., Macapinlac H.A., Rohren E.M. Factors affecting (223)Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(1):8–20. doi: 10.1007/s00259-015-3185-4.
63. Kelloff G.J., Coffey D.S., Chabner B.A., Dicker A.P., Guyton K.Z., Nisen P.D. et al. Prostate-specific antigen doubling time as a surrogate marker for evaluation of oncologic drugs to treat prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(11):3927–3933. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0788.
64. Parker C., Finkelstein S.E., Michalski J.M., O'Sullivan J.M., Bruland O., Vogelzang N.J. et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in symptomatic castration-resistant prostate cancer patients with or without baseline opioid use from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol*. 2016;70(5):875–883. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.002.
65. Sartor A.O., Fernandez D.C., Morris M.J., Iagaru A., Brown A., Almeida F. et al. Radium-223 experience in pretreated patients: EAP setting. *J Clin Oncol*. 2015;33(15S):5063. doi: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.5063.
66. Prelaj A., Rebuzzi S.E., Buzzacchino F., Pozzi C., Ferrara C., Frantellizzi V. et al. Radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety in clinical practice. *Oncol Lett*. 2019;17(2):1467–1476. doi: 10.3892/ol.2018.9785.
67. De Vincentis G., Follacchio G.A., Frantellizzi V., Prelaj A., Farcomeni A., Giuli A. et al. 223Ra-dichloride therapy in an elderly bone metastatic castration-resistant prostate cancer patient: a case report presentation and comparison with existing literature. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30:677–680. doi: 10.1007/s40520-017-0826-4.
68. McNamara M.A., George D.J. Pain, PSA flare, and bone scan response in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223, a case report. *BMC Cancer*. 2015;15:371. doi: 10.1186/s12885-015-1390-y.
69. De Vincentis G., Follacchio G.A., Frantellizzi V., Liberatore M., Monteleone F., Cortesi E. Prostate-specific antigen flare phenomenon during 223Ra-dichloride treatment for bone metastatic castration-resistant prostate cancer: a case report. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(5):e529–e533. doi: 10.1016/j.clgc.2016.04.014.
70. Castello A., Macapinlac H.A., Lopci E., Santos E.B. Prostate-specific antigen flare induced by 223RaCl2 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2256–2263. doi: 10.1007/s00259-018-4051-y.
71. Sartor O., Coleman R.E., Nilsson S., Heinrich D., Helle S.I., O'Sullivan J.M. et al. An exploratory analysis of alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen dynamics in the phase 3 ALSYMPCA trial with radium-223. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1090–1097. doi: 10.1093/annonc/mdx044.
72. Rathbun J.T., Franklin G.E. Radium-223 (Xofigo) with concurrent abiraterone or enzalutamide: predictive biomarkers of improved overall survival in a clinically advanced cohort. *Curr Probl Cancer*. 2019;43(3):205–212. doi: 10.1016/j.cuproc.2018.05.007.
73. Sartor O., Vogelzang N.J., Sweeney C., Fernandez D.C., Almeida F., Iagaru A. et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first U.S. experience from an expanded access program. *Oncologist*. 2018;23(2):193–202. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0413.
74. Sciarra R., Gentilucci A., Saliccia S., Von Heland M., Ricciuti G.P., Marzio V. et al. Psychological and functional effect of different primary treatments for prostate cancer: a comparative prospective analysis. *Urol Oncol*. 2018;36(7):340.e7–e21. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.03.022.
75. De Vincentis G., Monari F., Baldari S., Salgarello M., Frantellizzi V., Salvi E. et al. Narrative medicine in metastatic prostate cancer reveals ways to improve patient awareness & quality of care. *Fut Oncol*. 2018;14(27):2821–2832. doi: 10.2217/fon-2018-0318.
76. Cursano M.C., Iuliani M., Casadei C., Stellato M., Tonini G., Paganelli G. et al. Combination radium-223 therapies in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;146:102864. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.102864.
77. Sartor O., Hoskin P., Coleman R.E., Nilsson S., Vogelzang N.J., Petrenciuc O. et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*. 2016;76(10):905–916. doi: 10.1002/pros.23180.

Информация об авторах:

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 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, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: grekaa@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, аспирант отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: bitt@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 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, City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11^{ya} Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: igorrusakov@mail.ru

Alexander A. Gritskovich, Dr. of Sci. (Med.), the senior researcher of the Urology department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman, Graduate Student of the Urology department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: bitt@mail.ru

Sergey V. Mishugin, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11^{ya} Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

Современная антиандрогенная терапия пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы без метастазов

С.В. Попов, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Распространенность рака предстательной железы продолжает повсеместно увеличиваться. Эффективность андроген-депривационной терапии распространенного рака предстательной железы имеет ограничение во времени, после чего формируется резистентность к кастрации и прогрессирование заболевания. У части пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы отсутствуют метастазы (по данным стандартных методов визуализации). Основной целью лечения этих пациентов является пролонгирование времени до формирования метастаза. В статье представлен обзор современных представлений о молекулярных механизмах, лежащих в основе ингибирования андроген-рецепторной сигнализации при применении энзалутамида – антагониста андрогенных рецепторов второго поколения, а также результатов клинических исследований его эффективности и безопасности при кастрационно-резистентном раке предстательной железы без метастазов. Определено, что энзалутамид стимулирует экспрессию нового класса генов, которые не регулируются дигидротестостероном. Установлено, что, помимо ингибирования андрогенных рецепторов, энзалутамид может выступать в роли частичного транскрипционного агониста. Показано, что терапия энзалутамидом обуславливает снижение риска прогрессирования опухолевого процесса и смерти у пациентов с неметастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы и хорошо переносится. Лечение этим препаратом увеличивает время до появления метастазов, до необходимости первого применения последующей противоопухолевой терапии и период до прогрессирования уровня простатического специфического антигена. Исследование механизмов, индуцируемых энзалутамидом, – ингибирования роста клеток рака предстательной железы и активации генов, способствующих развитию рака с помощью энзалутамид-связанного андрогенного рецептора, может способствовать уточнению возможных путей формирования резистентности к этому препарату и возможностей ее преодоления при комбинированной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, кастрационная резистентность, метастазы, андрогенный рецептор, энзалутамид, эффективность, безопасность

Для цитирования: Попов С.В. Современная антиандрогенная терапия пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы без метастазов. *Медицинский совет*. 2020;(20):84–88. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-84-88.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Modern antiandrogenic therapy of patients with castration-resistant prostate cancer without metastases

Sergey V. Popov, ORCID: 0000-0002-0567-4616, e-mail: servit77@yandex.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

The prevalence of prostate cancer continues to increase worldwide. The effectiveness of androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer has a time limit, after which castration resistance and disease progression are formed. A part of patients with castrate-resistant prostate cancer has no metastases (according to standard imaging methods). The main goal of treatment of these patients is to prolong the time before metastasis formation. This article presents a review of the current understanding of the molecular mechanisms underlying the inhibition of androgen-receptor signaling with enzalutamide, a second-generation androgen receptor antagonist, and the results of clinical studies of its efficacy and safety in castrate-resistant prostate cancer without metastases. It was determined that enzalutamide stimulates the expression of a new class of genes that are not regulated by dihydrotestosterone. It was found that, in addition to inhibiting androgen receptors, enzalutamide can act as a partial transcriptional agonist. Enzalutamide therapy has been shown to reduce the risk of tumor progression and death in patients with non-metastatic castrate-resistant prostate cancer and is well tolerated. Treatment with this drug increases the time before metastases appear, before the first use of subsequent anti-tumor therapy is necessary, and the period before prostate-specific antigen levels have progressed. Study of mechanisms induced by enzalutamide – inhibition of prostate cancer cells growth and activation of genes contributing to cancer development by enzalutamide-related androgen receptor – can help to clarify possible ways of resistance formation to this drug and possibilities of its overcoming with combined therapy.

Keywords: prostate cancer, castration resistance, metastases, androgen receptor, enzalutamide, efficacy, safety

For citation: Popov S.V. Modern antiandrogenic therapy of patients with castration-resistant prostate cancer without metastases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):84–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-84-88.

Conflict of interest: the author declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность рака предстательной железы (РПЖ), характеризующегося высокими показателями заболеваемости и смертности во всем мире, постоянно увеличивается [1]. В 2018 г. распространенность РПЖ в РФ составила 162,2 случая на 100 тыс. населения [2]. Показатели заболеваемости и смертности при РПЖ определяют необходимость внедрения эффективных методов лечения.

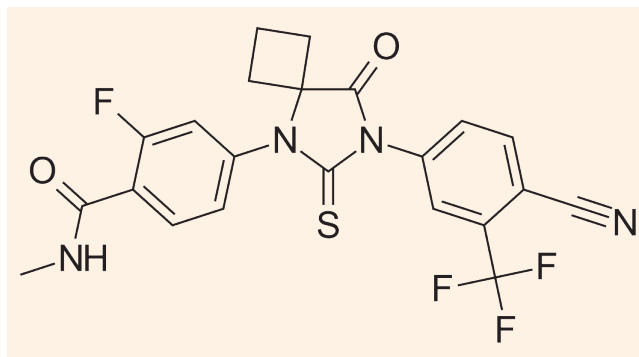
Гормональная терапия распространенного РПЖ имеет временные рамки эффективности, после этого развивается резистентность к кастрации и прогрессирование заболевания, связанное с неблагоприятным прогнозом. В соответствии с актуальными рекомендациями кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) документируется на основании кастрационного уровня тестостерона сыворотки крови < 50 нг/дл или 1,7 нмоль/л в сочетании с одним из следующих признаков прогрессирования: три последовательных повышения уровня ПСА с интервалом в одну неделю, из них два должны быть на 50% больше надира при уровне ПСА более 2 нг/мл; появление двух или более новых поражений костей при остеосцинтиграфии или увеличении размеров измеряемых очагов в мягких тканях по критериям оценки ответа при солидных опухолях [3]. При формировании кастрационной резистентности большинство пациентов с РПЖ уже имеют метастазы [4–6]. Установлено, что риск метастазирования связан с повышением уровня ПСА и временем его удвоения [7, 8]. Однако существует также определенное количество пациентов с КРРПЖ без метастазов (по данным общепринятых методов визуализации). Определено, что средняя выживаемость без метастазирования в кости мужчин с КРРПЖ составляет от 25 до 30 мес. [7]. Основной целью лечения таких пациентов является задержка времени до образования метастаза. Отсрочка времени до метастазирования является клинически значимой и может отложить развитие осложнений, связанных с раком, и увеличить выживаемость пациентов [9].

До 2018 г. основными лечебными опциями у мужчин с неметастатическим КРРПЖ считались наблюдение, применение антагонистов АР первого поколения (бикалутамида или флутамида), эстрогенов или кетоконазола. При этом ни один из этих подходов не продемонстрировал преимущества в отношении увеличения выживаемости [10–12]. Создание антагонистов АР второго поколения изменило стратегию лечения пациентов с КРРПЖ без метастазов с возможностью увеличения продолжительности жизни при прогрессировании опухолевого процесса.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭНЗАЛУТАМИДА

Энзалутамид, принадлежащий к антиандрогенам нового поколения, был одобрен FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам в 2013 г. Химическая структура энзалутамида представлена на рис. Энзалутамид связывается непосредственно с андрогенным рецептором (АР) и осуществляет его прямое ингиби-

- **Рисунок.** Химическая формула энзалутамида
- **Figure.** Chemical formula of enzalutamide



рование, препятствует транслокации АР в ядро и его связыванию с ДНК, что приводит к уменьшению транскрипции [13–16]. Этот препарат проявляет более высокую аффинность к АР по сравнению с антиандрогенами предыдущего поколения, такими как бикалутамид и флутамид [17]. В ряде случаев возможно развитие резистентности к энзалутамиду, поэтому исследование механизмов ее развития может способствовать улучшению терапевтической эффективности данного препарата [18–21].

Изначально было установлено, что энзалутамид действует исключительно как антагонист АР [17]. Используя подход ChIP-ехо с высоким разрешением, Z. Chen et al. определили, что энзалутамид индуцирует связывание АР с новым связывающим мотивом 5'-NCHKGNndDCHDGN, стимулируя экспрессию нескольких чувствительных к антагонистам генов рака (например, CPEB4) в клетках РПЖ [22]. Таким образом, было установлено, что энзалутамид может действовать как частичный транскрипционный агонист. Впоследствии F. Yuan et al. обнаружили, что энзалутамид стимулирует экспрессию нового класса генов, которые не регулируются физиологическим андрогеном-дигидротестостероном [23]. В данном исследовании продемонстрировано, что новый фактор GATA2 играет решающую роль в глобальной регуляции индуцированной энзалутамидом транскрипции путем рекрутирования АР, медиатора и РНК Pol II (Pol II) в антагонистически чувствительных локусах генов. Особенно важно, что в этом исследовании показано, что ингибитор GATA2 K7174 нарушает активацию АР-опосредованной энзалутамид-лигандной транскрипции и заметно усиливает способность данного препарата снижать пролиферацию клеток РПЖ. Анализ RNA-seq показал, что энзалутамид стимулирует особый класс генов, имеющих отношение к раку и не подверженных влиянию дигидротестостерона. Подавление энзалутамидом некоторых генов, связанных с ростом, таких как BIRC5 и CDK1, может объяснять индуцируемое этим препаратом ингибирование роста клеток РПЖ (Tran, Chen). Вместе с тем активация генов, способствующих развитию рака, таких как NR3C1, SLC7A11 и LAMP3, с помощью энзалутамид-связанного АР предполагает, что эти пути могут способствовать возникновению резистентности [24–28]. Блокируя эти эффекты одновременно, можно предполагать повышение терапевтической эффективности энзалутамида.

Результаты исследования раскрыли молекулярные механизмы, лежащие в основе индуцированной энзалутамидом транскрипции, и позволили говорить о потенциальной стратегии комбинированной терапии для более эффективного ингибирования AP-сигналикации при РПЖ.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭНЗАЛУТАМИДА ПРИ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ КРРПЖ

Эффективность и безопасность энзалутамида были изучены при КРРПЖ без метастазов в ряде исследований. В рандомизированном двойном слепом исследовании II фазы STRIVE эффективность ингибитора AP – энзалутамида сравнивали с нестероидным антиандрогеном – бикалутамидом у пациентов с КРРПЖ с метастазами и без таковых [29]. 396 мужчин с метастазами ($n = 257$) и без таковых ($n = 139$) КРРПЖ были рандомизированы в группы приема энзалутамида 160 мг/сут ($n = 198$) и бикалутамида 50 мг/сут ($n = 198$). Андроген-депривационную терапию продолжали проводить в обеих группах. Первичным конечным показателем исследования была выживаемость без прогрессирования. В общей популяции риск прогрессирования оказался ниже на 76% (отношение рисков 0,24; 95% доверительный интервал 0,18–0,32; $p < 0,001$) при применении энзалутамида, кроме того, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 19,4 мес. по сравнению с 5,7 для бикалутамида. Первичный конечный показатель – выживаемость без прогрессирования для пациентов без метастазов, получавших энзалутамид ($n = 70$), не была достигнута по сравнению с 8,6 мес. в группе бикалутамида ($n = 69$, отношение рисков 0,24; 95% доверительный интервал 0,14–0,42; $p < 0,001$). Вместе с тем энзалутамид по сравнению с бикалутамидом показал лучшие результаты по основным вторичным конечным показателям при КРРПЖ: времени до прогрессирования ПСА (отношение рисков 0,19; 95% доверительный интервал 0,14–0,26; $p < 0,001$); доле пациентов с ответом по ПСА (его снижение более чем на 50% от исходного) (81% против 31%; $p < 0,001$) и радиологической выживаемости без прогрессирования у метастатических больных (отношение рисков 0,32; 95% доверительный интервал 0,21–0,50; $p < 0,001$). При этом положительные эффекты энзалутамида наблюдали у пациентов как с метастазами, так и без них. Следует отметить, что нежелательные явления соответствовали их профилю, полученному в ходе исследования эффективности и безопасности энзалутамида III фазы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что энзалутамид значительно снижает риск прогрессирования рака и смерти по сравнению с бикалутамидом у пациентов с КРРПЖ с метастазами и без них.

Энзалутамид (160 мг/сут) был одобрен для лечения КРРПЖ без метастазов по результатам рандомизированного контролируемого исследования III фазы PROSPER. В данном исследовании пациентов с нематастатическим КРРПЖ сравнивали с группой плацебо в

рандомизации 2 : 1. Все пациенты имели высокий риск метастазирования с временем удвоения ПСА ≤ 10 мес. и его базовым уровнем ≥ 2 нг/мл. Стадирование осуществляли при помощи компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии и сканирования костей. Первичным конечным показателем исследования была выживаемость без метастазирования или смерти без признаков радиологического прогрессирования метастазов. Время до прогрессии ПСА, время до начала последующего противоопухолевого лечения, качество жизни (оценивалось с помощью Функциональной оценки терапии рака простаты – Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)), общая выживаемость и безопасность явились вторичными конечными показателями исследования [30]. С 26 ноября 2013 г. по 28 июня 2017 г. в общей сложности 2 874 пациента прошли скрининг; 1 401 подходящий пациент был включен в исследование и прошел рандомизацию (933 пациента в группу энзалутамида и 468 в группу плацебо). Включение в исследование было приостановлено после того, как произошло 447 событий первичного конечного показателя. Демографические и клинические характеристики пациентов в исходном состоянии были сопоставимы. Медиана времени удвоения ПСА у всех пациентов составила 3,7 мес. В общей сложности 1 395 пациентов получили по крайней мере одну дозу энзалутамида или плацебо. Средняя продолжительность приема препарата составила 18,4 мес. в группе энзалутамида и 11,1 мес. в группе плацебо. Наиболее частыми причинами прекращения лечения были прогрессирование заболевания (у 15% пациентов в группе энзалутамида и у 44% пациентов в группе плацебо) и нежелательные явления (у 10 и 6% соответственно).

После 219 (23%) и 228 (49%) событий по первичному конечному показателю в группе энзалутамида и плацебо медиана выживаемости без метастазирования составила 36,6 и 14,7 мес. в пользу энзалутамида (отношение рисков 0,29; 95% доверительный интервал 0,24–0,35; $p < 0,001$) со средним сроком наблюдения 18,5 и 15,1 мес. соответственно. Результаты терапии энзалутамидом превосходили плацебо в отношении ключевых вторичных конечных показателей: времени до прогрессирования ПСА и периода до первого применения последующего противоопухолевого лечения. Средний интервал между прекращением приема препарата и последующей противоопухолевой терапией составил 25 дней в группе энзалутамида и 18 дней в группе плацебо. В общей сложности 138 пациентов (15%) в группе энзалутамида и 222 (48%) в группе плацебо получили последующую противоопухолевую терапию. Наиболее распространенным препаратом последующего противоопухолевого лечения был абиратерона ацетат (у 52 (38%) из 138 пациентов в группе энзалутамида и у 81 (36%) из 222 в группе плацебо). При промежуточном анализе общей выживаемости обнаружено, что умерло 103 (11%) пациента из группы энзалутамида и 62 (13%) из группы плацебо. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Частота ПСА-ответа на

50% и более оказалась выше в группе энзалутамида, чем в группе плацебо. Медиана времени до ухудшения FACT-P, свидетельствующая о клинически значимом снижении качества жизни, была одинаковой в обеих группах. Таким образом, применение энзалутамида привело к уменьшению прогрессирования ПСА (отношение рисков 0,07; 95% доверительный интервал 0,05–0,08; $p < 0,001$) и использования последующей противоопухолевой терапии (отношение рисков 0,21; 95% доверительный интервал 0,17–0,26; $p < 0,001$). Однако в отношении увеличения общей выживаемости статистической значимости между энзалутамидом и плацебо не отмечено (отношение рисков 0,80; 95% доверительный интервал 0,58–1,09; $p = 0,15$).

Медиана периода отчетности по нежелательным явлениям составила 18,0 мес. в группе энзалутамида и 11,1 мес. в группе плацебо. Нежелательные явления третьей степени и выше были зарегистрированы чаще у принимавших энзалутамид, чем в группе плацебо. Прекращение приема препарата из-за нежелательных явлений было более частым в группе энзалутамида, чем в группе плацебо.

Наиболее частым нежелательным явлением у пациентов, получавших энзалутамид, была усталость. Нежелательными явлениями особой важности, которые возникали чаще (на ≥ 2 процентных пункта) у получавших энзалутамид, чем в группе плацебо, независимо от связи с приемом препарата, были артериальная гипертензия (у 12% против 5%), сердечно-сосудистые осложнения (у 5% против 3%) и психические расстройства (у 5% против 2%). Хотя в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая синдрома задней обратимой энцефалопатии, у пяти пациентов, получавших энзалутамид, отмечена «неинфекционная энцефалопатия или делирий» (у 3 – делирий, 1 – энцефалопатия и 1 – лейкоэнцефалопатия). У трех пациентов из группы энзалутамида зарегистрированы судороги, такие нежелательные явления отнесены к серьезным, связанным с приемом лекарственных препаратов, и возникали в течение 180 дней после начала исследования препарата. Один пациент с судорогами вынужден был прекратить лечение энзалутамидом. У другого пациента с судорогами отмечено осложнение, которое привело к смерти. Необходимо отметить, что пациенты, получавшие энзалутамид, чаще сообщали о падениях и непатологических переломах по сравнению с принимавшими плацебо (17% против 8%).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводящими к смерти, оказались кардиологические осложнения (у девяти пациентов [1%], получавших энзалутамид, и у двух [$<1\%$] – плацебо). В группе энзалутамида острый инфаркт миокарда произошел у шести пациентов и у одного пациента зарегистрирована сердечная недостаточность, еще у одного остановка сердца и у 1 – желудочковая аритмия. В группе плацебо отмечены один случай остановки сердца и один случай левожелудочковой недостаточности. В каждой из исследованных групп частота основных кардиологических осложнений была выше у пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосуди-

стые заболевания, гипертонию, сахарный диабет или гиперлипидемию исходно или достигших возраста 75 лет и старше, чем среди пациентов без этих характеристик. Качество жизни, проанализированное при помощи FACT-P, оказалось схожим в обеих группах, что свидетельствовало о приемлемой общей переносимости терапии энзалутамидом.

Клинический случай. Пациенту О., 75 лет, в сентябре 2016 г. в связи с повышением уровня ПСА до 21 нг/мл выполнена биопсия предстательной железы, при гистологическом исследовании – аденокарцинома предстательной железы 7 (4 + 3) баллов по шкале Глисона. При компьютерной томографии, МРТ, остеосцинтиграфии метастазы не обнаружены. Больному проведена дистанционная лучевая терапия с суммарной очаговой дозой 78 Гр, а также назначена андроген-депривационная терапия гозерелином 3,6 мг один раз в 28 дней. На фоне такой терапии отмечено снижение уровня ПСА до 2 нг/мл в июле 2018 г. Однако в октябре 2018 г. документирована кастрационная резистентность (уровень тестостерона сыворотки крови составил 30 нг/дл), но метастазы стандартными радиологическими методами обнаружены не были. Пациенту на фоне продолжения терапии гозерелином назначен энзалутамид (160 мг/сут), который пациент принимает до настоящего времени. Периодически отмечает тошноту и усталость, не требующие отмены препарата. При контрольном обследовании в феврале этого года уровень ПСА составляет 1,5 нг/мл, метастазов нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ингибитор АР нового поколения энзалутамид признан эффективным препаратом для лечения пациентов с КРРПЖ без метастазов. Применение энзалутамида приводит к значительному снижению риска прогрессирования опухолевого процесса и смерти у пациентов с неметастатическим КРРПЖ, характеризуется приемлемой общей переносимостью. Терапия этим препаратом существенно задерживает появление метастазов, пролонгирует время до необходимости первого применения последующего противоопухолевого лечения и период до прогрессирования уровня ПСА. В настоящее время изучены молекулярные механизмы, лежащие в основе индуцированной энзалутамидом транскрипции. Определена его возможность стимулировать особый класс генов, имеющих отношение к раку и не подверженных влиянию дигидротестостерона. Исследование механизмов индуцируемых энзалутамидом ингибирования роста клеток РПЖ и активации генов, способствующих развитию рака с помощью энзалутамид-связанного АР, могут способствовать определению возможных путей формирования резистентности к этому препарату и потенциальной стратегии комбинированной терапии для более эффективного подавления АР-сигналикации.



Поступила / Received 07.05.2020
Поступила после рецензирования / Revised 11.06.2020
Принята в печать / Accepted 13.10.2020

Список литературы / References

- Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Крашенинников А.А., Сафронова Е.Ю., Сергиенко С.А., Калпинский А.С. и др. Методы диагностики и лечения олигометастазов у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения. *Онкоурология*. 2016;12(2):64–73. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-64-73.
- Alekseev B.Y., Nyushko K.M., Krasheninnikov A.A., Safronova E.Yu., Sergienko S.A., Kalpinskiy A.S. et al. Methods for the diagnosis and treatment of oligometastases in patients with prostate cancer and progressive disease after radical treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2016;12(2):64–73. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-2-64-73.
- 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. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *The State of Cancer Care in Russia in 2018*. 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; 2019. 236 p. (In Russ.) Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2018.pdf>.
- Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., De Santis M., Gross T. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on Prostate Cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630–642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
- Nuhn P., De Bono J.S., Fizazi K., Freedland S.J., Grilli M., Kantoff P.W. et al. Update on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. *Eur Urol*. 2019;75(1):88–99. doi: 10.1016/j.eururo.2018.03.028.
- Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
- Afshar M., Evison F., James N.D., Patel P. Shifting paradigms in the estimation of survival for castration-resistant prostate cancer: a tertiary academic center experience. *Urol Oncol*. 2015;33(8):338.e1–7. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.003.
- Smith M.R., Cook R., Lee K.A., Nelson J.B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(10):2077–2085. doi: 10.1002/cncr.25762.
- Smith M.R., Saad F., Oudard S., Shore N., Fizazi K., Sieber P. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3800–3806. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6716.
- Xie W., Regan M.M., Buyse M., Halabi S., Kantoff P.W., Sartor O. et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(27):3097–3104. doi: 10.1200/JCO.2017.33.9987.
- Lodde M., Lacombe L., Fradet Y. Salvage therapy with bicalutamide 150 mg in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Urology*. 2010;76(5):1189–1193. doi: 10.1016/j.urol.2009.12.057.
- Suzuki H., Okihara K., Miyake H., Fujisawa M., Miyoshi S., Matsumoto T. et al. Alternative nonsteroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that relapsed after initial maximum androgen blockade. *J Urol*. 2008;180(3):921–927. doi: 10.1016/j.juro.2008.05.045.
- Heidegger I., Brandt M.P., Heck M.M. Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020: What is the best? *Urol Oncol*. 2020;38(4):129–136. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.11.007.
- Culig Z., Bartsch G., Hobisch A. Antiandrogens in prostate cancer endocrine therapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2004;4(5):455–461. doi: 10.2174/1568009043332925.
- Bambury R.M., Rathkopf D.E. Novel and next-generation androgen receptor-directed therapies for prostate cancer: Beyond abiraterone and enzalutamide. *Urol Oncol*. 2016;34(8):348–355. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.05.025.
- Guerrero I., Alfaro I.E., Gómez F., Protter A.A., Bernales S. Enzalutamide, an androgen receptor signaling inhibitor, induces tumor regression in a mouse model of castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2013;73(12):1291–1305. doi: 10.1002/pros.22674.
- Efstathiou E., Titus M., Wen S., Hoang A., Karlou M., Ashe R. et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(1):53–60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.005.
- Tran C., Ouk S., Clegg N.J., Chen Y., Watson P.A., Arora V. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009;324(5928):787–790. doi: 10.1126/science.1168175.
- Leibowitz-Amit R., Joshua A.M. Targeting the androgen receptor in the management of castration-resistant prostate cancer: rationale, progress, and future directions. *Curr Oncol*. 2012;19(3 Suppl.):22–31. doi: 10.3747/co.19.1281.
- Zhang T., Zhu J., George D.J., Armstrong A.J. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):473–485. doi: 10.1517/14656566.2015.995090.
- Yuan X., Cai C., Chen S., Chen S., Yu Z., Balk S.P. Androgen receptor functions in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance to new agents targeting the androgen axis. *Oncogene*. 2014;33(22):2815–2825. doi: 10.1038/onc.2013.235.
- Watson P.A., Arora V.K., Sawyers C.L. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(12):701–711. doi: 10.1038/nrc4016.
- Chen Z., Lan X., Thomas-Ahner J.M., Wu D., Liu X., Ye Z. et al. Agonist and antagonist switch DNA motifs recognized by human androgen receptor in prostate cancer. *EMBO J*. 2015;34(4):502–516. doi: 10.15252/embj.201490306.
- Yuan F., Hankey W., Wu D., Wang H., Somarelli J., Armstrong A.J. et al. Molecular determinants for enzalutamide-induced transcription in prostate cancer. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(19):10104–10114. doi: 10.1093/nar/gkz790.
- Arora V.K., Schenkein E., Murali R., Subudhi S.K., Wongvipat J., Balbas M.D. et al. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell*. 2013;155(6):1309–1322. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.012.
- Isikbay M., Otto K., Kregel S., Kach J., Cai Y., Vander Griend D.J. et al. Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer. *Horm Cancer*. 2014;5(2):72–89. doi: 10.1007/s12672-014-0173-2.
- Cramer S.L., Saha A., Liu J., Tadi S., Tiziani S., Yan W. et al. Systemic depletion of L-cyst(e)ine with cyst(e)inase increases reactive oxygen species and suppresses tumor growth. *Nat Med*. 2017;23(1):120–127. doi: 10.1038/nm.4232.
- Ji X., Qian J., Rahman S.M.J., Siska P.J., Zou Y., Harris B.K. et al. xCT (SLC7A11)-mediated metabolic reprogramming promotes non-small cell lung cancer progression. *Oncogene*. 2018;37(36):5007–5019. doi: 10.1038/s41388-018-0307-z.
- Alessandrini F., Pezze L., Ciribilli Y. LAMPs: Shedding light on cancer biology. *Semin Oncol*. 2017;44(4):239–253. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.013.
- Penson D.F., Armstrong A.J., Concepcion R., Agarwal N., Olsson C., Karsh L. et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2098–2106. doi: 10.1200/JCO.2015.64.9285.
- Hussain M., Fizazi K., Saad F., Rathenborg P., Shore N., Ferreira U. et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465–2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.

Информация об авторе:

Попов Сергей Витальевич, д.м.н., врач-уролог, профессор кафедры общей врачебной практики Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: servit77@yandex.ru

Information about the author:

Sergey V. Popov, Dr. of Sci. (Med.), urologist, Professor of the Department of General Practice of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: servit77@yandex.ru

Выбор варианта лечения при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы

Р.А. Гафанов[✉], ORCID: 0000-0002-7592-0392, e-mail: docgra@mail.ru

А.Г. Дзидзария, ORCID: 0000-0001-5789-375X, e-mail: dzidzariamd@gmail.com

И.Б. Кравцов, ORCID: 0000-0003-1671-369X, e-mail: kravtsov1985@yandex.ru

С.В. Фастовец, ORCID: 0000-0002-8665-3103, e-mail: sega14@mail.ru

Российский научный центр рентгенодиагностики; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

Резюме

Арсенал имеющихся средств и методов лечения метастатического гормоночувствительного рака предстательной железы существенно увеличился за последние 5 лет. Хотя андроген-депривационная терапия по-прежнему остается основой лечения, добавление доцетаксела, абиратерона, энзалутамида, апалутамида или локальной дистанционной лучевой терапии улучшает результаты лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы (мГЧРПЖ) и становится стандартом лечения. Выбор терапии для улучшения результатов лечения пациентов с мГЧРПЖ становится все более сложной задачей, поскольку появились различные варианты для этой стадии заболевания. В настоящей статье представлен обзор клинических исследований, включавших андроген-депривационную терапию (АДТ) в сочетании с химиотерапией, новой гормональной и лучевой терапией. Также мы рассмотрим последние достижения в выборе лечения мужчин с диагностированным мГЧРПЖ и влияние предшествующей терапии на последующую биологию заболевания. Варианты включают химиогормональную терапию, терапию, направленную на андрогенные рецепторы (АР), в дополнение к АДТ или – реже – только АДТ. Выбор лечения должен основываться на рассмотрении клинических характеристик и характеристик заболевания, а также учете предпочтений пациента, территориальных ограничений и финансовых возможностей.

Ключевые слова: метастатический гормоночувствительный рак, предстательная железа, андроген-депривационная терапия, доцетаксел, абиратерон, энзалутамид, апалутамид

Для цитирования: Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Выбор варианта лечения при метастатическом гормоночувствительном раке предстательной железы. *Медицинский совет*. 2020;(20):90–99. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-90-99.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer

Rustem A. Gafanov[✉], ORCID: 0000-0002-7592-0392, e-mail: docgra@mail.ru

Alexander Dzidzaria, ORCID: 0000-0001-5789-375X, e-mail: dzidzariamd@gmail.com

Igor B. Kravtsov, ORCID: 0000-0003-1671-369X, e-mail: kravtsov1985@yandex.ru

Sergey V. Fastovets, ORCID: 0000-0002-8665-3103, e-mail: sega14@mail.ru

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117485, Russia

Abstract

The arsenal of available treatments and treatments for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHRPC) has increased significantly over the past 5 years. Although androgen-preferential therapy (ADT) remains the mainstay of treatment, the addition of docetaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide, or local external beam radiation therapy improves the outcome of patients with mHRPC and becomes the standard of care. Choosing a therapy to improve treatment outcomes for patients with mHRPC is becoming increasingly challenging as there are different options for this stage of the disease. This article provides an overview of clinical trials that included ADT in combination with chemotherapy, new hormonal therapy, and radiation therapy. We will also consider recent advances in the choice of treatment for men diagnosed with mHRPC and the impact of previous therapy on the subsequent biology of the disease. Options include chemohormone therapy, androgen receptor (AR) targeted therapy in addition to ADT or, less commonly, ADT alone. The choice of treatment should be based on a consideration of the clinical characteristics and characteristics of the disease, as well as taking into account the patient's preferences, territorial constraints and financial resources.

Keywords: metastatic hormone-sensitive cancer, prostate, androgen-deprivation therapy, docetaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide

For citation: Gafanov R.A., Dzidzaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Choice of treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):90–99. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-90-99.

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

ВВЕДЕНИЕ

С 1944 г., когда Хаггинс и Ходжес продемонстрировали эффективность двусторонней орхизектомии при метастатическом раке предстательной железы (РПЖ), андроген-депривационная терапия (АДТ) стала первой линией лечения для мужчин с генерализованным РПЖ. Частота встречаемости РПЖ, который является метастатическим при постановке диагноза, варьирует от 5 до 20% в странах с широко распространенной практикой скрининга и от 30 до 60%, где скрининг минимален. В одних только Соединенных Штатах Америки в 2020 г. будет диагностировано 191 000 новых случаев РПЖ, из которых примерно 20% будут метастатическими [1]. Продолжающиеся споры о методах скрининга с определением простат-специфического антигена (ПСА), расширение доступа к новым методам визуализации и глобально стареющее население будут стимулировать увеличение частоты выявляемости метастатического гормоночувствительного рака простаты (мГЧРПЖ) [2–6]. В то же время достижения в области первичной гормональной или химиогормональной терапии привели к резкому изменению парадигмы лечения. В этой статье мы рассмотрим последние достижения в выборе лечения мужчин с недавно диагностированным мГЧРПЖ и влияние предшествующей терапии на последующую биологию заболевания. Варианты включают химиогормональную терапию, терапию, направленную на андрогенные рецепторы (АР), в дополнение к АДТ или, что реже, только АДТ. Выбор лечения должен основываться на рассмотрении клинических характеристик и характеристик заболевания, а также учете предпочтений пациента, территориальных ограничений и финансовых возможностей.

Практические рекомендации по лечению пациентов с метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы

- Решение о назначении первой линии терапии при мГЧРПЖ требует рассмотрения всех доступных вариантов, включая АР-таргетную и химиотерапию, учета клинической картины и предпочтений пациента с целью подбора для каждого больного наиболее подходящего лечения.
- Химиогормональная терапия доцетакселом в сочетании с АДТ может быть эффективной у пациентов с мГЧРПЖ с высоким и низким объемом метастазов, но может быть наиболее эффективной у пациентов с первичным мГЧРПЖ, а не при рецидивирующем заболевании после локальной терапии.
- Терапия, направленная на андрогенную ось регуляции, эффективна у мужчин с мГЧРПЖ высокого и низкого риска, а вариантами лечения могут быть энзалутамид, апаралутамид и абиратерон.
- При выборе первой линии терапии при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ) клиницисты должны учитывать лечение, используемое при мГЧРПЖ, и осуществлять выбор терапии, которая использует другой механизм действия, если начальное лечение включало АР-таргетную терапию.

КАКИЕ ПАЦИЕНТЫ С МГЧРПЖ ДОЛЖНЫ ПОЛУЧАТЬ ХИМИОГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ?

В течение более чем 15 лет доцетаксел используется при мКРРПЖ в качестве паллиативного средства и является стандартом лечения в первой и последующих линиях после АР-таргетной терапии [7, 8]. Раннее использование шести циклов доцетаксела каждые 3 нед. для пациентов, начинающих АДТ при мГЧРПЖ, также является стандартом терапии. Тем не менее целесообразность использования и оптимальный отбор пациентов для химиогормональной терапии остаются неясными из-за тонких различий в данных ключевых клинических испытаний и пробелов в нашем понимании биологии, лежащей в основе наблюдаемых преимуществ.

GETUG-AFU 15 было первым рандомизированным исследованием III фазы, в котором изучалось раннее использование доцетаксела в дополнение к АДТ. 385 пациентов с мГЧРПЖ были случайным образом отобраны для стандартной АДТ в сравнении с АДТ плюс максимум 9 циклов доцетаксела без преднизона или с преднизоном [9]. При медиане наблюдения в течение 50 мес. исследование было признано отрицательным для первичной конечной точки – общей выживаемости (ОВ): медиана составила 54,2 мес. в когорте АДТ и 58,9 мес. – в когорте АДТ + доцетаксел (отношение рисков [ОР] 1,01; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,75–1,36). Обновленные данные о выживаемости были представлены в абстрактной форме в 2015 г. с медианой наблюдения 82,9 мес. [10]. Отмечалась незначительная тенденция к повышению эффективности доцетаксела (медиана ОВ 46,5 против 60,9 мес.; ОР 0,9; 95% ДИ 0,7–1,2). При использовании критериев CHAARTED для определения объема опухоли, которая изучалась ретроспективно, польза от доцетаксела, по-видимому, была выше в подгруппе большого объема (48% от всей популяции исследования), но опять-таки не достигала статистической значимости.

В исследовании CHAARTED 790 пациентов с мГЧРПЖ были рандомизированы только для АДТ или АДТ + 6 циклов доцетаксела без использования кортикостероидов [11]. Терапию доцетакселом начинали в среднем через 5 нед. после АДТ, хотя разрешался интервал до 4 мес. Первичной конечной точкой исследования была ОВ с предполагаемой стратификацией пациентов по объему метастазов с целью выявления пациентов с плохим прогнозом [12]. Заболеванием с большим объемом поражения считалось состояние с наличием висцеральных метастазов и/или по меньшей мере четырех костных метастазов (причем по меньшей мере один за пределами позвоночника/таза), которое выявлялось у 2/3 исследуемой популяции. Обновленные результаты общей выживаемости для всей популяции пациентов после медианы наблюдения 53,7 мес. показали 47,2 мес. с АДТ и 57,6 мес. с АДТ + доцетаксел [ОР, 0,72; 95% ДИ, 0,59–0,89; $p < 0,001$] [13]. Как и в первоначальном анализе, положительный эффект химиотерапии, по-видимому, был ограничен только у

пациентов с большим объемом метастазов, хотя следует отметить, что исследование не планировало предварительного анализа с учетом объема метастатического поражения. Комбинированный анализ с использованием данных CHAARTED и GETUG 15 снова подтвердил неоднородность ответа в зависимости от объема метастазов [14].

STAMPEDE — это продолжающееся многоэтапное, многостадийное британское исследование, в котором оценивается лечение пациентов с недавно диагностированным местнораспространенным или метастатическим раком предстательной железы. Первоначально сравнительное исследование включало пациентов, получавших АДТ, с или без шести циклов доцетаксела с применением преднизона, а также рандомизированное использование золедроновой кислоты [15]. Результаты для каждой группы лечения сравнивались только с контрольной группой, которая получала АДТ. Из 2 962 мужчин, включенных в исследование, у 61% был метастатический рак, а терапия доцетакселом была начата в среднем через 9 нед. после АДТ. Преимущество наблюдалось при использовании доцетаксела с медианой ОВ 71 мес. в группе «АДТ» и 81 мес. в группе «АДТ + доцетаксел» (ОР для доцетаксела 0,78; 95% ДИ 0,66–0,93; $p = 0,005$). Обновленные данные общей выживаемости были опубликованы при медиане наблюдения 78,2 мес. Для 1 086 мужчин с мГЧРПЖ медиана ОВ составила 43,1 мес. с АДТ против 59,1 мес. с АДТ + доцетаксел [ОР, 0,81; 95% ДИ, 0,69–0,95; $p = 0,009$] [16]. Ретроспективное распределение объема опухоли с использованием критериев CHAARTED не позволило выявить неоднородность эффекта в зависимости от объема или локализации заболевания. Было выдвинуто предположение, что разница в эффекте в зависимости от объема метастазов может быть связана с различными долями мужчин с первичным или рецидивирующим мГЧРПЖ после предшествующей местной терапии в каждом из исследований. В исследовании STAMPEDE 95% пациентов с мГЧРПЖ имели первичное метастатическое заболевание во время скрининга, как и 83% пациентов в исследовании CHAARTED. Однако в малообъемной когорте CHAARTED и GETUG 15 была большая популяция пациентов, которые ранее проходили местную терапию предстательной железы, а также имели более длительную ОВ с одной АДТ [14]. Хотя эти различия предлагают двоякое повествование, формально эта гипотеза проверена не была. Характер локального лечения локализованного РПЖ может учитываться при назначении химиогормональной терапии, но по-прежнему не известно, насколько весомым этот фактор должен быть при принятии решения.

Общеизвестно, что добавление доцетаксела к АДТ несет определенные риски. При мКРПЖ пациенты, получавшие лечение вне клинических исследований, испытывали большую токсичность и имели более короткую ОВ по сравнению с исследованием TAX 327, которое продемонстрировало преимущество в общей выживаемости [17]. В исследовании GETUG 15 были отмечены четыре случая смерти, связанные с лечением. Это побудило комитет по

мониторингу данных рекомендовать использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для предотвращения нейтропении [9]. В исследовании STAMPEDE 14% пациентов, получавших доцетаксел, испытали фебрильную нейтропению, а пять пациентов в группе «АДТ + доцетаксел + золедроновая кислота» с более высокой частотой тяжелой токсичности умерли от нейтропенического сепсиса [18]. В исследовании CHAARTED примерно у 6% пациентов, получавших доцетаксел, отмечалась фебрильная нейтропения, также была одна смерть, связанная с лечением [11]. Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в качестве первичной профилактики вариативно у клиницистов, но рекомендуется для пациентов с высоким риском нейтропении [19]. В исследовании STAMPEDE последние данные о когортах пациентов, получавших доцетаксел или абиратерон в начале исследования, показали более низкое качество жизни у больных, получавших доцетаксел, эффект сохранялся в течение почти 12 мес. после рандомизации [20]. В ситуациях, когда существует несколько вариантов ранней терапии, понятно, что пациенты могут отложить химиотерапию, а с ней и токсичность до развития мКРПЖ.

Хотя онкологическое сообщество было поглощено дискуссиями о прогнозирующем влиянии объема опухоли на химиогормональное лечение, предиктором для принятия решения может стать молекулярно-биологическая характеристика опухоли. Пациенты с быстро прогрессирующим РПЖ, скорее всего, выиграют от эффективного эскалационного предварительного лечения и тщательного мониторинга. Некоторые пациенты, по-видимому, быстро прогрессируют до мКРПЖ, даже несмотря на доцетаксел. Как в исследовании CHAARTED, так и в исследовании STAMPEDE, примерно у 10% пациентов прогрессирование происходило в течение 9 мес. после начала лечения. Представляется маловероятным, что измерение объема в статический момент времени с использованием традиционных методов визуализации и любого из существующих критериев останется оптимальным средством оценки при злокачественном новообразовании. Есть надежда, что трансляционные исследования помогут выявить популяцию пациентов, которая, скорее всего, получит пользу от лечения и позволят изучить механизмы, посредством которых использование доцетаксела путем нацеливания на клоны, не являющиеся АР-чувствительными, не будет приводить к резистентности при последующем лечении.

У пациентов с мКРПЖ, получающих доцетаксел, был описан ряд механизмов резистентности [21]. Трансляционные исследования также выявили циркулирующие цитокины и эпигенетические изменения, связанные с более слабым ответом и более короткой выживаемостью при лечении доцетакселом [22, 23]. Еще предстоит выяснить, будут ли эти факторы также способствовать устойчивости в условиях мГЧРПЖ, но вполне вероятно, что разные механизмы могут быть ответственны за раннюю врожденную резистентность и более позднее прогрессирование.

Мы очень мало знаем о гетерогенности пациентов и опухоли и как она влияет на течение рака у пациентов с мГЧРПЖ. Кинетика ПСА может быть полезным прогностическим маркером для мужчин, получающих АДТ, в отношении долгосрочной выживаемости, связанной с более длительным (время до надир > 6 мес.) и полным ответом по ПСА [надир ПСА $< 0,2$] [24]. Базовая метаболическая дисрегуляция и подтип рака также могут влиять на скорость развития мКРПЖ [25–27]. Циркулирующие биомаркеры должны стать доминирующим направлением исследований в ближайшие годы. Так, корреляционное исследование, проведенное в рамках CHAARTED, представленное на симпозиуме ASCO GU в феврале 2020 г., продемонстрировало, что наличие люминального подтипа В связано с худшей ОВ у пациентов, получивших АДТ, и имеет преимущество в выживаемости у пациентов в группе химиогормональной терапии. Наличие базального подтипа показывает отсутствие преимущества от добавления доцетаксела [28]. Пока не известно, можно ли изменить базовые характеристики риска или кинетику ПСА, добавив предварительное лечение, такое как доцетаксел. В настоящее время не существует набора согласованных прогностических факторов для выбора предварительного лечения, клиницисты должны принимать решение вместе со своими пациентами.

Основываясь на двух крупных исследованиях III фазы с положительной первичной конечной точкой «улучшение ОВ», экспертная группа на конференции APCCS пришла к выводу, что для мужчин с мГЧРПЖ раннее назначение доцетаксела является стандартом лечения, начатого с АДТ в течение 4 мес. с или без непрерывного приема стероидов [29]. При более глубоком понимании биологии опухоли мы сможем обосновать отбор пациентов, пересмотреть оптимальные сроки лечения доцетакселом и, возможно, даже рассмотреть снижение агрессивности терапии у некоторых пациентов и при необходимости интенсифицировать лечение других, используя дополнительную системную противоопухолевую терапию.

КАКИЕ ПАЦИЕНТЫ С МГЧРПЖ ДОЛЖНЫ ПОЛУЧАТЬ АР-ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ В ПЕРВУЮ ЛИНИЮ?

Широко распространено мнение, что подавление тестостерона только с помощью АДТ больше не является стандартом лечения для большинства пациентов с мГЧРПЖ [30, 31]. АДТ была объединена с рядом методов лечения, включая доцетаксел, абиратерон, энзалутамид и апалутамид. Существует небольшое количество прямых сравнительных исследований по выбору конкретного агента для АР-блокады (АРБ), комбинированной с АДТ, но установленных прогностических биомаркеров, которыми можно было бы руководствоваться при выборе лечения, нет. Клиницисты при выборе комбинированного режима должны учитывать особенности бремени опухоли, сопутствующие заболевания пациентов и сопутствующие препараты, доступность лекарств и предпочтения пациентов.

В двух исследованиях III фазы было показано преимущество лечения абиратероном при мГЧРПЖ с высо-

ким риском (в исследовании LATITUDE), а также у более широкой популяции (в исследовании STAMPEDE) [18, 32]. В LATITUDE были включены только пациенты, которые соответствовали двум из трех критериев, указывающих на болезнь высокого риска: показатель Глисона ≥ 8 , наличие как минимум трех метастазов при остеосцинтиграфии и наличие измеримых висцеральных поражений. В обоих исследованиях использовалась более низкая доза преднизона, чем в исследованиях при мКРПЖ, чтобы уменьшить влияние токсичности, связанной со стероидами. В LATITUDE ОВ была статистически значимо выше в группе, получавшей абиратерон, чем в группе плацебо [медиана ОВ в 34,7 мес. не достигнута; ОР 0,62; 95% ДИ 0,51–0,76; $p < 0,001$] [32]. В исследовании STAMPEDE также было продемонстрировано снижение риска смерти в группе, получавшей абиратерон по сравнению с только АДТ [ОР 0,63; 95% ДИ 0,52–0,76] [18]. Преимущество, однако, не ограничивалось только теми, кто имел метастатическую болезнь или признаки высокого риска, т. к. в STAMPEDE также включались пациенты с неметастатическим РПЖ. Кроме того, вторичные исходы, такие как скелетные события (измеренные в STAMPEDE и LATITUDE) и прогрессирование по боли (LATITUDE), были статистически значимо улучшены по сравнению с контролем [18, 32].

Исследования ENZAMET и ARCHES, представленные в 2019 г., показали высокую эффективность энзалутамида в первой линии при мГЧРПЖ [33, 34]. Поскольку эти исследования проводились после представления данных исследований CHAARTED и STAMPEDE, предварительно доцетаксел был получен меньшинством пациентов в обоих случаях. ENZAMET было уникальным среди исследований АРБ, т. к. контрольная группа получала нестероидные антиандрогены в сочетании с АДТ, а не только одну АДТ. В исследовании ENZAMET была достигнута первичная конечная точка ОВ [ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,86] [33]. В исследовании ARCHES использовалась комбинированная первичная конечная точка «радиографическая выживаемость без прогрессирования (рВБП) или смерти», которая была достигнута (ОР 0,39; 95% ДИ 0,30–0,50; $p < 0,001$) в пользу энзалутамида [35]. Преимущество в выживаемости было продемонстрировано во всех заранее определенных группах, включая тех пациентов, которые ранее получали терапию доцетакселом.

Апалутамид был протестирован в исследовании TITAN с использованием двойных первичных конечных точек – рВБП и ОВ [36, 37]. Примечательно, что исследование TITAN было остановлено при первом промежуточном анализе после того, как он продемонстрировал соответствие заданным критериям эффективности. Отношение рисков для рВБП составило 0,48 (95% ДИ 0,39–0,60; $p < 0,001$), а для ОВ – 0,67 (95% ДИ 0,51–0,89; $p = 0,005$). Дополнительные данные, представленные на симпозиуме ASCO GU в 2020 г., подтвердили, что предварительное лечение апалутамидом приводило к улучшению выживаемости от исходного уровня до второго прогрессирования, независимо от выбора лечения с последующим АРБ или доцетакселом [38].

Объем заболевания, опухолевая нагрузка (кости, мягкие ткани или висцеральные органы) и первичный/рецидивирующий метастатический статус являются ключевыми факторами для принятия решения о выборе режима терапии. Несмотря на отсутствие подтверждающих данных, многие клиницисты предпочитают химиогормональную терапию для пациентов с поражением внутренних органов, что частично подтверждается данными о преимуществах у пациентов с высоким уровнем заболевания в исследовании CHAARTED [39]. Для многих пациентов, которые отказываются от химиотерапии или считаются неподходящими для нее из-за возраста, сопутствующих заболеваний или риска токсичности, предпочтительной является стратегия интенсификации, основанная на АР-мишенях. Клиницисты и пациенты должны рассматривать другие потенциальные токсические эффекты, в т. ч. финансовую токсичность, которая связана с длительным ежедневным приемом дорогостоящих пероральных АР-таргетных препаратов.

Хотя некоторые побочные эффекты являются общими для всех препаратов АРБ, используемых для лечения мГЧРПЖ, существуют некоторые уникальные эффекты, которые могут влиять на выбор лечения. Например, абиратерон должен назначаться в сочетании с преднизоном, чтобы избежать токсичности, связанной с избыточной минералокортикоидной активностью, тогда как другие АР-агенты назначаются без стероидов. Как энзалутамид, так и апалутамид связан с повышенным риском падений (3,7 и 7,4% соответственно) и переломов (6,5 и 6,3% соответственно) по сравнению с только АДТ [35, 37]. Апалутамид был связан с сыпью у 27% и с гипотиреозом у 6,5% пациентов, тогда как энзалутамид был связан с судорогами у 0,3% пациентов [35, 37]. Эти токсичности могут негативно влиять на конкретные сопутствующие заболевания или характеристики пациента. К ним относятся диабет (возможно, следует избегать лечения, которое требует сопутствующих кортикостероидов), падения в прошлом или проблемы с балансом (возможно, следует избегать назначения апалутамида и энзалутамида), предрасположенность к судорогам (следует избегать приема энзалутамида), заболевание печени (следует избегать абиратерона) и сердечно-сосудистые заболевания (избегать абиратерона). В популяционном исследовании мужчин с мГЧРПЖ, получавших абиратерон или энзалутамид, у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями была повышенная кратковременная смертность по сравнению с пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний [40]. В рандомизированном исследовании II фазы при мГЧРПЖ у мужчин в возрасте 75 лет и старше отмечено худшее физическое и функциональное самочувствие во время лечения энзалутамидом, но не абиратероном [41]. Другие факторы неэффективного лечения, которые могут повлиять на качество жизни и способствовать принятию решений, все еще находятся в стадии определения.

Понимание предпочтений пациента и его семьи, а также проблем, с которыми они сталкиваются при определенной терапии, является важной частью выбора мето-

дов лечения при мГЧРПЖ. АР-таргетные агенты назначаются при мГЧРПЖ на длительный период, часто превышающий 2 года, и пациенты должны быть готовы продолжать ежедневное пероральное лечение. Это может быть проблемой для мужчин с когнитивными нарушениями, с напряженным личным или профессиональным графиком или тех, кто сталкивается с финансовой или другими социально-экономическими проблемами. Финансовая токсичность представляет собой сложную и недостаточно изученную проблему, которая должна рассматриваться как неблагоприятное воздействие и включаться в общее обсуждение с пациентами при принятии решения [42].

При выборе системной терапии врачи могут также рассмотреть вопрос о дополнительных локальных методах лечения некоторых пациентов. Одно из преимуществ лечения АР-таргетными препаратами заключается в том, что, по данным исследования STAMPEDE, дополнительное лечение может продолжаться одновременно, например, с облучением первичной опухоли у мужчин с низкой опухолевой нагрузкой¹. Хотя возможна последовательная терапия (18% из тех, кто был включен в STAMPEDE в группу Н, получали доцетаксел до лучевой терапии), это может увеличивать частоту посещений клиники и продлить токсичность, связанную с лечением. Независимо от того, продолжают ли пациенты химиогормональную или АР-таргетную терапию, больных с мГЧРПЖ также следует поощрять к участию в клинических исследованиях с локальной терапией, включая исследование SWOG 1802, в котором пациенты получают системную терапию в течение 6 мес. перед рандомизацией перед простатэктомией или продолжение мониторинга [43].

Несмотря на темпы изменений при лечении мГЧРПЖ, результаты прямых сравнительных исследований по оценке одобренных агентов для мГЧРПЖ пока отсутствуют. Результаты анализа подгрупп (некоторые заранее спланированы и заранее заданы в различных исследованиях) могут вызывать гипотезы, но не считаются окончательными [44]. Текущие исследования биомаркеров, проспективные сравнительные испытания и различные мета-анализы могут помочь устранить некоторые из оставшихся клинических пробелов для мГЧРПЖ и поддержать в принятии решения при выборе между химиогормональной и АР-таргетной терапией.

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МГЧРПЖ

Быстрые изменения в лечении мГЧРПЖ в первой линии с учетом данных исследований CHAARTED, STAMPEDE, LATITUDE, TITAN, ARCHES и ENZAMET создали новую парадигму лечения [10, 11, 32, 34–36]. Хотя резкое увеличение числа терапевтических комбинаций внушает оптимизм, остаются вопросы относительно последующих линий терапии у пациентов с развившейся кастрационной резистентностью после прогрессирования на этих агентах

¹ NCT03678025. Standard Systemic Therapy With or Without Definitive Treatment in Treating Participants With Metastatic Prostate Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678025>.

в условиях мГЧРПЖ. Выбор должен включать рассмотрение лечения, используемого при мГЧРПЖ, клинические характеристики пациента, функциональный статус, локализацию метастатических очагов, степень бремени симптомов и предпочтения пациента. Принятие решений в будущем, вероятно, будет включать рассмотрение врожденной и соматической генетической информации и в конечном счете будет основано на нескольких ключевых исследованиях, которые в настоящее время проводятся при мКРРПЖ.

ЧТО НАЗНАЧИТЬ ПОСЛЕ АР-ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗВИТИИ МКРРПЖ?

Для пациентов с мГЧРПЖ, которые получали комбинированное лечение «АДТ + АР-таргетный препарат (апалутамид, энзалутамид или абиратерон)», использование варианта терапии с четким механизмом действия обычно является предпочтительным. Многочисленные исследования показали ограниченный ответ на второй АР-таргетный агент после прогрессирования на АРБ-терапии при мКРРПЖ, хотя эти данные не учитывали мужчин с начальным лечением при мГЧРПЖ [45, 46]. В исследовании II фазы PLATO оценивались пациенты с мКРРПЖ, у которых отмечалось ПСА-прогрессирование после лечения энзалутамидом. Пациенты получали абиратерон и преднизон, с или без продолжения лечения энзалутамидом. Результаты терапии были неудовлетворительными в обеих группах: медиана ВБП составляла 5,7 мес. в комбинированной группе против 5,6 мес. в последовательной группе (ОР 0,83; 95% ДИ 0,61–1,12; $p = 0,22$), а коэффициент ответа – 0% против 5% при одном агенте и комбинированной терапии соответственно [47]. В рандомизированном исследовании II фазы 202 пациента с мКРРПЖ получали абиратерон с последующим переходом на энзалутамид при ПСА-прогрессировании (группа А) или энзалутамид с последующим переходом на абиратерон (группа В), сравнивали ответ по ПСА и ПСА-прогрессированию на первой и второй линиях терапии [48]. Исследование показало разницу в ответе по ПСА на второй АР-таргетный агент с 50%-ным или более снижением ПСА с частотой 34% против 4% ($p < 0,001$) для групп А и В соответственно, но незначительной разницей ВБП по ПСА на второй линии терапии, она составила 2,7 против 1,3 мес. соответственно (ОР, 0,38; 95% ДИ, 0,26–0,56).

В многоцентровом исследовании третьей линии CARD участвовали пациенты с мКРРПЖ, ранее получавшие доцетаксел и препарат, направленный на АР (абиратерон или энзалутамид). Пациенты случайным образом были выбраны для лечения другим АР-таргетным препаратом в сравнении с кабазитакселем. Кабазитаксел ассоциировался со снижением смертности на 36% по сравнению с альтернативным АР-таргетным препаратом [ОР 0,64; $p = 0,0078$] [49]. Примечательно, что при химиотерапии нежелательные явления не были существенно выше, чем при АР-таргетной терапии, у 56,3% против 52,4% пациентов отмечались побочные эффекты по меньшей мере 3-й степени в группе кабазитаксела и АР-таргетной терапии соответственно.

Учитывая эти данные, свидетельствующие о плохом ответе на второй АР-таргетный агент при мКРРПЖ, лечение пациентов с мКРРПЖ, которые ранее получали АРБ, должно быть направлено на изменение механизма действия, а не на выбор второго АР-таргетного агента. Поэтому варианты терапии для таких пациентов включают доцетаксел, радий-223 или участие в клинических исследованиях.

ЧТО НАЗНАЧИТЬ ПОСЛЕ ДОЦЕТАКСЕЛА ПРИ РАЗВИТИИ МКРРПЖ?

Варианты лечения отличаются у пациентов, которые получали химиогормональную терапию (АДТ + доцетаксел) при мГЧРПЖ. Для больных, получавших доцетаксел, также можно рассмотреть стратегию смены механизма действия препаратов, но также доказано, что и химиотерапия кабазитакселем эффективна при лечении мКРРПЖ у пациентов с прогрессированием заболевания после доцетаксела [50]. Следовательно, лечение мКРРПЖ после химиогормональной терапии (АДТ + доцетаксел) может включать кабазитаксел, АР-таргетную терапию (энзалутамид или абиратерон), радий-223 или лечение в клиническом исследовании. Кроме того, для пациентов, у которых после первоначальной терапии доцетакселем, используемым при мГЧРПЖ, был длительный период контроля заболевания (≥ 12 –18 мес.), может рассматриваться повторное лечение доцетакселем, хотя нет никаких проспективных рандомизированных данных, определяющих частоту ответа или другие конкретные результаты для этих пациентов.

Энзалутамид и абиратерон в настоящее время являются единственными АР-таргетными препаратами, которые одобрены в условиях до и после химиотерапии у пациентов с мГЧРПЖ [51–55]. Они могут использоваться у больных, получающих только АДТ или химиогормональную терапию при мГЧРПЖ. Энзалутамид ассоциировался с улучшением ОВ по сравнению с АДТ плюс плацебо в условиях первой линии терапии при мКРРПЖ [ОР, 0,71; 95% ДИ, 0,6–0,81; $p < 0,001$] [52, 53]. У пациентов с прогрессированием заболевания после лечения доцетакселем энзалутамид ассоциировался с улучшенной ОВ по сравнению с АДТ плюс плацебо [ОР 0,63; 95% ДИ 0,53–0,75; $p < 0,001$] [54]. Использование абиратерона было связано с улучшенной ОВ по сравнению с АДТ плюс плацебо при мКРРПЖ до лечения доцетакселем (ОР, 0,81; 95% ДИ, 0,7–0,93; $p = 0,0033$). Улучшение выживаемости также было продемонстрировано с применением абиратерона в условиях постхимиотерапии [ОР 0,65; 95% ДИ 0,54–0,77; $p < 0,001$] [55]. Ни одно прямое сравнение не показало превосходства для отдельных вариантов или последовательностей лечения в условиях кастрационной резистентности. Таким образом, выбор агента предполагает тщательный, совместный с пациентами и лицами, обеспечивающими уход, процесс принятия решений.

Несмотря на то что все реже пациенты с мГЧРПЖ получают только АДТ, они нуждаются в усилении лечения, когда у них развивается прогрессирование до развития

кастрационной резистентности. К счастью, имеется достаточно данных исследований III фазы, чтобы подтвердить выбор терапии для этих пациентов. В этом случае врачи должны учитывать состояние пациента, сопутствующие заболевания, личные предпочтения и возможные ограничения для получения или безопасного приема комбинированной с АДТ терапии.

ВАЖНОСТЬ СОВМЕСТНОГО ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

При выборе вариантов терапии врачи должны учитывать как клинические факторы, так и предпочтения пациентов, которым предстоит лечение мКРПЖ в первой линии. Клинические факторы, которые могут быть важными, включают скорость и тип прогрессирования заболевания. Например, ПСА-прогрессирование, которое непропорционально мало для объема заболевания, или прогрессирование преимущественно с метастазами в печени может побудить к биопсии метастатического очага, чтобы гарантировать то, что у пациента не развивается нейро-эндокринная дифференцировка опухоли или АР-независимый фенотип. При прогрессировании заболевания, которое связано с мелкоклеточной дифференцировкой опухоли, лучше всего назначать комбинацию химиопрепаратов (платина + этопозид), а не стандартное лечение мКРПЖ, хотя существует мало официальных доказательств в поддержку этого подхода. Пациенты с прогрессирующими метастазами в кости и выраженными симптомами, в дополнение к изменению системной терапии мКРПЖ в первой линии, могут «выиграть» при рас-

смотрении вопроса о паллиативном облучении, поддерживающем лечении костно-целевыми препаратами и консультации со службами паллиативной помощи. Кроме того, врачи должны обсуждать существующие варианты лечения с пациентами для поддержки общего процесса принятия решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С увеличением числа вариантов лечения мГЧРПЖ первостепенное значение имеет понимание преимуществ и рисков каждого вида потенциальной терапии, чтобы оптимизировать лечение наших пациентов. Независимо от того, какое лечение выбрано, критическое обсуждение с пациентами и их близкими играет решающую роль. Важно учитывать не только потенциальную токсичность, но и материально-технические, финансовые барьеры, связанные с лечением. Кроме того, должны быть реалистичными ожидания относительно ответов на лечение, продолжительность которых может быть ограничена несколькими месяцами, например у мужчин с высокоагрессивным заболеванием. Наконец, всегда, когда это возможно, лечение в контексте клинического исследования предпочтительнее, т. к. мы можем получить дополнительные данные, важные для поддержания решения о терапии и понимания того, как лучше вести пациента.



Поступила / Received 15.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2020
Принята в печать / Accepted 19.10.2020

Список литературы

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. Herlemann A., Washington S.L., Cooperberg M.R. Health care delivery for metastatic hormone-sensitive prostate cancer across the globe. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):155–158. doi: 10.1016/j.euf.2018.12.003.
3. Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормончувствительным раком предстательной железы. *Онкоурология.* 2016;12(1):63–68. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68.
4. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д., Фастовец С.В., Кравцов И.Б. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *ПМЖ.* 2016;(8):476–479. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Sovremennaya_strategiya_lekarstvennoy_terapiimetastaticheskogo_i_kastracionno-rezistentnogo_raka_predstatelnoy_ghelezy.
5. Гафанов Р.А., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы: практические рекомендации и оптимизация выбора терапии. *Онкоурология.* 2018;14(4):139–149. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-139–149.
6. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Костин А.А. Гормонорезистентный рак предстательной железы. Возможности лечения. *Андрология и генитальная хирургия.* 2001;2(4):8–12.
7. Харченко В.П., Каприн А.Д., Гафанов Р.А., Костин А.А., Подшивалов А.В. Химиотерапия гормонорезистентного рака простаты. В: *Тезисы I конгресса профессиональной ассоциации андрологов России.* Кисловодск; 2001. С. 35–36.
8. Lee D.J., Mallin K., Graves A.J., Chang S.S., Penson D.F., Resnick M.J., Barocas D.A. Recent changes in prostate cancer screening practices and epidemiology. *J Urol.* 2017;198(6):1230–1240. doi: 10.1016/j.juro.2017.05.074.
9. Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
10. Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Laurence Albige L., Priou F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256–262. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
11. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
12. Eisenberger M., Crawford E., Wolf M., Blumenstein B., McLeod D., Benson R. et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036. *Semin Oncol.* 1994;21(5):613–619. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7939752>.
13. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Hahn N.M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 charted trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
14. Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H., Liu G., Fizazi K., Carducci M.A. et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol.* 2018;73(6):847–855. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.001.
15. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
16. Clarke N., Ali A., Ingleby F.C., Hoyle A., Amos C.L., Attard G. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1992–2003. doi: 10.1093/annonc/mdz396.
17. Templeton A.J., Vera-Badillo F.E., Wang L., Attalla M., De Gouveia P., Leibowitz-Amit R. et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol.* 2013;24(12):2972–2977. doi: 10.1093/annonc/mdt397.

18. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900.
19. Becker P.S., Griffiths E.A., Alwan L.M., Bachiashvili K., Brown A., Cool R. et al. NCCN guidelines insights: hematopoietic growth factors, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(1):12–22. doi: 10.6004/jnccn.2020.0002.
20. Rush H., Cook A.D., Brawley C.D., Murphy L., Macnair A., Millman R. et al. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(6S). doi: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.14.
21. Bumbaca B., Li W. Taxane resistance in castration-resistant prostate cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(4):518–529. doi: 10.1016/j.apsb.2018.04.007.
22. Mahon K.L., Qu W., Lin H.M., Spielman C., Cain D., Jacobs C. et al. Serum free methylated glutathione S-transferase 1 DNA levels, survival, and response to docetaxel in metastatic, castration-resistant prostate cancer: post hoc analyses of data from a phase 3 trial. *Eur Urol.* 2019;76(3):306–312. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.001.
23. Mahon K., Lin H., Lee-Ng M., Cain D., Jacobs C., Stockler M. et al. Clinical validation of circulating cytokines as markers of prognosis and response to docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(7S). doi: 10.1200/jco.2019.37.7_suppl.230.
24. Choueiri T.K., Xie W., D'Amico A.V., Ross R.W., Hu J.C., Pomerantz M. et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2009;115(5):981–987. doi: 10.1002/ncr.24064.
25. Flanagan J., Kathryn Gray P., Hahn N., Hayes J., Myers L.J., Carney-Doebbeling C., Sweeney C.J. Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(4):801–807. doi: 10.1093/annonc/mdq443.
26. Sharma J., Gray K.P., Evan C., Nakabayashi M., Fichorova R., Rider J. et al. Elevated insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in men with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy (ADT) is associated with shorter time to castration resistance and overall survival. *Prostate.* 2014;74(3):225–234. doi: 10.1002/pros.22744.
27. Zhao S.G., Laura Chang S.L., Erho N., Yu M., Lehrer J., Alshalalifa M. et al. Associations of luminal and basal subtyping of prostate cancer with prognosis and response to androgen deprivation therapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1663–1672. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0751.
28. Hamid A., Wang X.V., Chen Y.H., Feng F.Y., Benjamin Den R., Attard G. et al. Luminal B subtype as a predictive biomarker of docetaxel benefit for newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): a correlative study of E3805 CHAARTED. *J Clin Oncol.* 2020;38(6S):160–162. doi: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.162.
29. Gillessen S., Attard G., Beer T.M., Beltran H., Bossi A., Bristow R. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2):178–211. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.002.
30. Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J., D'Amico A.V., Davis B.J., Dorff T. et al. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479–505. doi: 10.6004/jnccn.2019.0023.
31. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467–479. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
32. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352–360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
33. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., Begbie S., Chi K.N., Chowdhury S. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.
34. Armstrong A., Szmulewitz R., Petrylak D., Villers A., Azad A., Alcaraz A. et al. Phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): the ARCHES trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):687. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.687.
35. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A., Chung B.H., Pereira de Santana Gomes A.J., Given G. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13–24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
36. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., Holzbeierlein J., Villers A., Azad A. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974–2986. doi: 10.1200/JCO.2019.00799.
37. Agarwal N., Chowdhury S., Bjartell A., Chung B., Gomes A., Given R. et al. Time to second progression (PF52) in patients (pts) from TITAN with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). *J Clin Oncol.* 2020;38(6 Suppl.):82–89. doi: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.82.
38. Gillessen S., Attard G., Beer T.M., Beltran H., Bjartell A., Bossi A. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77(4):508–547. doi: 10.1016/j.eururo.2020.01.012.
39. Lu-Yao G., Nikita N., Keith S.W., Nightingale G., Gandhi K., Hegarty S.E. et al. Mortality and hospitalization risk following oral androgen signaling inhibitors among men with advanced prostate cancer by pre-existing cardiovascular comorbidities. *Eur Urol.* 2020;77(2):158–166. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.031.
40. Khalaf D.J., Sunderland K., Eigel B.J., Kollmannsberger C.K., Ivanov N., Finch D.L. et al. Health-related quality of life for abiraterone plus prednisone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a phase II randomized trial. *Eur Urol.* 2019;75(6):940–947. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.015.
41. Penson D.F. Keynote: Financial toxicity and quality of life: understanding and improving patient-centered outcomes in genitourinary malignancies. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/180842/video>.
42. Parker C., James N., Brawley C., Clarke N., Hoyle A., Ali A. et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353–2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
43. Halabi S. Subgroup analysis in clinical trials. Paper presented at: Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; August 2019; Basel, Switzerland. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/apccc-2019/114634-apccc-2019-subgroup-analysis-of-mcrpc-trials.html>.
44. Attard G., Borre M., Gurney H., Loriot Y., Andresen-Daniil C., Kallada R. et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2639–2646. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9827.
45. Khalaf D., Annala M., Finch D.L., Oja C.D., Vergidis J., Zulfiqar M. et al. Phase 2 randomized cross-over trial of abiraterone + prednisone (ABI+P) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCPRC): results for 2nd-line therapy. *J Clin Oncol.* 2018;36(15S):5015. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5015.
46. Smith M.R., Saad F., Rathkopf D.E., Mulders P.F.A., de Bono J.S., Small E.J. et al. Clinical outcomes from androgen signaling-directed therapy after treatment with abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-302. *Eur Urol.* 2017;72(1):10–13. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.007.
47. Zhang T., Dhawan M.S., Healy P., George D.J., Harrison M.R., Oldan J. et al. Exploring the clinical benefit of docetaxel or enzalutamide after disease progression during abiraterone acetate and prednisone treatment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(4):392–399. doi: 10.1016/j.clgc.2015.01.004.
48. Azad A.A., Eigel B.J., Murray R.N., Kollmannsberger C., Chi K.N. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2015;67(1):23–29. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.045.
49. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N., Fizazi K., Tombal B., Wülfing C. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506–2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.
50. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
51. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
52. Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Русаков И.Г., Волкова М.И., Карякин О.Б., Болотина Л.В. и др. Резолюция по итогам Совещания экспертов по лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Онкоурология.* 2016;12(3):109–110. doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-109-110.
53. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
54. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
55. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K., Saad F., Mulders P.F., Sternberg C.N. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152–160. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.

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. Herlemann A., Washington S.L., Cooperberg M.R. Health care delivery for metastatic hormone-sensitive prostate cancer across the globe. *Eur Urol Focus.* 2019;5(2):155–158. doi: 10.1016/j.euf.2018.12.003.
3. Gafanov R.A. Hormonal therapy and chemotherapy in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2016;12(1):63–68. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68.
4. Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Tsybul'skiy A.D., Fastovets S.V., Kravtsov I.B. Modern strategy of drug therapy for metastatic and castrate-resistant prostate cancer. *RMZh = RMJ.* 2016;(8):476–479. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Sovremennaya_strategiya_lekarstvennoy_terapiimetastaticheskogo_i_kastracionno-rezistentnogo_raka_predstatelnyy_ghelezy.
5. Gafanov R.A., Dzizdaria A.G., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Practical guidelines and optimization of therapy selection. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2018;14(4):139–149. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-139-149.
6. Kharchenko V.P., Kaprin A.D., Gafanov R.A., Kostin A.A. Hormone-resistant prostate cancer. Treatment options. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2001;2(4):8–12. (In Russ.)
7. Kharchenko V.P., Kaprin A.D., Gafanov R.A., Kostin A.A., Podshivalov A.V. Chemotherapy for hormone-resistant prostate cancer. In: *Abstracts of the 1st Congress of the Professional Association of Andrologists of Russia.* Kislovodsk; 2001, pp. 35–36. (In Russ.)
8. Lee D.J., Mallin K., Graves A.J., Chang S.S., Penson D.F., Resnick M.J., Barocas D.A. Recent changes in prostate cancer screening practices and epidemiology. *J Urol.* 2017;198(6):1230–1240. doi: 10.1016/j.juro.2017.05.074.
9. Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–158. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
10. Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Laurence Albige L., Priou F. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256–262. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
11. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–746. doi: 10.1056/NEJMoa1503747.
12. Eisenberger M., Crawford E., Wolf M., Blumenstein B., McLeod D., Benson R. et al. Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a cooperative intergroup study (INT.0036). The National Cancer Institute Intergroup Study #0036. *Semin Oncol.* 1994;21(5):613–619. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7939752>.
13. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Hahn N.M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080–1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657.
14. Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H., Liu G., Fizazi K., Carducci M.A. et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol.* 2018;73(6):847–855. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.001.
15. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
16. Clarke N., Ali A., Ingleby F.C., Hoyle A., Amos C.L., Attard G. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1992–2003. doi: 10.1093/annonc/mdz396.
17. Templeton A.J., Vera-Badillo F.E., Wang L., Attalla M., De Gouveia P., Leibowitz-Amit R. et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol.* 2013;24(12):2972–2977. doi: 10.1093/annonc/mdt397.
18. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P. et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900.
19. Becker P.S., Griffiths E.A., Alwan L.M., Bachiashvili K., Brown A., Cool R. et al. NCCN guidelines insights: hematopoietic growth factors, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(1):12–22. doi: 10.6004/jncn.2020.0002.
20. Rush H., Cook A.D., Brawley C.D., Murphy L., Macnair A., Millman R. et al. Comparative quality of life in patients randomized contemporaneously to docetaxel or abiraterone in the STAMPEDE trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(6S). doi: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.14.
21. Bumbaca B., Li W. Taxane resistance in castration-resistant prostate cancer: mechanisms and therapeutic strategies. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8(4):518–529. doi: 10.1016/j.apsb.2018.04.007.
22. Mahon K.L., Qu W., Lin H.M., Spielman C., Cain D., Jacobs C. et al. Serum free methylated glutathione S-transferase 1 DNA levels, survival, and response to docetaxel in metastatic, castration-resistant prostate cancer: post hoc analyses of data from a phase 3 trial. *Eur Urol.* 2019;76(3):306–312. doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.001.
23. Mahon K., Lin H., Lee-Ng M., Cain D., Jacobs C., Stockler M. et al. Clinical validation of circulating cytokines as markers of prognosis and response to docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(7S). doi: 10.1200/jco.2019.37.7_suppl.230.
24. Choueiri T.K., Xie W., D'Amico A.V., Ross R.W., Hu J.C., Pomerantz M. et al. Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer.* 2009;115(5):981–987. doi: 10.1002/cncr.24064.
25. Flanagan J., Kathryn Gray P., Hahn N., Hayes J., Myers L.J., Carney-Doebbeling C., Sweeney C.J. Presence of the metabolic syndrome is associated with shorter time to castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(4):801–807. doi: 10.1093/annonc/mdq443.
26. Sharma J., Gray K.P., Evan C., Nakabayashi M., Fichorova R., Rider J. et al. Elevated insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in men with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy (ADT) is associated with shorter time to castration resistance and overall survival. *Prostate.* 2014;74(3):225–234. doi: 10.1002/pros.22744.
27. Zhao S.G., Laura Chang S.L., Erho N., Yu M., Lehrer J., Alshalal M. et al. Associations of luminal and basal subtyping of prostate cancer with prognosis and response to androgen deprivation therapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1663–1672. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0751.
28. Hamid A., Wang X.V., Chen Y.H., Feng F.Y., Benjamin Den R., Attard G. et al. Luminal B subtype as a predictive biomarker of docetaxel benefit for newly diagnosed metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): a correlative study of E3805 CHAARTED. *J Clin Oncol.* 2020;38(6S):160–162. doi: 10.1200/jco.2020.38.6_suppl.162.
29. Gillesen S., Attard G., Beer T.M., Beltran H., Bossi A., Bristow R. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol.* 2018;73(2):178–211. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.002.
30. Mohler J.L., Antonarakis E.S., Armstrong A.J., D'Amico A.V., Davis B.J., Dorff T. et al. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479–505. doi: 10.6004/jncn.2019.0023.
31. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467–479. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.002.
32. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y. et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352–360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174.
33. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., Begbie S., Chi K.N., Chowdhury S. et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.
34. Armstrong A., Szmulewitz R., Petrylak D., Villers A., Azad A., Alcaraz A. et al. Phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) with enzalutamide (ENZA) or placebo (PBO) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): the ARCHES trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):687. doi: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.687.
35. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A., Chung B.H., Pereira de Santana Gomes A.J., Given G. et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13–24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307.
36. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., Holzbeierlein J., Villers A., Azad A. et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974–2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799.
37. Agarwal N., Chowdhury S., Bjartell A., Chung B., Gomes A., Given R. et al. Time to second progression (PFS2) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) by first subsequent therapy (hormonal vs. taxane). *J Clin Oncol.* 2020;38(6 Suppl.):82–89. doi: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.82.
38. Gillesen S., Attard G., Beer T.M., Beltran H., Bjartell A., Bossi A. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the

- Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77(4):508–547. doi: 10.1016/j.eururo.2020.01.012.
39. Lu-Yao G., Nikita N., Keith S.W., Nightingale G., Gandhi K., Hegarty S.E. et al. Mortality and hospitalization risk following oral androgen signaling inhibitors among men with advanced prostate cancer by pre-existing cardiovascular comorbidities. *Eur Urol.* 2020;77(2):158–166. doi: 10.1016/j.eururo.2019.07.031.
 40. Khalaf D.J., Sunderland K., Eigl B.J., Kollmannsberger C.K., Ivanov N., Finch D.L. et al. Health-related quality of life for abiraterone plus prednisone versus enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: results from a phase II randomized trial. *Eur Urol.* 2019;75(6):940–947. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.015.
 41. Penson D.F. Keynote: Financial toxicity and quality of life: understanding and improving patient-centered outcomes in genitourinary malignancies. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/180842/video>.
 42. Parker C., James N., Brawley C., Clarke N., Hoyle A., Ali A. et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353–2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
 43. Halabi S. Subgroup analysis in clinical trials. Paper presented at: Advanced Prostate Cancer Consensus Conference; August 2019; Basel, Switzerland. Available at: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/apccc-2019/114634-apccc-2019-subgroup-analysis-of-mcrpc-trials.html>.
 44. Attard G., Borre M., Gurney H., Lortet Y., Andresen-Daniil C., Kallada R. et al. Abiraterone alone or in combination with enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer with rising prostate-specific antigen during enzalutamide treatment. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2639–2646. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9827.
 45. Khalaf D., Annala M., Finch D.L., Oja C.D., Vergidis J., Zulfikar M. et al. Phase 2 randomized cross-over trial of abiraterone + prednisone (ABI+P) vs enzalutamide (ENZ) for patients (pts) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): results for 2nd-line therapy. *J Clin Oncol.* 2018;36(15S):5015. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5015.
 46. Smith M.R., Saad F., Rathkopf D.E., Mulders P.F.A., de Bono J.S., Small E.J. et al. Clinical outcomes from androgen signaling-directed therapy after treatment with abiraterone acetate and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-302. *Eur Urol.* 2017;72(1):10–13. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.007.
 47. Zhang T., Dhawan M.S., Healy P., George D.J., Harrison M.R., Oldan J. et al. Exploring the clinical benefit of docetaxel or enzalutamide after disease progression during abiraterone acetate and prednisone treatment in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(4):392–399. doi: 10.1016/j.clgc.2015.01.004.
 48. Azad A.A., Eigl B.J., Murray R.N., Kollmannsberger C., Chi K.N. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2015;67(1):23–29. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.045.
 49. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N., Fizazi K., Tombal B., Wülfing C. et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506–2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.
 50. de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M., Hansen S., Machiels J.P., Kocak I. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
 51. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
 52. Alekseev B.Y., Matveev V.B., Rusakov I.G., Volkova M.I., Karjakin O.B., Bolotina L.V. et al. Resolution on the results of the Meeting of Experts on the treatment of castrate-resistant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology.* 2016;12(3):109–110. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-109-110.
 53. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.
 54. de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A., Fizazi K., North S., Chu L. et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995–2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.
 55. Ryan C.J., Smith M.R., Fizazi K., Saad F., Mulders P.F., Sternberg C.N. et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152–160. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.

Вклад авторов

Написание текста – Гафанов Р.А.
Обзор литературы – Дзидзария А.Г.
Анализ материала – Кравцов И.Б., Фастовец С.В.

Contribution of authors

Text development – Rustem A. Gafanov
Literature review – Alexander G. Dzidzaria
Material analysis – Igor B. Kravtsov, Sergey V. Fastovets

Информация об авторах:

Гафанов Рустем Айратович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии, Российский научный центр рентгенодиагностики; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; e-mail: docgra@mail.ru
Дзидзария Александр Гудисович, к.м.н., заведующий урологическим отделением, Российский научный центр рентгенодиагностики; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; e-mail: dzidzariam@gmail.com
Кравцов Игорь Борисович, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкоурологии, Российский научный центр рентгенодиагностики; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; e-mail: kravtsov1985@yandex.ru
Фастовец Сергей Владимирович, к.м.н., младший научный сотрудник отделения онкоурологии, Российский научный центр рентгенодиагностики; 117485, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; e-mail: sega14@mail.ru

Information about the authors:

Rustem A. Gafanov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Oncourology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117647, Russia; e-mail: docgra@mail.ru
Alexander G. Dzidzaria, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Oncourology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117647, Russia; e-mail: dzidzariam@gmail.com
Igor B. Kravtsov, Cand. of Sci. (Med.), Junior Research Associate, Oncourology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117647, Russia; e-mail: kravtsov1985@yandex.ru
Sergey V. Fastovets, Cand. of Sci. (Med.), Junior Research Associate, Oncourology Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow, 117647, Russia; e-mail: sega14@mail.ru

Кастрационный уровень тестостерона и гормональная резистентность рака предстательной железы при андрогенной депривации

И.Г. Русаков¹, ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru

А.А. Грицкевич², ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru

Т.П. Байтман², ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru

С.В. Мишугин¹, ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

¹ Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева; 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

В данной статье обсуждается влияние достижений в понимании механизмов развития рака предстательной железы (РПЖ) на определение и диагностику кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ), прогностические факторы прогрессирования РПЖ и стратегии лечения.

Более чувствительные анализы подтверждают, что при хирургической кастрации уровень сывороточного тестостерона (Т) снижается до < 20 нг/дл, а достижение Т < 20 нг/дл улучшает прогноз и увеличивает время до развития КРРПЖ. Регулярная оценка уровня Т позволяет понять, адекватно ли подавляется этот андроген в связи с потенциальным развитием КРРПЖ. Более совершенные методы визуализации и анализ биомаркеров позволяют раньше выявлять прогрессирование заболевания. Прогностически значимые факторы риска развития кастрационной резистентности включают балл по шкале Глисона, распространенность метастазов, наследственные факторы, такие как мутации генов, влияющих на амплификацию андрогеновых рецепторов (АР) или участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, кинетику простат-специфического антигена (ПСА) и уровень биомаркеров. Сегодня варианты лечения КРРПЖ включают не только андроген-депривационную терапию (АДТ), но и терапию, которая блокирует синтез Т и/или подавляет активность АР. Перспективные направления включают терапию с использованием новых биологических мишеней, комбинаций лекарственных средств и персонифицированную терапию. Необходимо понимание различий фармакодинамики и фармакокинетики депо-форм препаратов для андроген-депривационной терапии, т.к. эти показатели могут влиять на эффективность проводимой терапии.

Целью лечения распространенного РПЖ является увеличение времени до развития кастрационной резистентности и общей выживаемости больных. В связи с современным определением кастрационного уровня тестостерона и достижениями в понимании механизмов прогрессирования заболевания необходимо пересмотреть стратегии диагностики и лечения. АДТ, как основополагающий вектор лечения, необходимо продолжать даже при использовании новых методов лечения КРРПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тестостерон, кастрация, андрогенная депривация, лейпрорелина ацетат

Для цитирования: Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В. Кастрационный уровень тестостерона и гормональная резистентность рака предстательной железы при андрогенной депривации. *Медицинский совет.* 2020;(20):100–108. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-100-108.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The castration level of testosterone and hormonal resistance of prostate cancer in androgen deprivation therapy

Igor G. Rusakov¹, ORCID: 0000-0002-0945-2498, e-mail: igorrusakov@mail.ru

Alexander A. Gritskovich², ORCID: 0000-0002-5160-925X, e-mail: grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman², ORCID: 0000-0002-3646-1664, e-mail: bit.t@mail.ru

Sergey V. Mishugin¹, ORCID: 0000-0002-6751-2399, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

¹ City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11^{ya} Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

² Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

This review is dedicated to the impact of modern achievements on the definition and diagnostics of castration-resistant prostate cancer (PCa) (CRPC), prognostic factors for its progression, and treatment strategies.

It was proven with new sensitive methods of diagnostics that surgical castration (CS) decreases serum testosterone (T) levels to < 20 ng/dL, while achieving T < 20 ng/dL improves outcomes and delays the development of CRPC. Regular assessment of the T level makes it possible to understand whether this androgen is adequately suppressed in the setting of potential progression of CRPC, given that late dosing may lead to an increase in T level. Improved imaging techniques and biomarker analysis enable early detection of disease progression. Prognostically significant risk factors for CRPC progression include Gleason score, the extent of metastatic spread, hereditary characteristics such as gene mutations affecting androgen receptor (AR) amplification or DNA repair

deficiency mutations, prostate-specific antigen (PSA) kinetics, and biomarker levels. Today, treatment options for CRPC have gone beyond androgen deprivation therapy (ADT) to include therapy that blocks T-synthesis and/ or suppresses its activity through various mechanisms. Future directions include therapies using new biological targets, drug combinations and personalized therapies. It is necessary to assess the possible reasons for the difference in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of androgen-deprivation drugs, to study the features of the processes of destruction of drugs under the action of endogenous enzymes and resorption in the subcutaneous or muscle depot, which may cause the resistance to therapy.

The aim of improved treatment and diagnostic options for PCa is to delay its progression to CRPC and to prolong patient survival. Rethinking of the castration concept and advances in understanding the biology of disease progression make it necessary to revise diagnostic and treatment strategies. ADT is a fundamental vector of treatment, and it should be continued even if some new ways of treatment for CRPC are introduced.

Keywords: prostate cancer, testosterone, castration, androgen deprivation, leuporelin acetate

For citation: Rusakov I.G., Gritskovich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V. The castration level of testosterone and hormonal resistance of prostate cancer in androgen deprivation therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):100–108. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-100-108.

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

ВВЕДЕНИЕ

В РФ в 2018 г. РПЖ является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, занимая второе место (14,9%) после опухолей легких. В структуре заболеваемости обоих полов занимает пятое место – 6,8%. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 41,5 на 100 000 мужчин. В РФ число мужчин, заболевших РПЖ в 2018 г., составило 42 518, тогда как в 2008 г. было выявлено 22 129. При этом рост заболеваемости за последние 10 лет составил +57,9%. Важно отметить, что смертность от РПЖ также растет (в 2008 г. – 9 452, а в 2018 г. уже 13 007 случаев). В 2019 г. летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования составляла 7,3%, что, ввиду высокого распространения локализованных форм РПЖ, может свидетельствовать об эффективном влиянии лекарственного лечения на данную популяцию больных. Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания, 40% пациентов на момент выявления заболевания имеют местнораспространенные и метастатические формы [1, 2].

Развитие кастрационной резистентности на фоне АДТ у больных РПЖ – это начало переломного момента в прогрессировании заболевания, предиктор резкого ухудшения течения болезни и увеличение риска смертности. Большинство злокачественных клеток РПЖ чувствительны к андрогенам, и АДТ изначально эффективна в подавлении роста опухолевых клеток. Однако в ходе длительной АДТ происходит селективная пролиферация андроген-нечувствительных клеток и популяция клеток становится все более андроген-резистентной. КРРПЖ может развиваться как у пациентов с впервые выявленным метастатическим РПЖ, получавших АДТ, так и у пациентов с биохимическим рецидивом (БХР), ранее получивших потенциально радикальное лечение, например радикальную простатэктомию, аблативные методики или лучевую терапию [3]. В настоящее время ключевым признаком развития КРРПЖ считается биохимическое и/или радиологическое прогрессирование при уровне Т сыворотки не более кастрационного уровня (50 нг/дл) [4].

В связи с эволюцией понимания биологических характеристик РПЖ появилась потребность в новой терминологии для стадирования и описания тяжелых форм КРРПЖ. Вторая рабочая группа по изучению РПЖ (Prostate Cancer Working Group 2, PCWG2) ввела термин «кастрационная резистентность» вместо «гормональной рефрактерности» для обозначения опухолей, которые прогрессировали несмотря на кастрационный уровень Т, оставаясь при этом чувствительными к ингибированию АР [5, 6]. Как бы то ни было, разница между текущим определением КРРПЖ, применяемым регуляторными и профессиональными организациями, может негативно сказаться на возможности стандартизации ведения больных. Это, в свою очередь, может привести к ложному представлению о неэффективности АДТ после развития КРРПЖ, ведущему к неадекватной смене терапии у некоторых пациентов.

Последние достижения в исследованиях РПЖ заключаются в более точном исследовании уровня андрогенов, новых технологиях визуализации, идентификации генетических факторов и мутаций, которые могут повлиять на принятие тактических решений и одобрении ряда новых подходов к лечению. Эта статья пытается осветить влияние современных достижений в молекулярной биологии и онкологии, что поможет лучше понимать определение кастрационного Т и рассматривать его в качестве предиктора течения РПЖ.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КРРПЖ

КРРПЖ типично развивается из популяции относительно гомогенных гормонально-чувствительных клеток. Поскольку большинство клеток андроген-чувствительны, а андроген-независимые клетки немногочисленны, АДТ обычно приводит к регрессу заболевания и снижению ПСА. Прогрессирование КРРПЖ имеет место, когда опухолевая пролиферация становится возможной уже при кастрационных уровнях андрогенов, таким образом, снижая эффективность АДТ [7]. Андроген-нечувствительные опухолевые клетки, изначально представленные в небольшом количестве или возникшие со временем в результате генетической мутации, постепенно селективно увеличивают свою численность, начиная преобладать в

популяции опухолевые клетки. Когда такие клетки начинают превалировать, наблюдается клинически значимое снижение эффективности АДТ, ведущее к более интенсивному росту опухолевой ткани и повышению ПСА [8]. Это биологическое событие определяет механизм развития КРРПЖ, сходный с механизмом формирования устойчивости к селективной терапии многих других опухолей (колоректальный рак, почечно-клеточный рак, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярный рак) [9, 10].

РОЛЬ УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ КРРПЖ

Терапевтическая цель АДТ – снизить циркуляцию Т до кастрационного уровня. Методы лабораторного определения уровня Т появились более 40 лет назад и позволили определить, что хирургическая кастрация снижает уровень сывороточного Т до 50 нг/дл. Современные лабораторные исследования сывороточного Т, такие как жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия (LC-MS/MS, нижняя граница выявления составляет 0,28 нг/дл), сделали возможным выявление более низких концентраций Т, и эти более чувствительные методы подтверждают, что кастрационный уровень Т должен быть ниже 20 нг/дл [11–13]. В нескольких исследованиях подтверждено, что уровень Т ниже 20 нг/дл связан с улучшением отдаленных результатов лечения по сравнению с уровнями от 20 до 50 нг/дл и > 50 нг/дл [14–19].

Достижение более низкого уровня Т с большей вероятностью подавляет популяцию гормонально-чувствительных клеток РПЖ и снижает риск возникновения мутаций, ведущих к гормонорезистентности. Авторы одного из последних систематических обзоров описали механизм развития гормональной резистентности в опухолевых клетках, а также продемонстрировали, что развитие КРРПЖ замедлялось на срок до 6 лет у пациентов с низким уровнем надир Т (≤ 22 нг/дл) [19]. В соответствии с этой гипотезой было показано, что интермиттирующая АДТ не приносит пользы пациентам с метастатическим РПЖ (мРПЖ), несмотря на не уступающий результат интермиттирующей АДТ при неметастатическом РПЖ (нмРПЖ) [20, 21].

Эти новые выводы побудили некоторые профессиональные сообщества и регуляторные органы обновить свои рекомендации. В 2014 г. Европейская ассоциация урологов (EAU) снизила рекомендуемый целевой уровень Т при АДТ до < 20 нг/дл [22]. В июле 2019 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) опубликовало руководство, в котором говорится, что процент пациентов, достигающих и поддерживающих целевой уровень Т, должен представлять собой вторичную конечную точку в клинических исследованиях, изучающих новые методы медикаментозной кастрации, и что эти показатели должны быть включены в инструкции препаратов¹.

Одна из наиболее частых причин повышения Т – несоблюдение режима введения агонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (аЛГРГ), наиболее часто применяемых препаратов для АДТ^{2,3}. Позднее введение аЛГРГ может стать причиной недостаточного подавления Т, увеличения частоты повышения Т до уровня > 20 нг/дл и даже > 50 нг/дл. Данные исследований с участием более 22 000 пациентов выявили корреляцию позднего введения аЛГРГ и неэффективности кастрации. Доля пациентов с уровнем Т > 20 нг/дл и > 50 нг/дл была намного выше после несвоевременных инъекций аЛГРГ (поздние инъекции: в 43% случаев Т > 20 нг/дл и в 27% случаев Т > 50 нг/дл; ранние/своевременные инъекции: в 21% случаев Т > 20 нг/дл и в 4% случаев Т > 50 нг/дл), при этом под несвоевременными инъекциями подразумевалось введение препарата через 32, 97, 128, 194 сут., или 1, 3, 4 и 6 мес. после предыдущей инъекции соответственно. Каждый месяц в данном анализе составлял 32 дня, и это определение появилось на основании независимого клинического решения добавлять около 4 сут. к 28-дневному циклу, принятому по результатам основных клинических исследований, проведенных ранее. Неэффективность супрессии Т при АДТ, связанная с поздним назначением или пропущенными дозами аЛГРГ, подтверждает предположение, что эти показатели являются предикторами прогрессирования КРРПЖ [23].

Недавние исследования III фазы у пациентов с нмКРРПЖ доказали, что увеличение времени до развития метастазов у больных нмКРРПЖ имеет положительное влияние на клинические исходы в целом, увеличивает общую выживаемость, снижает потребность в дополнительной терапии мКРРПЖ [24, 25]. Существующие варианты проведения АДТ допускают применение различных депо-форм аЛГРГ, которые демонстрируют разный уровень супрессии Т < 20 нг/дл [23, 26]. Возможность супрессии Т < 20 нг/дл – важное условие для выбора аЛГРГ для проведения АДТ. В настоящее время существует лишь одна форма аЛГРГ, по которой опубликованы данные клинических исследований в рецензируемом журнале в отношении супрессии Т < 20 нг/дл [27–30].

В 2006 г. E.D. Crawford et al. в 12-месячном клиническом исследовании продемонстрировали безопасность и эффективность 6-месячной депо-формы препарата лейпрорелин (Элигард). Это было одним из первых исследований эффективности депо-форм аЛГРГ пролонгированного 6-месячного действия. В этом открытом многоцентровом исследовании 111 пациентов РПЖ получали лейпрорелин 45,0 мг подкожно один раз в 6 мес. Первичным критерием эффективности был уровень сывороточного Т 50 нг/дл или менее. Фармакокинетика лейпрорелина была проанализирована у 28 пациентов. Из 111 включенных пациентов 103 завершили 12-месячное исследование. К 28-му дню 108 пациентов достигли подавления Т менее 50 нг/дл. Среднее время до достижения кастрационного уровня Т составило 21,2 дня

¹ Advanced Prostate Cancer: Developing Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues Guidance for Industry. Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2019. Available at: <https://www.fda.gov/media/129027/download>.

² LUPRON DEPOT® (leuprolide acetate for depot suspension) [prescribing information]: AbbVie Inc.; 1989. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020517s036_019732s041b1.pdf.

³ ELIGARD® (leuprolide acetate for injectable suspension) [prescribing information]: Tolmar Pharmaceuticals, Inc.; 2002. Available at: <https://www.tolmar.com/products/eligard>.

(медиана 21). По завершении исследования у 102 из 103 пациентов (99%) Т был ниже 50 нг/дл, а у 91 из 103 больных (88%) – менее 20 нг/дл. Среднее значение ПСА снизилось на 97% с 39,8 нг/мл исходно до 1,2 нг/мл через 12 мес. Наиболее частым нежелательным явлением, связанным с лечением, были приливы от легкой до умеренной степени [27].

Лейпрорелин используется в клинической практике для лечения РПЖ более 20 лет, но благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости и возможности варьирования схем введения этот препарат не теряет актуальности. Препарат вводится подкожно в форме депо-инъекции, содержащей лейпрорелин и биodeградирующий полимер Атригель, и подавляет секрецию Т не менее эффективно, чем хирургическая кастрация. Изучена роль лейпрорелина при применении как в постоянном, так и в интермиттирующем режиме, а также в неоадьювантном режиме для уменьшения размеров простаты и опухоли перед лучевой терапией. Шестимесячная форма введения была разработана с целью повышения надежного подавления Т, поддержания клинической эффективности, а также для удобства врачей и пациентов, что может существенно улучшить качество жизни больных РПЖ [31].

В 2016 г. A. Spitz et al опубликовали результаты открытого ретроспективного исследования III фазы с использованием 4- и 6-месячных форм лейпрорелина, подтвердившие способность этого препарата снижать Т до уровня ≤ 20 нг/дл. Исследование стало возможным благодаря технологии, позволившей выявлять Т от 3 нг/дл (радиоиммуноанализ или жидкостная хроматография/масс-спектрометрия). В выборку были включены пациенты, ранее не получавшие АДТ. В ходе лечения они получали лейпрорелин 30 мг (4-месячная форма, 49 пациентов) или 45 мг (6-месячная форма, 151 пациент). Доля пациентов, достигавших уровня Т менее 20 нг/дл, оценивалась каждые 4 нед. 152 из 193 (79%) пациентов достигли уровня Т сыворотки ≤ 20 нг/дл в первые 4 нед., 169 из 189 пациентов (89%) сохранили этот результат до 24-й нед. исследования. Кроме того, у 94,1% пациентов уровень Т составлял ≤ 20 нг/дл на 48-й нед. [32].

В 2017 г. B. Tombal et al. привели результаты исследования лейпрорелина в качестве непрерывной длительной АДТ. ICELAND (ClinicalTrials.gov NCT00378690) – крупное европейское исследование, демонстрирующее эффективность лейпрорелина в качестве непрерывной АДТ. С целью определить выживаемость и время до прогрессирования изучен уровень Т в сыворотке в течение 1 года непрерывной АДТ. В выборку вошли пациенты с местнораспространенным или рецидивирующим неметастатическим РПЖ и с ПСА не более 1 нг/мл после 6-месячного индукционного периода терапии лейпрорелином 22,5 мг (в сочетании с бикалутамидом в дозировке 50 мг в день в течение 1 мес.). Пациенты были разделены в соотношении 1:1 на группу получавших непрерывную ($n = 361$) и интермиттирующую АДТ ($n = 340$) с лейпрорелином в течение 36 мес. Пациенты, получавшие непрерывную АДТ, были разделены по уровню Т в течение 1 года терапии на подгруппы с Т не более 20 нг/дл, 20–50 нг/дл и более 50 нг/дл. Были проанализированы опухоль-специфическая выживаемость

(ОСВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ), а также продолжительность безрецидивного периода. В общей сложности 90,1, 83,5 и 74,5% пациентов, получавших непрерывную АДТ, достигли минимального, среднего и максимального уровней Т соответственно. ОСВ и продолжительность безрецидивного периода не различались между подгруппами. Это может быть частично связано с индукционным периодом и эффективностью лейпрорелина в снижении уровня Т [33].

В 2019 г. в работе N. Snelder et al., посвященной определению целевой оптимальной концентрации Т, рассмотрена взаимосвязь между дозировкой и режимом введения лейпрорелина и уровнем Т и ПСА. Это исследование было направлено на количественную характеристику взаимосвязи между концентрацией лейпрорелина, Т сыворотки и ПСА с течением времени, чтобы помочь определить целевую концентрацию Т, которая имеет оптимальный баланс преимущества подавления Т при одновременном снижении риска побочных эффектов, связанных с бесполезным чрезмерным подавлением Т. Данные исследования однократной дозы для изучения влияния лейпрорелина в 6-месячной форме депо на Т и ПСА у больных РПЖ были проанализированы с использованием популяционного подхода к фармакокинетическому и фармакодинамическому моделированию. Разработанная модель была валидирована с использованием внешних данных из 3 исследований, в которых оценивалось влияние различных препаратов лейпрорелина на Т и ПСА. Влияние лейпрорелина на взаимосвязь между уровнем Т и ПСА было охарактеризовано модифицированной моделью Romero. Данные были значительно лучше описаны при допущении минимального уровня ПСА, который не зависит от связанного с лечением снижения Т, по сравнению с моделью с пропорциональным снижением ПСА и Т. Представленный анализ позволяет предположить, что на уровне популяции снижение концентрации Т ниже 35 нг/дл не приводит к дальнейшему снижению уровней ПСА (достигается $> 95\%$ минимального уровня ПСА). Для подтверждения этой взаимосвязи в нижнем диапазоне Т и ПСА требуется продолжить исследования [34].

Важно мониторировать уровни Т во время АДТ, чтобы подтвердить уровень Т < 20 нг/дл и рассматривать применение альтернативной АДТ, если целевой уровень Т не достигнут [35]. Назначение депо-формы препарата, рассчитанной на более длительный срок действия, например шестимесячной формы, может минимизировать риск повышения Т для случаев, когда возможны нарушения сроков введения, поскольку эти формы подразумевают лишь две инъекции в год [23]. Подбор альтернативных молекул или способов их доставки также актуален, т. к. современные схемы АДТ не всегда взаимозаменяемы.

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ БИОМАРКЕРОВ

Новые методы визуализации и изучение специфических маркеров опухоли имеют потенциал в качестве предикторов риска развития и неблагоприятных исходов

КРРПЖ [36]. Эти методы помогают онкологу раньше обнаруживать прогрессирование заболевания и позволяют выбрать подходящие варианты лечения.

Методы визуализации нового поколения (NGI) имеют большое значение в выявлении метастазов, ранее недоступных для верификации. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с радиофармпрепаратами, специфичными для предстательной железы, обладает большей чувствительностью для выявления местного или регионального рецидива, а также отдаленного метастазирования РПЖ по сравнению с традиционной визуализацией с помощью компьютерной томографии или остеосцинтиграфии с технецием. Несколько новых радиофармпрепаратов были разработаны для исследования при подозрении на РПЖ, среди них анти-1-амино-3-18F-фторциклобутан-1-карбоновая кислота (F-FACBC), C-холин и вещества, нацеленные на простатспецифический мембранный антиген (ПСМА). ПЭТ с F-FACBC широко используется в США, поскольку характеризуется разумным балансом доступности, специфичности и чувствительности [36]. МРТ всего тела и ПЭТ с ПСМА быстро набирают популярность во многих других странах [37, 38]. ПЭТ с ПСМА выявляет биохимический рецидив РПЖ с большей чувствительностью, чем обычные методы визуализации, и эффективна даже при очень низком уровне ПСА [37, 39]. ПЭТ КТ с ПСМА и галлием-68 – новая методика визуализации, которая позволяет выявить мельчайшие метастазы и, исходя из этого, более аргументировано определить дальнейшую тактику [40]. Традиционное стадирование с использованием КТ, МРТ и остеосцинтиграфии наиболее эффективно у пациентов с низким риском, локализованным заболеванием с низкой вероятностью прогрессирования [41]. Стандартный подход к стадированию, по-видимому, не так точен в диагностике и стадировании пациентов с локализованным заболеванием среднего и высокого риска или микрометастазами; долгосрочные исследования показали, что традиционные технологии визуализации не обнаруживают метастазы у более чем 25% пациентов с метастатическим заболеванием и БХР [42]. Таким образом, с помощью современных методов визуализации можно обнаруживать метастазы на ранней стадии и выявлять пациентов с наиболее высоким риском прогрессирования болезни [43].

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КРРПЖ

Установленные прогностические факторы

Существуют установленные опухоль-специфические факторы, которые играют роль в прогрессировании или связаны с более коротким временем до развития КРРПЖ. Нельзя отрицать значение суммы баллов по шкале Глисона как предиктора прогрессирования: недавний обзор показал, что она является и достоверным предиктором долгосрочного прогноза при активном наблюдении [44–46]. L. Egevad et al. предложили сгруппировать баллы Глисона по четырем прогностическим категориям (4–5, 6, 7, 8–10) на основе аналитических контрольных точек в исследуемой популяции [46].

Большая распространенность метастатического поражения и впервые выявленный метастатический процесс также связаны с плохим прогнозом для пациентов, получающих АДТ [47, 48]. При этом время появления метастазов (предшествующее локальное лечение по сравнению с вновь выявленным) и объем заболевания (малый объем по сравнению с большим объемом) признаны доказанными независимыми прогностическими факторами БПВ и времени до развития КРРПЖ [49].

Наследственные генетические факторы/мутации

Известно, что гены, влияющие на активацию или амплификацию AP, способствуют прогрессированию КРРПЖ [50]. Другие генетические факторы, включая определенные мутации генов, регулирующих выживание клеток, пролиферацию или апоптоз, влияют на развитие КРРПЖ, в т. ч. метастатического, и ответ на лечение [51]. Исследования показали, что несколько ключевых генетических факторов могут коррелировать с риском и сроками прогрессирования КРРПЖ. Например, патогенные варианты генов восприимчивости к раку, включая ATM, ATR, BRCA2, FANCL, MSR1, MUTYH, RB1, TSHR и WRN, наблюдались у пациентов с мКРРПЖ, а перестройки генов между AP-регуляторным геном TMPRSS2 (21q22.3) и ERG (21q22.2) являются распространенными генетическими мутациями в РПЖ, и в сочетании статуса ERG и избыточной экспрессии AP может быть прогностическая ценность для определения риска прогрессирования, учитывая, что бинарная природа циркулирующих микроРНК РПЖ также показала корреляцию с реакцией ПСА во время АДТ [52–54].

Достижения в области секвенирования ДНК, расширение библиотек ДНК и изучение их роли, идентификация случайной амплифицированной полиморфной ДНК (RAPD), полимеразная цепная реакция (ПЦР) с амплификацией и анализ транскрипции также могут помочь в обнаружении генетических мутаций, которые способствуют прогрессированию КРРПЖ и могут быть полезны в более ранней идентификации или количественной оценке риска развития КРРПЖ. Прогностические инструменты, такие как тест прогрессии клеточного цикла Prolaris, генерирующий индивидуальные модели риска с использованием тканевых биомаркеров РПЖ, и Decipher, мультигенный классификатор экспрессии, основанный на результатах биопсии, который помогает в стратификации риска для мужчин, рассматривающих активное наблюдение, теперь доступны на рынке [55–57]. Однако такие инструменты еще не получили широкого распространения, и неясно, улучшит ли их применение долгосрочные результаты. Недавнее руководство ASCO по использованию молекулярных биомаркеров при локализованном РПЖ рекомендовало использовать эти анализы только в тех ситуациях, когда их результаты, рассматриваемые вместе с обычными клиническими факторами, могут повлиять на клинические решения [58].

Гормональная кинетика

Интересно, что кинетика как Т (отражающего терапевтический эффект), так и ПСА (отражающего биологию

основного заболевания) может коррелировать со временем прогрессирования КРРПЖ. Анализ гормональной кинетики у мужчин с мКРРПЖ, получавших интермиттирующую АДТ, показал, что более длительное время до повышения ПСА в течение первого интервала после проведения интермиттирующей АДТ было связано с более низким риском развития КРРПЖ [59, 60]. Другое исследование показало, что низкий исходный уровень Т, определяемый как $T < 11,5$ нг/дл, является прогностическим для выживаемости пациентов с КРРПЖ и должен учитываться при выборе лечения [61].

Новые прогностические подходы

Легкодоступные биомаркеры, такие как соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (НЛР), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), альбумин, щелочная фосфатаза (ЩФ), ДНК-АР и индекс сканирования костей, являются полезными прогностическими инструментами при прогрессировании КРРПЖ. У пациентов с мКРРПЖ, получавших цитотоксическую терапию первой линии, НЛР коррелировало с выживаемостью и могло служить прогностическим инструментом или инструментом стратификации риска для рандомизированных клинических исследований [62]. Индексная модель с использованием шести факторов риска (ЛДГ больше верхней границы нормы, соматический статус по ECOG 2, наличие метастазов в печени, альбумин ≤ 4 г/дл, ЩФ > верхней границы нормы и время от начала АДТ до начала лечения абиратероном ≤ 36 мес.) была прогностической для ОВ у пациентов, страдавших мКРРПЖ, получавших абиратерон после доцетаксела [63].

S.K. Kohli et al. описали прогностическую зависимость между амплификацией плазменной свободно-клеточной ДНК-АР (ARamp) и выживаемостью, демонстрируя, что ARamp был связан с плохими исходами (2-летняя ОВ составила 35% у пациентов с ARamp против 71% у пациентов без ARamp; $p \leq 0,001$) [64]. Индекс сканирования костей, способ количественной оценки данных сканирования костей, представляющий общую опухолевую нагрузку в виде доли от общей массы скелета, также был идентифицирован как независимый предиктор времени от начала АДТ до развития КРРПЖ [65]. Использование новых технологий или анализов биомаркеров может позволить улучшить оценку стадии заболевания и принять более верное решение о лечении [66].

ДОСТИЖЕНИЯ В ТЕРАПИИ КРРПЖ

По мере углубления понимания механизмов, участвующих в развитии РПЖ и КРРПЖ, возможности лечения вышли за пределы традиционной АДТ и включают комбинированную терапию, которая оказывает дополнительное влияние на АР с помощью ряда механизмов. Как бы то ни было, все исследования III фазы, позволившие одобрить новые препараты, были проведены с сопутствующей АДТ, поэтому крайне важно, чтобы пациенты продолжали АДТ в сочетании с дополнительным лечением, даже если было подтверждено прогрессирование до КРРПЖ/мКРРПЖ [67]. Третьей рабочей группой по клиническим исследо-

ваниям РПЖ (PCWG3) введено понятие «больше не приносящее клинической пользы», чтобы подчеркнуть различие между первыми признаками прогрессирования и клинической необходимостью прекратить или изменить лечение [68]. Следует отметить, что эти исследования требовали только базового значения $T < 50$ нг/дл, при этом не требовалась оценка эффективности АДТ в ходе исследований и не проводилось последующее изучение уровня Т. Будущие клинические испытания в этом направлении должны систематизировать и эти данные для дальнейшей оценки преимуществ глубокого подавления Т.

Основная причина продолжения АДТ, в т. ч. у пациентов с установленной значительной популяцией андроген-резистентных клеток, заключается в предотвращении повторного формирования популяции андроген-чувствительных опухолевых клеток, которые сохраняются за счет амплификации АР или развития мутаций АР [69]. Поскольку высокоадаптированные опухоли могут быть сверхчувствительными к сигналам андрогенов, важно поддерживать низкие уровни андрогенов (ниже 20 нг/дл) путем продолжения АДТ и регулярного контроля уровня Т [69, 70]. Это особенно важно, поскольку в реальной клинической практике нередко имеет место прекращение АДТ у пациентов с КРРПЖ, вопреки клиническим рекомендациям и стандартам [70].

Ингибиторы андрогенного сигнала, такие как абиратерон, энзалутамид, апалутамид и даролутамид, продемонстрировали клинически значимое влияние на андрогенную ось при одновременном применении с АДТ в рамках стратегий лечения, направленных на достижение максимального ингибирования активации АР. Недавние рандомизированные исследования III фазы показали, что медиана безметастатической выживаемости (БМВ) составила 40,4 мес. против 18,4 мес. у пациентов, получавших даролутамид + АДТ или только АДТ соответственно; 40,5 мес. против 16,2 мес. у пациентов, получавших апалутамид + АДТ или только АДТ соответственно; 36,6 мес. против 14,7 мес. у пациентов, получавших энзалутамид + АДТ или только АДТ соответственно [71–73]. Недавние исследования абиратерона, апалутамида и энзалутамида в качестве препаратов для лечения пациентов с мГЧРПЖ предоставляют дополнительные доказательства того, что более раннее применение этих ингибиторов андрогенного пути задерживает прогрессирование заболевания и улучшает выживаемость. Остаются нерешенными вопросы, касающиеся оптимальной последовательности для терапии КРРПЖ [74]. Данные исследования CARD свидетельствуют о том, что последовательное использование агентов, нацеленных на АР, менее эффективно, чем использование химиотерапии в 3-й линии мКРРПЖ [75]. Также, по мнению авторов, следует избегать комбинирования новых методов лечения, т. к. это может привести к избыточным побочным явлениям и потенцированию нежелательных побочных эффектов [76, 77]. Учитывая разнообразие вариантов лечения, онкологам следует индивидуализировать подход к терапии для каждого пациента, тщательно принимая во внимание цели лечения, соотношение риска и пользы, доступность лекарств и их стоимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия подавления андрогенов является основой в лечении распространенного РПЖ. Исторически уровень Т ниже 50 нг/дл расценивался как кастрационный. Текущие данные показывают, что для улучшения результатов терапии при медикаментозной кастрации уровень Т должен быть ниже 20 нг/дл. Подъемы уровня Т и неоптимальный кастрационный уровень Т, обусловленные терапией аЛГРГ, приводят к ухудшению контроля за течением РПЖ.

Конечная цель терапии при КРРПЖ – отсрочить прогрессирование заболевания и продлить БПВ. АДТ, основа лечения у этих пациентов, направлена на достижение и поддержание максимально низких уровней Т. Современное определение КРРПЖ должно быть изменено с учетом обновленного целевого уровня Т для подтверждения кастрации. Регулярный мониторинг Т позволит онкологам выявлять ситуации, в которых Т неадекватно подавляется, и при необходимости корректировать терапию. Учитывая значительные достижения в понимании механизмов прогрессирования РПЖ, продолжают изучаться оптимальные стратегии ведения больных с диагнозом «РПЖ». Ключевые достижения в области КРРПЖ включают улучшение методов анализа уровня андрогенов и визуализации, предикторов развития КРРПЖ, выявление генетических факторов, способствующих прогрессированию КРРПЖ, факторов, связанных с прогрессированием и тактикой лечения КРРПЖ, а также внедрение новых методов лечения.

По мере разработки новых методов лечения КРРПЖ нельзя забывать о сохраняющейся значимости АДТ в качестве основополагающей составляющей терапии; клинические исследования абиратерона, энзалутамида, апалутамида, даролутамида, доцетаксела, кабазитаксела, радия-

223 и олапариба были выполнены на фоне непрерывной АДТ. В тех случаях, когда Т превышает целевой показатель из-за снижения ответа на конкретное лечение или несоблюдения схемы введения, онкологи должны обеспечить соблюдение схемы введения аЛГРГ или рассмотреть вопрос о назначении альтернативного аЛГРГ с доказанной эффективностью. Применение лекарственных форм с более длительным периодом действия (например, 6 мес.) может быть полезным, если соблюдение стандартного графика дозирования сопряжено со сложностями.

Будущие направления лечения включают в себя варианты с применением биомаркеров, такие как таргетная терапия и иммуноонкологические агенты. В дополнение к клиническим преимуществам, получаемым от этих новых методов лечения, дальнейшие исследования должны оценить оптимизацию АДТ для увеличения времени до развития КРРПЖ и улучшения ОВ или БПВ. Все клинические исследования должны включать основные данные, такие как уровни Т исходно и во время лечения, чтобы постоянно контролировать эффективное подавление Т. Значительные достижения в понимании прогрессирования КРРПЖ и обновления определения кастрации потенциально могут улучшить клинические исходы у пациентов с прогрессирующим КРРПЖ. Дальнейшее понимание биологии прогрессирования РПЖ, выявление терапевтической резистентности, определение кастрации и разработка новых методов лечения РПЖ должны улучшить жизнь многих пациентов. Изучение супрессии андрогенов заключается в выявлении тех агентов, при помощи которых достигаются и поддерживаются максимально низкие уровни тестостерона.



Поступила / Received 06.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2020

Принята в печать / Accepted 05.11.2020

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (ed.) *State of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
- 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://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (ed.) *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
- Arnold J.T., Isaacs J.T. Mechanisms involved in the progression of androgen-independent prostate cancers: it is not only the cancer cell's fault. *Endocr Relat Cancer*. 2002;9(1):61–73. doi: 10.1067/erc.0.0090061.
- Cornford P., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., De Santis M., Gross T. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(4):630–642. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002.
- Hotte S.J., Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol*. 2010;17(Suppl 2):S72–S79. doi: 10.3747/co.v17i0.718.
- Scher H.I., Halabi S., Tannock I., Morris M., Sternberg C.N., Carducci M.A. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1148–1159. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
- Schrengost R., Knudsen K.E. Molecular pathogenesis and progression of prostate cancer. *Semin Oncol*. 2013;40(3):244–258. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.04.001.
- Mizokami A., Izumi K., Konaka H., Kitagawa Y., Kadono Y., Narimoto K. et al. Understanding prostate-specific antigen dynamics in monitoring metastatic castration-resistant prostate cancer: implications for clinical practice. *Asian J Androl*. 2017;19(2):143–148. doi: 10.4103/1008-682X.179159.
- Nikolaou M., Pavlopoulou A., Georgakilas A.G., Kyrodimos E. The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. *Clin Exp Metastasis*. 2018;35:309–318. doi: 10.1007/s10585-018-9903-0.
- Rueff J., Rodrigues A.S. Cancer Drug Resistance: A Brief Overview from a Genetic Viewpoint. *Methods Mol Biol*. 2016;1395:1–18. doi: 10.1007/978-1-4939-3347-1_1.
- Tamae D., Byrns M., Marck B., Mostaghel E.A., Nelson P.S., Lange P. et al. Development, validation and application of a stable isotope dilution liquid chromatography electrospray ionization/selected reaction monitoring/mass spectrometry (SID-LC/ESI/MS/MS) method for quantification of ketoandrogens in human serum. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;138:281–289. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.06.014.

12. Wang Y, Gay G.D., Botelho J.C., Caudill S.P., Vesper H.W. Total testosterone quantitative measurement in serum by LC-MS/MS. *Clin Chim Acta*. 2014;436:263–267. doi: 10.1016/j.cca.2014.06.009.
13. Oefelein M.G., Feng A., Scolieri M.J., Ricciutti D., Resnick M.I. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000;56(6):1021–1024. doi: 10.1016/S0090-4295(00)00793-7.
14. Djavan B., Eastham J., Gomella L., Tombal B., Taneja S., Dianat S.S. et al. Testosterone in prostate cancer: the Bethesda consensus. *BJU Int*. 2012;110(6):344–352. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10719.x.
15. Pickles T., Hamm J., Morris W.J., Schreiber W.E., Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int*. 2012;110(11b):E500–E507. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11190.x.
16. Klotz L., O'Callaghan C., Ding K., Toren P., Dearnaley D., Higano C.S. et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1151–1156. doi: 10.1200/JCO.2014.58.2973.
17. Perachino M., Cavalli V., Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? *BJU Int*. 2010;105(5):648–651. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08814.x.
18. Morote J., Orsola A., Planas J., Trilla E., Raventós C.X., Cecchini L., Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007;178(4):1290–1295. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.129.
19. Klotz L., Breau R.H., Collins L.L., Gleave M.E., Pickles T., Pouliot F., Saad F. Maximal testosterone suppression in the management of recurrent and metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1–2):16–23. doi: 10.5489/cuaj.4303.
20. Hussain M., Tangen C.M., Higano C., Schelhammer P.F., Faulkner J., Crawford E.D. et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *Clin Oncol*. 2006;24(24):3984–3990. doi: 10.1200/JCO.2006.06.4246.
21. Abrahamsson P.A. Intermittent androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Connecting the dots. *Asian J Urol*. 2017;4(4):208–222. doi: 10.1016/j.ajur.2017.04.001.
22. Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., van den Bergh R.C.N., Bolla M., van Casteren N.J. et al. *Guidelines on Prostate Cancer*. Prostate Cancer – Update April 2014: European Association of Urology; 2014. Available at: https://uroweb.org/wp-content/uploads/PCProstate-Cancer_LR.pdf.
23. Crawford E.D., Twardowski P.W., Concepcion R.S., Hafron J.M., Harris R.G., Moul J.W. et al. The Impact of Late Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Dosing on Testosterone Suppression in Patients with Prostate Cancer: An Analysis of United States Clinical Data. *J Urol*. 2020;203(4):743–750. doi: 10.1097/JU.0000000000000577.
24. Koshkin V.S., Small E.J. Apalutamide in the treatment of castrate-resistant prostate cancer: evidence from clinical trials. *Ther Adv Urol*. 2018;10(12):445–454. doi: 10.1177/1756287218811450.
25. Mateo J., Fizazi K., Gillessen S., Heidenreich A., Perez-Lopez R., Oyen W.J.G. et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019;75(2):285–293. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.
26. Saltzstein D., Shore N.D., Moul J.W., Chu F., Concepcion R., de la Motte S. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of subcutaneous versus intramuscular leuprolide acetate formulations in male subjects. *Ther Adv Urol*. 2018;10(2):43–50. doi: 10.1177/1756287217738150.
27. Crawford E.D., Sartor O., Chu F., Perez R., Karlin G., Garrett J.S. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2006;175(2):533–536. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00161-8.
28. Chu F.M., Jayson M., Dineen M.K., Perez R., Harkaway R., Tyler R.C. A clinical study of 22.5 mg. LA-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(3):1199–1203. doi: 10.1097/01.ju.0000023895.95963.1b.
29. Perez-Marrero R., Chu F.M., Gleason D., Loizides E., Wachs B., Tyler R.C. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Clin Ther*. 2002;24(11):1902–1914. doi: 10.1016/S0149-2918(02)80087-X.
30. Sartor O., Dineen M.K., Perez-Marrero R., Chu F.M., Carron G.J., Tyler R.C. An eight-month clinical study of LA-2575 30.0 mg: a new 4-month, subcutaneous delivery system for leuprolide acetate in the treatment of prostate cancer. *Urology*. 2003;62(2):319–323. doi: 10.1016/S0090-4295(03)00330-3.
31. Persad R. Leuprorelin acetate in prostate cancer: a European update. *Int J Clin Pract*. 2002;56(5):389–96. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137449/35>.
32. Spitz A., Gittelman M., Karsh L.I., Dragnic S., Soliman A.M., Lele A. et al. Intramuscular depot formulations of leuprolide acetate suppress testosterone levels below a 20 ng/dL threshold: a retrospective analysis of two Phase III studies. *Res Rep Urol*. 2016;8:159–164. doi: 10.2147/RRU.S111475.
33. Tombal B., Corneli E.B., Persad R., Stari A., Gómez Veiga F., Schulman C. Clinical Outcomes and Testosterone Levels Following Continuous Androgen Deprivation in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: A Post Hoc Analysis of the ICELAND Study. *J Urol*. 2017;198(5):1054–1060. doi: 10.1016/j.juro.2017.05.072.
34. Snelder N., Drenth H.J., Riber Bergmann K., Wood N.D., Hibberd M., Scott G. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the relationship between testosterone and prostate specific antigen in patients with prostate cancer during treatment with leuprorelin. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1247–1259. doi: 10.1111/bcp.13891.
35. Isaacs J.T., D'Antonio J.M., Chen S., Antony L., Dalrymple S.P., Ndikuyeze G.H. et al. Adaptive auto-regulation of androgen receptor provides a paradigm shifting rationale for bipolar androgen therapy (BAT) for castrate resistant human prostate cancer. *Prostate*. 2012;72(14):1491–1505. doi: 10.1002/pros.22504.
36. Crawford E.D., Koo P.J., Shore N., Slovin S.F., Concepcion R.S., Freedland S.J. et al. A Clinician's Guide to Next Generation Imaging in Patients With Advanced Prostate Cancer (RADAR III). *J Urol*. 2019;201(4):682–692. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.164.
37. Murphy D.G., Padhani A.R., Ost P. Adding Colour to the Grey Zone of Advanced Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2019;5(2):123–124. doi: 10.1016/j.euf.2019.02.015.
38. Hofman M.S., Iravani A., Nzenza T., Murphy D.G. Advances in Urologic Imaging: Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand PET Imaging. *Urol Clin North Am*. 2018;45(3):503–524. doi: 10.1016/j.ucl.2018.03.016.
39. Ekmekcioglu Ö., Busstra M., Klass N.D., Verzijlbergen F. Bridging the Imaging Gap: PSMA PET/CT Has a High Impact on Treatment Planning in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence-A Narrative Review of the Literature. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1394–1398. doi: 10.2967/jnumed.118.222885.
40. Lenzo N.P., Meyrick D., Turner J.H. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8(1):16. doi: 10.3390/diagnostics8010016.
41. Klotz L., Zhang L., Lam A., Nam R., Mamedov A., Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Clin Oncol*. 2010;28(1):126–131. doi: 10.1200/jco.2009.24.2180.
42. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Garmo H., Taari K., Busch C., Nordling S. et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer – 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2319–2329. doi: 10.1056/NEJMoa1807801.
43. Mansbridge M., Chung E., Rhee H. The Use of MRI and PET Imaging Studies for Prostate Cancer Management: Brief Update, Clinical Recommendations, and Technological Limitations. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(8):85. doi: 10.3390/medsci7080085.
44. Epstein J.I., Partin A.W., Sauvageot J., Walsh P.C. Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(3):286–292. doi: 10.1097/00000478-199603000-00004.
45. Green G.A., Hanlon A.L., Al-Saleem T., Hanks G.E. A Gleason score of 7 predicts a worse outcome for prostate carcinoma patients treated with radiotherapy. *Cancer*. 1998;83(5):971–976. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9731902>.
46. Egevald L., Granfors T., Karlberg L., Bergh A., Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU Int*. 2002;89(6):538–542. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02669.x.
47. Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol*. 2016;70(2):256–262. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.005.
48. Gravis G., Boher J.M., Chen Y.H., Liu G., Fizazi K., Carducci M.A. et al. Burden of Metastatic Castrate Naïve Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*. 2018;73(6):847–855. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.001.
49. Francini E., Gray K.P., Xie W., Shaw G.K., Valença L., Bernard B. et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018;78(12):889–895. doi: 10.1002/pros.23645.
50. Feng Q., He B. Androgen Receptor Signaling in the Development of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2019;9:858. doi: 10.3389/fonc.2019.00858.
51. Martin T.J., Peer C.J., Figg W.D. Uncovering the genetic landscape driving castration-resistant prostate cancer. *Cancer Biol Ther*. 2013;14(5):399–400. doi: 10.4161/cbt.24426.
52. Hart S.N., Ellingson M.S., Schahl K., Vedell P.T., Carlson R.E., Sinnwell J.P. et al. Determining the frequency of pathogenic germline variants from exome sequencing in patients with castrate-resistant prostate cancer. *BMJ Open*. 2016;6:e010332. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010332.
53. Huang K.C., Alshalalfa M., Hegazy S.A., Dolph M., Donnelly B., Bismar T.A. The prognostic significance of combined ERG and androgen receptor

- expression in patients with prostate cancer managed by androgen deprivation therapy. *Cancer Biol Ther.* 2014;15(9):1120–1128. doi: 10.4161/cbt.29689.
54. Cheng H.H., Plets M., Li H., Higano C.S., Tangen C.M., Agarwal N. et al. Circulating microRNAs and treatment response in the Phase II SWOG S0925 study for patients with new metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate.* 2018;78(2):121–127. doi: 10.1002/pros.23452.
 55. Health Quality Ontario. Prolaris Cell Cycle Progression Test for Localized Prostate Cancer: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2017;17(6):1–75. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5451271>.
 56. Kretschmer A., Tilki D. Biomarkers in prostate cancer – Current clinical utility and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:180–193. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.007.
 57. Kohaar I., Petrovics G., Srivastava S. A Rich Array of Prostate Cancer Molecular Biomarkers: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1813. doi: 10.3390/ijms20081813.
 58. Eggener S.E., Rumble R.B., Armstrong A.J., Morgan T.M., Crispino T., Cornford P. et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol.* 2020;38(13):1474–1494. doi: 10.1200/JCO.2019.02768.
 59. Kuo K.F., Hunter-Merrill R., Gulati R., Hall S.P., Gambol T.E., Higano C.S., Evan Y.Yu. Relationships between times to testosterone and prostate-specific antigen rises during the first off-treatment interval of intermittent androgen deprivation are prognostic for castration resistance in men with nonmetastatic prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(1):10–16. doi: 10.1016/j.clgc.2014.08.003.
 60. Sciarra A., Cattarino S., Gentilucci A., Alfaroni A., Innocenzi M., Gentile V., Salciccia S. Predictors for response to intermittent androgen deprivation (IAD) in prostate cancer cases with biochemical progression after surgery. *Urol Oncol.* 2013;31(5):607–614. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.05.005.
 61. de Liano A.G., Reig O., Mellado B., Martin C., Rull E.U., Maroto J.P. Prognostic and predictive value of plasma testosterone levels in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Br J Cancer.* 2014;110:2201–2208. doi: 10.1038/bjc.2014.189.
 62. van Soest R.J., Templeton A.J., Vera-Badillo F.E., Mercier F., Sonpavde G., Amir E. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase III trials. *Ann Oncol.* 2015;26(4):743–749. doi: 10.1093/annonc/mdl569.
 63. Chi K.N., Kheoh T., Ryan C.J., Molina A., Bellmunt J., Vogelzang N.J. et al. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel. *Ann Oncol.* 2016;27(3):454–460. doi: 10.1093/annonc/mdv594.
 64. Kohli M., Li J., Du M., Hillman D.W., Dehm S.M., Tan W. et al. Prognostic association of plasma cell-free DNA-based androgen receptor amplification and circulating tumor cells in pre-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21:411–418. doi: 10.1038/s41391-018-0043-z.
 65. Armstrong A.J., Anand A., Edenbrandt L., Bondesson E., Bjartell A., Widmark A. et al. Phase 3 Assessment of the Automated Bone Scan Index as a Prognostic Imaging Biomarker of Overall Survival in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):944–951. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1093.
 66. Zacho H.D., Gade M., Mortensen J.C., Bertelsen H., Boldsen S.K., Barsi T., Petersen L.J. Bone Scan Index Is an Independent Predictor of Time to Castration-resistant Prostate Cancer in Newly Diagnosed Prostate Cancer: A Prospective Study. *Urology.* 2017;108:135–141. doi: 10.1016/j.urolgy.2017.05.058.
 67. Rove K.O., Crawford E.D. Androgen annihilation as a new therapeutic paradigm in advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2013;23(3):208–213. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835fa889.
 68. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M., Higano C., Basch E., Fizazi K. et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402–1418. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2702.
 69. Chandrasekar T., Yang J.C., Gao A.C., Evans C.P. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol.* 2015;4(3):365–380. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02.
 70. Sternberg C.N., Baskin-Bey E.S., Watson M., Worsfold A., Rider A., Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol.* 2013;13:58. doi: 10.1186/1471-2490-13-58.
 71. Fizazi K., Shore N., Tammela T.L., Ulys A., Vjaters E., Polyakov S. et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1235–1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.
 72. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408–1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.
 73. Hussain M., Fizazi K., Saad F., Rathenborg P., Shore N., Ferreira U. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465–2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.
 74. Nakazawa M., Paller C., Kyprianou N. Mechanisms of Therapeutic Resistance in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2017;19:13. doi: 10.1007/s11912-017-0568-7.
 75. de Wit R., de Bono J., Sternberg C.N., Fizazi K., Tombal B., Wulfing C. et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506–2518. doi: 10.1056/NEJMoa1911206.
 76. Smith M., Parker C., Saad F., Miller K., Tombal B., Ng Q.S. et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):408–419. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30860-x.
 77. Tombal B.F., Loriot Y., Saad F., McDermott R.S., Elliott T., Rodriguez-Vida A. et al. Decreased fracture rate by mandating boneprotecting agents in the EORTC 1333/PEACE III trial comparing enzalutamide and Ra223 versus enzalutamide alone: An interim safety analysis. *Clin Oncol.* 2019;37(15 Suppl):5007–5007. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5007.

Информация об авторах:

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 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, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: grekaa@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, аспирант отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: bit.t@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 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, City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11^{ya} Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: igorrusakov@mail.ru

Alexander A. Gritskovich, Dr. of Sci. (Med.), the senior researcher of the Urology department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman, graduate student of the Urology department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: bit.t@mail.ru

Sergey V. Mishugin, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, City Clinical Hospital D.D. Pletneva; 32, 11^{ya} Parkovaya St., Moscow, Russia, 105077; e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

Специализированные пищевые продукты диетического питания в онкологической практике

Т.Л. Пилат, ORCID: 0000-0002-5930-8849, e-mail: tpilat@leovit.ru

Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные данные о роли нутритивной поддержки больных с онкологическими заболеваниями. Описаны основные причины снижения массы тела, белково-энергетической недостаточности при развитии злокачественных новообразований. Представлены данные, обосновывающие назначение диетических продуктов питания в различные фазы заболевания пациентам, длительно получающим системную противоопухолевую терапию (химиотерапию, таргетную терапию, иммунотерапию), онкологическим пациентам, перенесшим объемные полостные операции. Подробно описаны механизмы интоксикации, возникающие в результате самого заболевания, а также в результате длительной полихимио- или лучевой терапии. Дается понятие и механизмы синдрома эндогенной интоксикации. Особое место уделено роли цитохромной системы печени в процессах детоксикации. Показано, что накопление токсичных метаболитов при онкологическом заболевании нарушает деятельность органов детоксикации и выведения: метаболиты накапливаются в тканях, что приводит к затруднению регуляции функций организма и его защиты от факторов интоксикации. Приводятся результаты клинических исследований данных, а также обосновывается эффективность применения специализированных диетических продуктов отечественного производства для онкологических пациентов: коктейль белковый детоксикационный для онкологических больных (на основе животного белка), коктейль белковый детоксикационный безлактозный для онкологических больных (на основе растительного белка) и напиток детоксикационный для онкологических больных (на фруктовой основе). Указанные специализированные продукты проявляют общетонизирующие, антиоксидантные, противовоспалительные, анальгезирующие, антитоксические, детоксикационные свойства. Показано, что диетические продукты способствуют восстановлению концентрации в крови важнейших ферментов антитоксической защиты печени – АЛТ и АСТ, гамма-ГТ, общий и прямой билирубин, мочевины.

Ключевые слова: интоксикация, онкологическое заболевание, дезинтоксикация, цитохром P450, диетические продукты питания, нутритивная поддержка

Для цитирования: Пилат Т.Л. Специализированные пищевые продукты диетического питания в онкологической практике. *Медицинский совет*. 2020;(20):111–117. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-111-117.

Конфликт интересов: автор является сотрудником компании «ЛЕОВИТ», поддерживающей данную статью. Это никак не повлияло на результаты исследования.

Specialized dietary food products in oncological practice

Tatiana L. Pilat, ORCID: 0000-0002-5930-8849, e-mail: tpilat@leovit.ru

Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia

Abstract

This review presents current data on the role of nutritional support in patients with cancer. The main reasons for the decrease in body weight, protein-energy deficiency in the development of malignant neoplasms are described. The data substantiating the appointment of dietary food products in various phases of the disease to patients receiving systemic anticancer therapy (chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy) for a long time, and to cancer patients who underwent volumetric abdominal surgery are presented. The mechanisms of intoxication arising as a result of the disease itself, as well as a result of prolonged polychemo- or irradiation therapy, are described in detail. The concept and mechanisms of endogenous intoxication syndrome are given. Special attention is paid to the role of the cytochrome system of the liver in detoxification processes. It has been shown that the accumulation of toxic metabolites in cancer disrupts the activity of the organs of detoxification and excretion, metabolites accumulate in tissues, which leads to difficulty in regulating the functions of the body and its protection from intoxication factors. The results of clinical studies of the data are presented and their effectiveness of the use of specialized dietary products of domestic production for cancer patients is presented. Detoxification protein cocktail for cancer patients (based on animal protein), Lactose-free detoxification protein cocktail for cancer patients (based on plant protein) and Drink detoxification for cancer patients (fruit-based). These specialized products have promote tonic, antioxidant, anti-inflammatory, analgesic, anti-toxic, detoxifying properties. It has been shown that dietary products contribute to the restoration of the concentration in the blood of the most important enzymes of antitoxic liver defense – ALT and AST, gamma-HT, total and direct bilirubin, and urea.

Keywords: intoxication in cancer, detoxification, cytochrome P450, dietetic food, nutritional support

For citation: Pilat T.L. Specialized dietary food products in oncological practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):111–117. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-111-117.

Conflict of interest: the author is an employee of LEOVIT, which supports this article. That did not affect the results of the study.

ВВЕДЕНИЕ

В сложном комплексе лечебных мероприятий при онкологических заболеваниях важное место занимает нутритивная поддержка, реализуемая сочетанным применением лечебного, энтерального и парентерального питания.

Нутритивное вмешательство должно быть ключевым и обязательным для абсолютно любого вида лечебного процесса онкобольных. Это позволит получить более адекватные и эффективные результаты у пациентов. Подобный подход с максимально ранним и регулярным включением лечебного и профилактического питания играет важную роль в онкологии, что является ключевым фактором успешного лечения и выздоровления.

Развитие и прогрессирование онкологического заболевания сопровождается нарушениями пищевого статуса. Причинами потери массы тела и прогрессирующей белково-энергетической недостаточности при онкологических заболеваниях являются [1]:

- алиментарный дисбаланс, характеризующийся дефицитом пищевых веществ и энергии в связи с имеющейся анорексией, нарушениями вкуса и обоняния, болевым синдромом, интоксикацией, нарушениями ЖКТ (рвота, диарея, запоры, синдром мальабсорбции, кишечная непроходимость и др.), злоупотреблением алкоголя и т. д.;
- нарушения процессов пищеварения, всасывания и усвоения пищевых веществ, сопровождающиеся развитием алиментарной дистрофии;
- нарушения метаболизма и активации иммунной системы, индуцированные опухолью, с катаболическим действием производных опухоли и медиаторов опухолевого процесса, увеличением скорости метаболизма, стойкой потерей массы тела, быстрым истощением энергетических и пластических запасов организма;
- осложнения лучевой и химиотерапии (токсико-аллергические реакции, нарушения функций ЖКТ), сопровождающиеся анорексией, ранней насыщаемостью, тошнотой, рвотой, диареей, воспалением слизистых оболочек (стоматит, эзофагит);
- последствия хирургических вмешательств с развитием недостаточности питания, дисбаланса электролитов и жидкости, гастропареза (например, синдром короткой кишки после резекции тонкой кишки с формированием синдрома мальабсорбции);
- развитие чувства раннего насыщения и переполнения желудка при эзофагостомии, гастростомии и др.;
- депрессивные состояния и их рецидивы, сопровождающиеся тревогой, потерей личных интересов, паническими расстройствами и др.;
- нарушения пищеварительной, эндокринной и других систем организма.

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Нутритивная поддержка онкологическим больным должна назначаться всегда:

- пациентам, длительно получающим системную противоопухолевую терапию (химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия). При длительном противоопухолевом лечении развиваются различные побочные эффекты, которые вызывают снижение аппетита, снижение показателей белка, разрушение необходимых аминокислот в организме и потерю жидкости. Все это может стать помехой дальнейшему проведению терапии и вызвать ухудшение самочувствия больного и прогрессирование опухоли;
- онкологическим больным с нарушением прохождения пищи (стеноз пищевода, желудка или кишечника) или всасывания питательных веществ (карциноидный синдром). Специальное питание в этих случаях позволит восполнить недостающие питательные вещества и предотвратить развитие астении и кахексии;
- при длительной лучевой терапии дополнительное питание также необходимо для более быстрого восстановления поврежденных тканей и улучшения работы костного мозга;
- для онкологических пациентов, перенесших объемные полостные операции, тоже предусмотрены специальные диеты, позволяющие в короткие сроки восстановить организм и перейти к следующим этапам лечения. Это очень важно, т. к. существуют строгие временные рамки, в которые необходимо начинать послеоперационную химиотерапию или лучевую терапию.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ И МЕХАНИЗМЫ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

При организации питания онкологических пациентов следует учитывать также эндогенную и экзогенную интоксикацию организма, которая сопровождает больного на всех стадиях опухолевого процесса.

Онкологические заболевания сопровождаются накоплением значительного количества токсичных метаболитов в результате гибели клеток, провоспалительных факторов, продуцируемых лимфоидными и нелимфоидными клетками и др. Ограниченные детоксикационные возможности печени при заболевании, снижение активности микросомальных ферментов и выделительных систем организма не позволяют эффективно выводить токсины.

Традиционные противоопухолевые виды лечения, такие как химиотерапия и лучевая терапия, которая, к примеру, используется более чем у 50% больных раком как в лечебных, так и в паллиативных целях, также сопровождаются развитием большого числа побочных эффектов вследствие накопления в организме высокотоксичных соединений, и, как следствие, возникает интоксикация. Такая комбинация токсических эффектов лечения и токсичности, вызванной неизлечимой болезнью, ставит под угрозу функционирование жизненно важных систем организма пациента и приводит к быстрому ухудшению его физического состояния. У пациентов, проходящих химиотерапию, системная токсичность является также основным ограничением для адекватного дозирования фармакотерапевтических препаратов.

Общий уровень интоксикации онкологического больного в раннем послеоперационном периоде при комбинированном лечении в сочетании с интраоперационной лучевой терапией складывается из интоксикации, связанной с опухолевым процессом, последствий хирургического вмешательства, действий электронного облучения на фоне повреждающего воздействия операционной травмы и препаратов наркоза. Развитие злокачественных новообразований приводит к стресс-индуцированным реакциям, нарушению всех видов обмена, активации протеолиза, дисбалансу в системе перекисного окисления, энергодефициту. На фоне хирургического воздействия на опухолевые и окружающие здоровые ткани происходит повреждение клеток, что ведет к образованию в крови продуктов их жизнедеятельности, а также биологически активных веществ [2–6].

Механизмы интоксикации при онкологических заболеваниях, роль эндогенных токсичных метаболитов, значение функций детоксицирующих органов, в частности важнейшего органа детоксикации – печени, представлены в многочисленных исследованиях [7–16].

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) относится к числу наиболее распространенных синдромов в клинической онкологии, скорость развития и степень манифестации которого зависит от локализации процесса и его стадии [17, 18]. У больных с распространенным раком СЭИ выявляется в 100% случаев, а при раке почки III–IV стадии – у 31,3–42,7% [19]. Тяжесть СЭИ коррелирует с тяжестью патологического процесса. Так, при раке молочной железы СЭИ более выражен при II–III стадии, чем при I стадии [20].

Клиническими проявлениями эндогенной интоксикации являются общая слабость, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита, вплоть до анорексии, бледность и желтизна кожи, слизистых оболочек, лихорадка, боль в мышцах и суставах, снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям и др. [6].

В обеззараживании токсических веществ, чужеродных ядов и микробных токсинов основное значение играют печеночные клетки, обладающие ферментативной активностью, а также органы ЖКТ, выделительной и иммунной систем, легкие. Известно, что СЭИ у больных раком молочной железы сопровождается значительными изменениями в биохимических показателях, активности антиоксидантной системы и др.

Человеческий организм обладает колоссальными механизмами саморегуляции, которые являются, безусловно, самовосстанавливающимися, и здоровый организм способен выводить токсичные соединения – метаболиты [19], которые образуются в результате его нормального функционирования, приводящие к нарушению обменных процессов, белковой недостаточности [21–24].

Однако, если накопление токсичных метаболитов нарушает деятельность органов детоксикации и выведения, организм накапливает эти вещества в тканях, что приводит к затруднению регуляции функций организма и его защиты от факторов интоксикации [25].

Детоксикация – решающий шаг на пути к восстановлению регуляторных механизмов организма и, возможно, к возвращению мутированных раковых клеток к нормаль-

ным клеткам. Нормальные клетки запрограммированы на смерть (апоптоз), когда они «выполнили свою задачу».

Таким образом, в организме больных с онкологической патологией имеются следующие пути образования эндотоксинов и внедрения экзотоксинов:

- вследствие развития опухолевого процесса за счет жизнедеятельности опухоли,
- в результате разрушения опухоли на фоне полихимио- и лучевой терапии,
- за счет образующихся метаболитов лекарственных средств, применяемых при химиотерапии, и других препаратов в послеоперационный период.

Метаболизм экзо- и эндобиотиков проходит в две фазы:

I стадия метаболизма экзо- и эндобиотиков происходит как окисление (реже восстановление) молекул с помощью оксидоредуктаз либо путем их гидролиза эстеразами и амилазами. Значительную роль в этом процессе играет цитохром P-450.

Для поддержания активности этого процесса имеет значение содержание в организме железа, ниацина, магния.

В I фазе метаболизма ксенобиотиков участвуют определенные вещества, которые относятся к нутриентам: рибофлавин (B_2), пиридоксин (B_6), фолиевая кислота, витамин B_{12} , глутатион, аминокислоты с разветвленной цепью, флавоноиды, фосфолипиды.

В процессе первой фазы метаболизма образуются недоокисленные продукты – свободные радикалы, реактивные кислородные интермедиаты, которые способствуют вторичному повреждению тканей. Для инактивации этих соединений и предохранения организма от повреждающих реакций важное значение приобретает антиоксидантная защита.

Антиоксидантная защита обеспечивает неферментативными и ферментативными антиоксидантами, действующими в водной и липофильной фазе. К неферментативным антиоксидантам относятся некоторые металлоэлементы (цинк, селен), витамины С (аскорбиновая кислота) и Е (токоферол), а также ряд соединений, вырабатываемых организмом: глутатион, металлотионеин, мочевая кислота, некоторые белки плазмы и липофильные соединения – билирубин и убинон (редуцированный коэнзим Q). Ферментативными антиоксидантами являются супероксид-дисмутаза (СОД), каталаза, глутатион-пероксидаза и церулоплазмин (ЦП). Антиоксиданты – это единая система тесно взаимодействующих элементов.

II фаза метаболизма ксенобиотиков – конъюгация. Энзимы II фазы обладают слабой субстратной специфичностью и участвуют в превращении больших групп веществ за счет реакций глюкуронидации, сульфатации, метилирования, связывания с глутатионом.

РОЛЬ ПИТАНИЯ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Влияние пищевых факторов на процессы биотрансформации чужеродных веществ можно рассматривать с нескольких основных позиций. Во-первых, пищевые вещества выполняют структурную функцию и непосред-

ственно образуют или являются кофакторами ферментных систем метаболизма ксенобиотиков. Во-вторых, нутриенты и пищевые компоненты пищевых продуктов оказывают модифицирующее влияние на активность процессов метаболизма ксенобиотиков, индуцируя или ингибируя монооксигеназную систему и ферменты конъюгации. В-третьих, пищевые вещества являются предшественниками эндогенных доноров – субстратов конъюгации, а также субстратами перекисного окисления липидов или, напротив, антиоксидантами.

Компоненты пищи, помимо биотрансформации, влияют также и на другие этапы токсикокинетики ксенобиотиков: всасывание, мембранный транспорт, распределение, депонирование и экскрецию. Сам рацион питания должен быть сбалансированным по количественному и качественному составу, без переизбытка и недоедания, и содержать все биологические вещества, участвующие в этом процессе [26–28].

Компоненты питания воздействуют на I и II фазы метаболизма ксенобиотиков [29, 30]. Они обеспечивают процессы, которые препятствуют развитию патологии:

- индукцию или ингибирование ферментов I фазы детоксикации: глюкозинолаты (изотиоцианаты) (в основном ингибирование), полифенолы (активация), селенопротеины, глутатионсодержащие соединения; индукцию ферментов II фазы детоксикации: глутатионсодержащие соединения;

- антиоксидантное действие – полифенолы (в большей степени не прямое действие), глутатионсодержащие соединения (прямое и не прямое действие), каротиноиды, селенопротеины (не прямое действие), витамины-антиоксиданты, витамины группы В;

- влияние на клеточный цикл, дифференцировку и апоптоз: каротиноиды (ликопин – влияние на клеточный цикл), глюкозинолаты (модуляция клеточного сигнала и индукция апоптоза), селенопротеины (прежде всего апоптоз), полифенолы (гормональная регуляция, регуляция апоптоза), селенопротеины (иммунотропное действие), селенсодержащие соединения (опосредованный иммунотропный эффект).

Кроме этого, большое значение имеют продукты питания и биологически активные вещества, входящие в их состав, оказывающие вспомогательное неспецифическое действие:

- вещества, обеспечивающие выведение токсичных веществ через функцию дыхания, потоотделения, через желудочно-кишечный тракт и поддерживающие их состояние;

- вещества, обеспечивающие защиту контактирующих органов (печень, почки, кровь, легкие, кожа): витамины, микроэлементы, белки, а также гепатопротекторы, муколитики, фитонциды, антианемические средства;

- вещества, поддерживающие функцию вовлеченных органов (белки, витамины, микроэлементы), а также антианемические, нейротропные, дерматотропные, гепатотропные и поддерживающие сердечно-сосудистую и желудочно-кишечную системы;

- вещества, обеспечивающие неспецифическую поддержку организма (иммунокорректоры, пробиотики, пребиотики, адаптогены, антимутагены).

Процесс детоксикации пищей происходит на разных уровнях организма. Некоторые соединения препятствуют всасыванию токсичных веществ в организме, адсорбируя, обволакивая или связывая их антагонистами, обладают муколитической активностью или являются индукторами образования слизи, интенсифицируют экскрецию (пищевые волокна, мочегонные, желчегонные средства, пробиотики и пребиотики, муколитики).

В зависимости от способа поступления токсичных веществ и механизма их детоксикации можно подобрать способы и средства детоксикации с использованием продуктов питания или биологически активных веществ, входящих в их состав.

Правильно подобранные рационы лечебного и профилактического питания и детоксикационные продукты оказывают неспецифическое детоксикационное действие, которое выражается в следующем.

1. Защита слизистых оболочек и кожных покровов.
2. Замедление адсорбции слизистыми оболочками и ускорение выведения токсинов.
3. Прямое связывание и конкурентное взаимодействие в пределах слизистых оболочек.
4. Влияние на метаболизм токсикантов в респираторном, желудочно-кишечном тракте и печени:

- индукция и ингибирование ферментов I фазы детоксикации;

- индукция ферментов II фазы детоксикации;

- антиоксидантное действие (прямое и опосредованное).

5. Компенсация повышенных энергетических затрат организма.

6. Предотвращение или снижение последствий воздействия на органы-мишени:

- улучшение метаболизма клетки;

- снижение образования продуктов перекисного окисления липидов;

- повышение стабильности генома;

- влияние на клеточный цикл, дифференцировку и апоптоз;

- влияние на гормональную регуляцию;

- иммуномодулирующее действие (в т. ч. снижение интенсивности воспаления).

7. Выведение продуктов обмена.

8. Повышение адаптивных возможностей организма.

Пища для онкологического больного должна обладать детоксикационными, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, способствовать восстановлению защитных сил организма. В связи с этим онкологическим больным необходимо поступление в организм и биологически активных веществ, обеспечивающих нормализацию окислительного и иммунного статуса, а также снижающих уровень эндотоксинов, возникающих в результате как самого заболевания, так и проводимой терапии.

Учитывая особенности процесса детоксикации, разработаны специализированные продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания для онкологических больных, содержащие две группы питательных и биологически активных веществ:

- первая группа – это животные и растительные белки для восполнения белковой недостаточности у пациентов;

■ вторая группа – детоксикационный комплекс, содержащий биологически активные вещества, являющиеся ко-факторами ферментов I и II фазы метаболизма экзо- и эндобактериотоксинов, антиоксиданты, компоненты, уменьшающие всасывание экзобактериотоксинов, поддерживающие функцию печени и других жизненно важных органов и систем, в т. ч. и выделительную функцию.

Это следующие продукты серии ЛЕОВИТ ONCO:

- Коктейль белковый детоксикационный для онкологических больных (на основе животного белка).
- Коктейль белковый детоксикационный безлактозный для онкологических больных (на основе растительного белка).
- Напиток детоксикационный для онкологических больных (на фруктовой основе).

Клинические исследования показали хорошую переносимость и безопасность этих специализированных пищевых продуктов для диетического лечебного и профилактического питания онкологических больных.

Исследованиями установлено улучшение деятельности желудочно-кишечного тракта, в частности, отмечено улучшение аппетита, снижение тошноты, метеоризма, улучшение стула, восстановление отношения к приему пищи и желания чаще ее принимать, что способствовало остановке снижения массы тела больных.

Установлено, что исследованные продукты снижают риск развития побочных эффектов в послеоперационный период и при проведении фармакотерапии химиотерапевтическими препаратами. У больных не отмечено каких-либо побочных реакций при приеме специализированных продуктов, в т. ч. и реакций непереносимости.

Прием пищи сопровождался уменьшением болевого синдрома при глотании, улучшился белковый обмен, что выразилось в повышении концентрации альбумина и основных белковых фракций (α -1-, α -2- и γ -глобулинов) крови. Комплекс противовоспалительных, антиоксидантных растительных компонентов, содержащихся в диетических продуктах, способствует развитию противовоспалительного эффекта, что подтверждается снижением концентрации острофазного С-реактивного белка.

Прием больными детоксикационных продуктов улучшал обменные процессы и антиоксидантную функцию печени, выразившиеся в снижении концентрации билирубина, холестерина крови и концентрации фермента антиоксидантной защиты печени АСТ и АЛТ.

Доказательством детоксикационной активности рекомендуемых продуктов питания является и улучшение большинства показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови при приеме специализированных детоксикационных продуктов питания. Диетические продукты ЛЕОВИТ ONCO достоверно снижают концентрации первичных продуктов перекисного окисления, в частности диеновых конъюгатов, кетодиенов и карбонильных, на фоне повышения общей антиоксидантной активности. Эти данные позволяют говорить также о выраженной антиоксидантной активности продуктов питания для детоксикации, их способности уменьшать последствия окислительного стресса, который является

важнейшим фактором многочисленных патологических процессов в организме¹ [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение рационов питания с включением диетических продуктов питания для онкологических больных способствует улучшению антиоксидантной активности печени, снижению воспалительных процессов в организме больных с онкологическими заболеваниями и снижению негативного влияния факторов «окислительного стресса».

Наряду с этим, продукты обладают хорошими органолептическими свойствами, не вызывают явлений непереносимости и аллергических реакций, значительно повышают аппетит, подавляют симптомы тошноты и рвоты, останавливают катастрофическую потерю массы тела. Применение продуктов ЛЕОВИТ ONCO в рационе питания способствует более быстрому восстановлению больных в послеоперационный период и снижает общетоксические проявления заболевания и побочные эффекты проводимой химиотерапии, что в целом повышает качество жизни больных. Специализированные продукты ЛЕОВИТ ONCO показаны онкологическим пациентам:

- при интоксикационном синдроме;
- во время и после противоопухолевой терапии (химиотерапии, таргетной терапии, иммунотерапии), а также лучевой терапии;
- при затруднении прохождения пищи или нарушении всасывания питательных веществ;
- в послеоперационный период;
- при состояниях, связанных с потерей веса, сил и аппетита и/или отказом приема пищи.

Применение диетических лечебных и диетических профилактических продуктов питания ЛЕОВИТ ONCO обеспечивает детоксикацию организма, нутритивную поддержку, снижает явления «окислительного стресса» за счет антиоксидантного действия, поддерживает антиоксидантную функцию печени, улучшает обмен веществ и общее состояние организма.

Учитывая безопасность применения специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания, их применение в качестве специализированных пищевых продуктов может способствовать снижению побочных реакций и более быстрому восстановлению больных.

Специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания рекомендуются в соответствии с регистрационным удостоверением в качестве детоксикационного питания больным с онкологическими заболеваниями как профилактически при подготовке к оперативному вмешательству, проведению противоопухолевой фармако- и лучевой терапии, так и в послеоперационный период во время реабилитации² [31].

¹ Изучение клинической эффективности применения специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания у онкологических больных. Отчет о результатах НИР, ФГБУ НКЦО ФМБА. М., 2019.

² Там же.

Таким образом, диетические лечебные продукты питания серии ЛЕОВИТ ONCO: коктейль белковый детоксикационный для онкологических больных, коктейль белковый детоксикационный безлактозный для онкологических больных, напиток детоксикационный для онкологических больных – могут являться важной составляю-

щей детоксикационной диетотерапии онкологических больных в период их лечения и реабилитации в стационаре и амбулаторно.



Поступила / Received 20.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2020
Принята в печать / Accepted 07.11.2020

Список литературы

- Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. (ред.) *Нутрициология и клиническая диетология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 652 с. Режим доступа: https://static-ru.insales.ru/files/1/8149/12632021/original/nutriciol_dietol.pdf.
- Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2004;(3):3–8.
- Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Совершаева С.Л. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия*. 2000;6(4):3–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41503510>.
- Чаленко В.В., Кутушев Ф.Х. Эндогенная интоксикация в хирургии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1990;(4):3–8.
- Афанасьев С.В., Авдеев С.В., Ли А.А., Рудык Ю.В. Возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации при интраоперационном облучении больных раком желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2007;(1):27–33. Режим доступа: http://www.oncology.toms.ru/nii/journal/2007/1/information/soj_2007_1_27-33.pdf.
- Хамидов А.К., Расулов С.Р., Мурадов А.М., Хамидов Дж.Б. Злокачественные новообразования и синдром эндогенной интоксикации. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2016;(3):1–11. Режим доступа: <http://www.vestnik-ipovsrt.tj/?p=2437>.
- Матвеева И.И., Зубрихина Г.Н., Горюжанская Э.Г., Добровольская М.М. Оксид азота и эндогенная интоксикация у онкологических больных. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2008;19(4):55–60. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/oksid-azota-i-endogennaya-intoksikatsiya-u-onkologicheskikh-bolnyh>.
- Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress. *Ann Rev Biochem*. 2017;86:715–748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
- Sarniak A., Lipinska J., Tytman K., Lipinska S. Endogenous mechanisms of reactive oxygen species (ROS) generation. *Postepy Hig Med Dosw*. 2016;70(0):1150–1165. doi: 10.5604/17322693.1224259.
- Schecter A., Shanske W., Stenzler A., Quintilian H., Steinberg H. Acute hydrogen selenide inhalation. *Chest*. 1980;77(4):554–555. doi: 10.1378/chest.77.4.554.
- Peyroche G., Saveanu C., Dauplais M., Lazard M., Beuneu F., Decourty L. et al. Sodium selenide toxicity is mediated by O2-dependent DNA breaks. *PLoS One*. 2012;7(5):e36343. doi: 10.1371/journal.pone.0036343.
- Dean E. Neonatal jaundice. *Nurs Stand*. 2016;30(44):15. doi: 10.7748/ns.30.44.15.s17.
- Naveen Kumar S.K., Thushara R.M., Sundaram M.S., Hemshekhar M., Paul M., Thirunavukkarasu C. et al. Unconjugated Bilirubin exerts pro-apoptotic effect on platelets via p38-MAPK activation. *Sci Rep*. 2015;5:15045. doi: 10.1038/srep15045.
- Fujiwara R., Haag M., Schaeffeler E., Nies A.T., Zanger U.M., Schwab M. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2018;67(4):1609–1619. doi: 10.1002/hep.29599.
- Cesaratto L., Calligaris S.D., Vascotto C., Deganuto M., Bellarosa C., Quadrioglio F. et al. Bilirubin-induced cell toxicity involves PTEN activation through an APE1/Ref-1-dependent pathway. *J Mol Med*. 2007;85(10):1099–1112. doi: 10.1007/s00109-007-0204-3.
- Rawat V., Bortolussi G., Gazzin S., Tiribelli C., Muro A.F. Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1801243. doi: 10.1155/2018/1801243.
- Наумов М.М., Зотов П.Б., Чернецова Л.Ф. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации и нарушений иммунного статуса у больных распространенным раком легкого. *Российский онкологический журнал*. 2005;(2):38–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17107445>.
- Павлова В.И., Фролова О.И., Ясков Н.М., Журавлева Т.Д., Платицын В.А. Оценка показателей синдрома эндогенной интоксикации при комбинированном лечении рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2011;(5):35–39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-pokazateley-sindroma-endogennoy-intoksikatsii-pri-kombinirovannom-lechenii-raka-molochnoy-zhelezy>.
- Педдер В.В., Набока М.В., Косенко В.К., Герунова Л.К., Бойко Т.В., Симонова И.А. и др. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физико-химических факторов. *Омский научный вестник*. 2012;(1):120–125. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-vozmozhnosti-korrekcii-sindroma-endogennoy-intoksikatsii-u-onkologicheskikh-bolnyh-s-primeneniem-kompleksa-fizicheskikh-i-fiziko>.
- Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Доманская И.А., Гуло С.Л. Характеристика стадий эндогенной интоксикации. *Эфферентная терапия*. 1995;1(2):3–14.
- Костюченко Л.Н., Костюченко М.В., Лычкова А.Э. Персонализация программ нутритивного лечения в структуре паллиативной помощи пациентам онкологического профиля. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(11):38–41. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/499/0>.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
- Yang L., Venneti S., Nagrath D. Glutaminolysis: a hallmark of cancer metabolism. *Annu Rev Biomed Eng*. 2017;19:163–194. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044546.
- Swinnen J.V., Brusselmans K., Verhoeven G. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(4):358–365. doi: 10.1097/01.mco.0000232894.28674.30.
- Lee N., Spears M.E., Carlisle A.E., Kim D. Endogenous toxic metabolites and implications in cancer therapy. *Oncogene*. 2020;39(35):5709–5720. doi: 10.1038/s41388-020-01395-9.
- Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Лашина Е.Л., Коляскина М.М., Безрукавникова Л.М., Бессонов В.В. и др. Опыт применения специализированного пищевого продукта диетического лечебного и диетического профилактического питания при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(4):107–113. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-107-113.
- Fauman E.B., Rai B.K., Huang E.S. Structure-based druggability assessment – identifying suitable targets for small molecule therapeutics. *Curr Opin Chem Biol*. 2011;15(4):463–468. doi: 10.1016/j.cbpa.2011.05.020.
- Xu D., Jalal S.I., Sledge G.W., Meroueh S.O. Small-molecule binding sites to explore protein-protein interactions in the cancer proteome. *Mol Biosyst*. 2016;12(10):3067–3087. doi: 10.1039/c6mb00231e.
- Пилат Т.Л., Безрукавникова Л.М., Коляскина М.М., Бессонов В.В., Анварул Н.А., Ханферьян Р.А. Исследование эффективности детоксицирующего влияния комплексной программы питания DETOX на функциональные показатели организма. *Терапия*. 2020;(2):156–163. doi: 10.18565/therapy.2020.2.156-163.
- Пилат Т.Л. (ред.) *Детоксикационное питание*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 688 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421451.html>.
- Дайхес Н.А., Пилат Т.Л., Виноградов В.В., Решульский С.С., Федорова Е.Б., Ханферьян Р.А. Нутритивная детоксикационная поддержка в ЛОР-онкологии. *Практическая онкология*. 2020;21(3):262–268. doi: 10.31917/2103262.

References

- Tutulyan V.A., Nikityuk D.B. (eds.) *Nutrition and Clinical Dietetics. National Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 652 p. (In Russ.) Available at: https://static-ru.insales.ru/files/1/8149/12632021/original/nutriciol_dietol.pdf.
- Karyakina E.V., Belova S.V. Molecules of average weight as an integral indicator of metabolic disorders. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2004;(3):3–8. (In Russ.)
- Malakhova M.Ya., Zubatkina O.V., Sovershaeva S.L. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory restructuring of metabolic processes in the body. *Efferentnaya terapiya = Efferent Therapy*. 2000;6(4):3–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=41503510>.
- Chalenko V.V., Kutushev F.Kh. Endogenous intoxication in surgery. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 1990;(4):3–8. (In Russ.)
- Afanasyev S.V., Avdeev S.V., Li A.A., Rudyk Yu.V. Correction of endogenous intoxication syndrome after intraoperative radiation therapy for stomach cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2007;(1):27–33. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.toms.ru/nii/journal/2007/1/information/soj_2007_1_27-33.pdf.
- Khamidov A.K., Rasulov S.R., Muradov A.M., Khamidov Dzh.B. Malignant neoplasms and syndrome of endogenous intoxication. *Vestnik poslediploynogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya = Herald of Institute of Postgraduate Education in Health Sphere*. 2016;(3):1–11. (In Russ.) Available at: <http://www.vestnik-ipovsrt.tj/?p=2437>.
- Matveeva I.I., Zubrikhina G.N., Gorozhanskaya E.G., Dobrovolskaya M.M. Nitric oxide and endogenous intoxication in cancer patients. *Vestnik RONT's im. N.N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2008;19(4):55–60. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/oksid-azota-i-endogennaya-intoksikatsiya-u-onkologicheskikh-bolnyh>.

8. Sies H, Berndt C, Jones D.P. Oxidative stress. *Ann Rev Biochem*. 2017;86:715–748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
9. Sarniak A., Lipinska J., Tytman K., Lipinska S. Endogenous mechanisms of reactive oxygen species (ROS) generation. *Postepy Hig Med Dosw*. 2016;70(0):1150–1165. doi: 10.5604/17322693.1224259.
10. Schecter A., Shanske W., Stenzler A., Quintilian H., Steinberg H. Acute hydrogen selenide inhalation. *Chest*. 1980;77(4):554–555. doi: 10.1378/chest.77.4.554.
11. Peyroche G., Saveanu C., Dauplais M., Lazard M., Beuneu F., Decourty L. et al. Sodium selenide toxicity is mediated by O2-dependent DNA breaks. *PLoS One*. 2012;7(5):e36343. doi: 10.1371/journal.pone.0036343.
12. Dean E. Neonatal jaundice. *Nurs Stand*. 2016;30(44):15. doi: 10.7748/ns.30.44.15.s17.
13. NaveenKumar S.K., Thushara R.M., Sundaram M.S., Hemshekhar M., Paul M., Thirunavukkarasu C. et al. Unconjugated Bilirubin exerts pro-apoptotic effect on platelets via p38-MAPK activation. *Sci Rep*. 2015;5:15045. doi: 10.1038/srep15045.
14. Fujiwara R., Haag M., Schaeffeler E., Nies A.T., Zanger U.M., Schwab M. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2018;67(4):1609–1619. doi: 10.1002/hep.29599.
15. Cesaratto L., Calligaris S.D., Vascotto C., Deganuto M., Bellarosa C., Quadrifoglio F. et al. Bilirubin-induced cell toxicity involves PTEN activation through an APE1/Ref-1-dependent pathway. *J Mol Med*. 2007;85(10):1099–1112. doi: 10.1007/s00109-007-0204-3.
16. Rawat V., Bortolussi G., Gazzin S., Tiribelli C., Muro A.F. Bilirubin-induced oxidative stress leads to DNA damage in the cerebellum of hyperbilirubinemic neonatal mice and activates DNA double-strand break repair pathways in human cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:1801243. doi: 10.1155/2018/1801243.
17. Naumov M.M., Zotov P.B., Chernetsova L.F. Correction of endogenous intoxication syndrome of and impairment of immune status in patients with advanced lung cancer. *Rossiiskii Onkologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2005;2(2):38–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17107445>.
18. Pavlov V.I., Frolova O.I., Yaskov N.M., Juravleva T.D., Platitsyn P.A. Assessment of endogenous intoxication syndrome in combined treatment of breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2011;5(3):35–39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-pokazateley-sindroma-endogennoy-intoksikatsii-pri-kombinirovannom-lechenii-raka-molochnoy-zhelezy>.
19. Pedder V.V., Naboka M.V., Kosenok V.K., Gerunova L.K., Boyko T.V., Simonova I.A. et al. On the possibility of correcting the syndrome of endogenous intoxication in cancer patients using a complex of physical and physicochemical factors. *Omskiy nauchnyy vestnik = Omsk Scientific Bulletin*. 2012;1(1):120–125. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-vozmozhnosti-korreksii-sindroma-endogennoy-intoksikatsii-onkologicheskikh-bolnyh-s-primeneniem-kompleksa-fizicheskikh-i-fiziko>.
20. Marusanov V.E., Mikhailovich V.A., Domanskaya I.A., Gulo S.L. Characteristics of the stages of endogenous intoxication. *Efferentnaya terapiya = Efferent Therapy*. 1995;1(2):3–14. (In Russ.)
21. Kostyuchenko L.N., Kostyuchenko M.V., Lychkova A.E. Personification of nutritive treatment programs in the structure of palliative aid to patients of the oncological profile. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;11(3):38–41. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/499/0>.
22. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191):309–314. doi: 10.1126/science.123.3191.309.
23. Yang L., Venneti S., Nagrath D. Glutaminolysis: a hallmark of cancer metabolism. *Annu Rev Biomed Eng*. 2017;19:163–194. doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044546.
24. Swinnen J.V., Brusselmans K., Verhoeven G. Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(4):358–365. doi: 10.1097/01.mco.0000232894.28674.30.
25. Lee N., Spears M.E., Carlisle A.E., Kim D. Endogenous toxic metabolites and implications in cancer therapy. *Oncogene*. 2020;39(35):5709–5720. doi: 10.1038/s41388-020-01395-9.
26. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Lashina E.L., Kolyaskina M.M., Bezrukavnikova L.M., Bessonov V.V. et al. Experience of application of specialized food product of dietary therapeutic and dietary preventive nutrition in case of inflammatory diseases of gastrointestinal tract. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;4(4):107–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-107-113.
27. Fauman E.B., Rai B.K., Huang E.S. Structure-based druggability assessment – identifying suitable targets for small molecule therapeutics. *Curr Opin Chem Biol*. 2011;15(4):463–468. doi: 10.1016/j.cbpa.2011.05.020.
28. Xu D., Jalal S.I., Sledge G.W., Meroueh S.O. Small-molecule binding sites to explore protein-protein interactions in the cancer proteome. *Mol Biosyst*. 2016;12(10):3067–3087. doi: 10.1039/c6mb00231e.
29. Pilat T.L., Bezrukavnikova L.M., Kolyaskina M.M., Bessonov V.V., Anvarul N.A., Khanferyan R.A. Study of effectiveness of the detoxing impact of the complex detox nutrition program on functional parameters of the organism. *Therapy*. 2020;2(2):156–163. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2020.2.156-163.
30. Pilat T.L. (ed.). *Detox nutrition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 688 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421451.html>.
31. Daihes N.A., Pilat T.L., Vinogradov V.V., Reshulsky S.S., Fedorova E.B., Khanferyan R.A. Nutritiv detoxification support in ENT oncology. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2020;21(3):262–268. (In Russ.) doi: 10.31917/2103262.

Информация об авторе:

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова, президент компании «ЛЕОВИТ»; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; e-mail: tpilat@leovit.ru.

Information about the author:

Tatiana L. Pilat, Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Associate, Izmerov Research Institute of Occupational Health; President of LEOVIT; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia; e-mail: tpilat@leovit.ru

doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-118-122

Клинический случай / Clinical case

Рациональный подход к снижению дозы опиоидов при терапии костной боли. Клинический разбор

С.А. Розенград, ORCID: 0000-0002-5042-830X, e-mail: rozengard.s@mail.ru

А.А. Рязанкина[✉], ORCID: 0000-0001-7195-6307, e-mail: alla-rjazankina@mail.ru

Д.Х. Латипова, ORCID: 0000-0002-8906-0370, e-mail: dilat77@mail.ru

А.Ю. Малыгин, ORCID: 0000-0003-3619-0750, e-mail: arturmalygin197@gmail.com

Б.С. Каспаров, ORCID: 0000-0003-0341-3823, e-mail: dr.boriskasparov@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Резюме

На сегодняшний день упростились выписка наркотических препаратов, но стало очевидно, что монотерапия болевого синдрома наркотическими препаратами не всегда эффективна. Пациенты самостоятельно прибегают к замене опиоидов на НПВС, мотивируя этот выбор лучшей эффективностью даже при угрозе осложнений. В представленном случае у пациента сохранялся болевой синдром 2-й степени, связанный с поражением костной ткани, несмотря на максимальную суточную дозу трамадола, с осложнениями в виде тошноты. Необходимость изменить лечебную схему привела к успешной комбинации трамадола и декскетопрофена, причем доза каждого препарата была средней. Мы рассматриваем комбинацию наркотических препаратов и НПВС (декскетопрофена) как опиоид-сберегающую и полагаем, что эффект декскетопрофена при костных болях связан с его влиянием на нейропатический и центральный компонент болевого синдрома. Нами разобраны основные механизмы и варианты системной фармакотерапии болевого синдрома при костных метастазах. Известно, что некоторые НПВС обладают центральными эффектами. Например, анальгетический эффект кеторолака после травмы седалищного нерва объясняется его способностью угнетать синтез алгогенных пептидов в задних рогах спинного мозга и снижением активации астроцитов. Однако именно комбинация декскетопрофена и трамадола в мире признана наиболее эффективной.

Ключевые слова: хроническая боль, нейропатическая боль, опросники, костные метастазы, трамадол, декскетопрофен

Для цитирования: Розенград С.А., Рязанкина А.А., Латипова Д.Х., Малыгин А.Ю., Каспаров Б.С. Рациональный подход к снижению дозы опиоидов при терапии костной боли. Клинический разбор. *Медицинский совет*. 2020;(20):118–122. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-118-122.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A rational approach to opioid dose reduction in the treatment of bone pain. Clinical discussion

Sergey A. Rozengard, ORCID: 0000-0002-5042-830X, e-mail: rozengard.s@mail.ru

Alla A. Ryazankina[✉], ORCID: 0000-0001-7195-6307, e-mail: alla-rjazankina@mail.ru

Dilorom Kh. Latipova, ORCID: 0000-0002-8906-0370, e-mail: dilat77@mail.ru

Artur Yu. Malygin, ORCID: 0000-0003-3619-0750, e-mail: arturmalygin197@gmail.com

Boris S. Kasparov, ORCID: 0000-0003-0341-3823, e-mail: dr.boriskasparov@gmail.com

Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

Abstract

Narcotic drugs have become more available for use, but it is obvious that monotherapy of pain syndrome with narcotic drugs is not always effective. Patients sometimes change prescribed opiates to NSAIDs on their own, because it is more effective despite the high risk of complications. In this case patient has a grade 2 pain syndrome associated with bone metastases despite taking the maximum daily dose of tramadol complicated by nausea. Treatment was successfully changed with medium doses of tramadol and dextketoprofen. We consider the combination of narcotic drugs and NSAIDs as opiate-sparing and suggest that dextketoprofen is effective for treatment of pain associated with bone metastases because of the effect on neuropathic and central components of pain syndrome. We have analyzed the main mechanisms and options for systemic pharmacotherapy of pain syndrome in bone metastases. Some NSAIDs are known to have central analgesic effects. For example, the analgesic effect of ketorolac after an injury of sciatic nerve is explained by its ability to inhibit the synthesis of algogenic peptides in the posterior horns of the spinal cord and the decrease in astrocyte activation. However, it is the dextketoprofen/tramadol combination that is recognized as the most effective in the world.

Keywords: chronic pain, neuropathic pain, questionnaires, bone metastases, tramadol, dextketoprofen

For citation: Rozengard S.A., Ryazankina A.A., Latipova D.Kh., Malygin A.Yu., Kasparov B.S. A rational approach to opioid dose reduction in the treatment of bone pain. Clinical discussion. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):118–122. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-118-122.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль в костях широко распространена у онкологических больных. 60–80% пациентов с запущенным раком испытывают боль в костях разной степени выраженности, часто прибегая к наркотическим анальгетикам [1].

Интенсивность костной боли не коррелирует с типом опухоли, ее размером, количеством метастазов. Боль в костях усиливается при движении и может сопровождаться повышением температуры тела, обычно усиливается ночью. Продолжающийся рост опухоли в кости обычно приводит к появлению прорывной (эпизодической) боли. Это связано с тем, что клеточное окружение опухолевых клеток: нейтрофилы, лимфоциты, стромальные костные клетки, макрофаги составляющие до 85% массы опухолевой колонии, активно вырабатывают аллогенные интерлейкины и простагландины, а также факторы роста чувствительных нервов. Боль может быть спонтанной, т. е. возникать без очевидных триггеров, или случайной, вызванной движением и весом тела.

За последние два десятилетия улучшилось понимание механизмов, которые приводят к костной боли. Большое внимание обращено на нервную сеть, иннервирующую кость, которая играет важную роль в появлении центральной сенситизации. Изучена роль механорецепторов и кислоточувствительных ионных каналов в поддержании болевого механизма. Вовлечение нейрогенных механизмов вообще меняет клиническую картину боли, нейропатическая составляющая начинает определять болевые проявления. Боли «стреляющие», «пекущие», «ударяющие током», и парестезии, и гиперестезии становятся ведущими жалобами, интенсивность болевого синдрома быстро нарастает.

Механизм костной боли, таким образом, в целом воспалительный, но с выраженным нейропатическим компонентом, быстрым наступлением центральной сенситизации [2–5]. Последние два механизма успешно поддаются лечению не только опиоидами, но и некоторыми НПВС (декскетопрофен) [6–9].

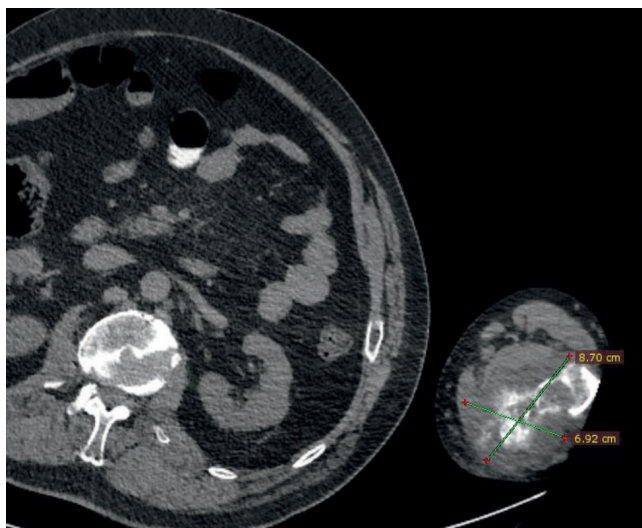
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На прием обратился пациент 50 лет с диагнозом «остеогенная саркома дистального метаэпифиза левой плечевой кости cT2N0M0 G3 St IIB». Стабилизация после 4 циклов неоадьювантной химиотерапии по схеме «доксорубин + цисплатин» с 02.2020 г.

Из анамнеза известно, что с весны 2019 г. появились боли в области левого локтевого сустава, по поводу чего лечился амбулаторно. Проводились физиотерапевтические процедуры: лазер, электрофорез, магнитотерапия без особого эффекта. В ноябре 2019 г. выполнена рентгенограмма левой плечевой кости, выявлена деструкция в метаэпифизе левой плечевой кости размерами 47 x 35 x 30 мм. По данным КТ левой плечевой кости без контрастирования от ноября 2019 г. – остеомиелит? Гигантоклеточная опухоль? На предмет чего направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова на консультацию, где был дообследован.

По данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости с контрастированием от 12.2019 г. – картина остеогенной саркомы левой плечевой кости (рис.). Множественные очаги в легких, подозрительных в отношении метастазов. МРТ головного мозга, малого таза от 01.2020 г. Прямых МР-признаков специфического поражения вещества головного мозга не отмечено. 25.12.2019 г. выполнена трепанбиопсия образования левой плечевой кости. Гистологическое заключение: остеогенная саркома обычного типа. Ki67: 30%. Дополнительно проведена остеосцинтиграфия от 01.2020 г. – скintiграфическая картина очаговой патологической гиперфиксации РФП в проекции дистальной трети левой плечевой кости – может соответствовать остеогенной саркоме. Далее, решением мультидисциплинарной команды по саркомам первым этапом запланировано: проведение химиотерапевтического лечения в рамках комбинированного лечения сарком опорно-двигательного аппарата.

- **Рисунок.** Дистальный метаэпифиз левой плечевой кости. Литическое образование с наличием периостальной реакции и мягкотканым компонентом размером не менее 87 x 69 мм
- **Figure.** The left distal humerus metaepiphysis. Lytic lesion with the presence of a periosteal reaction and a soft tissue component measuring not less than 87 x 69 mm



Проведено 4 цикла неоадьювантной химиотерапии по схеме «доксорубин + цисплатин». По данным контрольного обследования – КТ органов грудной, брюшной полости от 07.2020 г. – выявлена стабилизация процесса. В связи с чем запланировано хирургическое лечение.

Однако у пациента на протяжении лечения сохраняется болевой синдром 2-й степени в виде жгучей, стреляющей, грызущей боли в области левого локтевого сустава на фоне обезболивающей терапии трамадолом по 100 мг x 4 раза в сутки. Оценка по вербально-цифровой шкале 4–5 балла, оценка по вербально-рейтинговой шкале – средняя, по визуально-рейтинговой шкале – 40 баллов, по DN4 – 5 баллов. Терапия трамадолом также сопровождается плохо переносимой тошнотой 2-й степени. Эффективность трамадола следует признавать недоста-

точной, если его разовая доза 100 мг действует менее 4–6 ч и при недостаточной эффективности трамадола следует переходить на обезболивание более сильными опиоидными анальгетиками.

Следовало бы добавить кортикостероиды, которые являются одними из наиболее часто используемых адъювантных анальгетиков для лечения боли в костях и невропатической боли, вызванной инфильтрацией или сдавлением нервных структур. Кортикостероиды обладают противовоспалительным и противоотечным действием. Кортикостероиды также могут косвенно влиять на активацию ноцицепторов, снижая уровень простаноидов и провоспалительных цитокинов [10–12]. Также возможна комбинация кортикостероидов с противосудорожными препаратами, которые широко используются при нейропатических болевых синдромах. Они снижают центральную сенсibilизацию, но положительный эффект отмечают лишь 30–50% пациентов с костными болями [13–18].

Однако мы решили предложить комбинацию трамадола 400 мг/сут с декскетпрофеном по 25 мг 3 раза в день [19, 20]. За ближайшие 72 ч болевой синдром был значительно редуцирован и оценка по вербально-цифровой шкале достигла 2 баллов, по вербально-рейтинговой шкале – слабая боль, по визуально-рейтинговой шкале – 10 баллов, по DN4 – 2 балла. Пациент самостоятельно снизил дозу трамадола до 50 мг 2 раза в сутки и декскетпрофена до 25 мг 2 раза в сутки, при этом балльная оценка боли не выросла.

В процессе дообследования к предстоящему хирургическому лечению пациент принимал указанную обезболивающую терапию. По данным клинического и биохимического анализов крови отклонений не выявлено. Через неделю пациент обратился на повторную консультацию. Отмечен дальнейший регресс болевого синдрома и тошноты, обезболивание адекватное. Пациент в удовлетворительном состоянии, готовится к оперативному этапу лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный пример наглядно показывает, что механизм боли, испытываемой пациентами в результате опухолевого поражения кости, сложен. Он включает в себя различные взаимодействия между опухолевыми клетками, костным матриксом, активированными воспалительными клетками и нейронами, иннервирующими кость. Интересно, что частота и тяжесть боли в костях не всегда пропорциональны количеству и размеру костных поражений. Примерно 25% пациентов с такими опухолями не чувствуют боли.

Надкостница имеет чрезвычайно плотную сенсорную и симпатическую иннервацию. Костный мозг и минерализованная часть кости также иннервируются сенсорным и симпатическим нервами. Например, в надкостнице бедра > 90% нервных волокон присутствуют в камбии, менее 10% – в волокнистом слое. В надкостнице нервные волокна расположены в виде сеточки, которая предназначена для роли нейронной сети, обнаруживающей

механическое повреждение или деформацию подлежащего коркового слоя. Симпатические нервные волокна надкостницы имеют извитую морфологию и тесно связаны с кровеносными сосудами. В костном мозге сенсорные нервные волокна имеют линейный вид, тогда как симпатические нервные волокна снова имеют извитую форму, плотно обвивая кровеносные сосуды. Опухолевое поражение вызывает реорганизацию в работе как сенсорных, так и симпатических нервных волокон [21–26]:

- Активация механо- и хемочувствительных ноцицепторов в кости вызывается механической деформацией. Механочувствительные нервные волокна в кости будут активироваться всякий раз, когда ослабленная кость перемещается или нагружается.

- Нервные волокна легко активируются при pH 3–4, создаваемом остеокластами при резорбции кости.

- Сенсibilизация ноцицепторов костей (т. е. сети нейронов, которые обнаруживают раздражители в кости). Нейроны секретируют нервный ростовой фактор, усиливающий ответ рецепторов даже на небольшое повреждение, вызванное остеокластами, а также простагландинами и брадикинином, выделяемыми из поврежденных тканей.

- Разрастание эктопической нервной ткани. Фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста эпидермиса высвобождается стромальными и воспалительными клетками и может вызвать разрастание нервов, что приводит к избыточной иннервации костного мозга, минерализованной кости и надкостницы.

- Центральная сенсibilизация – изменения, происходящие в спинном и головном мозге, которые усиливают восприятие и тяжесть боли. Повреждение скелета гораздо чаще вызывает центральную сенсibilизацию по сравнению с травмой кожи или мышц. Опухолевые клетки, стромальные клетки и воспалительные клетки продуцируют и высвобождают эндотелин, брадикинин, протеазы, интерлейкин 6, ионы водорода, колониестимулирующие факторы, фактор роста нервов, простагландин, серотонин и фактор некроза опухоли, которые могут сенсibilизировать или активировать иннервирующие кость сенсорные нервные окончания

- Матриксные металлопротеиназы, продуцируемые опухолевыми клетками, побуждают активированные фибробласты секретировать фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и хемокины (например, CXCL12 и CCL2), которые приводят к привлечению лейкоцитов и эндотелиальных клеток в микроокружение опухоли.

Таким образом, костная боль имеет смешанный механизм – воспалительный (воспалительное микроокружение), нейропатический (развитая нервная сеть) и НПВС являются группой выбора при терапии такой боли. Они способны [27–31]:

- уменьшать активность металлопротеиназ,
- снижать синтез оксида азота, который является внеклеточным посредником в передаче болевого сигнала на спинальном и супраспинальном уровне и участвует в поддержании гипералгезии,
- увеличивать содержание эндоканнабиноидов в воспаленных тканях,

■ снижать концентрацию простаноидов в ЦНС (на спинальном и супраспинальном уровнях), что стимулирует норадренергическую антиноцицептивную активность.

Применение НПВС приводит, кроме собственно противовоспалительного эффекта, к снижению сенситизации центральных и периферических ноцицепторов, т. е. они выступают как синергисты опиоидов. Повышение анальгетической активности опиатов наблюдалось при сочетании с некоторыми НПВС. Снижение уровня боли на 50% по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) отмечено при комбинации НПВС с опиоидными анальгетиками [32–34].

Было показано, что многие НПВС обеспечивают эффективное послеоперационное обезболивание в ортопедической хирургии и неврологии. В проспективном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании у пациентов в клинике нейрохирургии изучалась эффективность применения декскетопрофена в сравнении с внутривенным введением парацетамола по интенсивности послеоперационной боли и динамики потребления опиатов для обезболивания. Исследование показало снижение интенсивности боли в течение 24 ч после дискэктомии в группе, получавшей декскетопрофен.

Результаты исследования 2002 г. показали статистически значимый опиоид-сберегающий эффект декскетопрофена по сравнению с плацебо при больших ортопедических операциях. Результаты исследования подтвердили также, что комбинация «декскетопрофен + трамадол» в пероральной дозе способна обеспечить обезболивающее действие больше, чем каждым компонентом в виде монотерапии [32, 33].

Декскетопрофен, кетопрофен, (RS) 2-(3-бензоилфенил) пропионовая кислота используется как болеутоляющее и противовоспалительное средство и является одним из самых сильных ингибиторов *in vitro* синтеза простагландинов. Обезболивающее действие обусловлено S (+) энантиомером (декскетопрофеном), в то время как R (-)-энантиомер лишен анальгетической активности. Декскетопрофен представляет собой S (+)-энантиомер рацемической составной кетопрофена. В доклинических исследованиях было показано, что декскетопрофен является более сильным анальгетиком, чем исходное соединение, это было подтверждено в модели острой боли у человека.

Модулирующий эффект, вероятно, связан со способностью декскетопрофена проникать через гематоэнцефалический барьер, при том что очевидной периферической мишени часто не было, поскольку воспаления нет. Эти данные указывают на вероятную связь между эндогенной опиоидной системой и циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Несмотря на известный факт, что НПВС не влияют на способность центральной нервной системы (ЦНС) к суммации подпороговых раздражений, идет поиск их центрального противоболевого действия. Сейчас изучено подобное действие у кетопрофена. Он способен быстро проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) благодаря исключительной жирорастворимости, оказывать центральное воздействие на уровне задних столбов спинного мозга путем ингибирования деполяризации их нейронов, селективно блокировать рецепторы NMDA путем подавления деполяризации ионных каналов, оказывая, таким образом, прямое и быстрое действие на трансмиссию боли. Для кетопрофена описан механизм стимулирования активности печеночного фермента триптофан-2,3-диоксигеназы, что непосредственным образом отражается на образовании кинуреновой кислоты – антагониста NMDA-рецепторов ЦНС, что способствует уменьшению выработки субстанции P с выраженным анальгетическим эффектом [33, 34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможности анальгетической терапии при поражении костей могут быть расширены за счет более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе развития болевого синдрома. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость включения НПВС с центральными эффектами в схему лечения костных болей с нейропатическим компонентом, что позволяет не только улучшить качество жизни пациента, но и снизить дозы потребляемых опиоидных препаратов.



Поступила / Received 04.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2020

Принята в печать / Accepted 27.10.2020

Список литературы / References

- Moore R.A., Derry S., McQuay H.J., Wiffen P.J. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub2.
- Averill S., Delcroix J.D., Tomlinson D.R., Fernyhough P., Priestley J.V. Nerve growth factor modulates the activation status and fast axonal transport of ERK 1/2 in adult nociceptive neurones. *Mol Cell Neurosci.* 2001;18(2):183–196. doi: 10.1006/mcne.2001.1015.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):131–139. doi: 10.2215/CJN.04151206.
- Cleary J.F. The pharmacologic management of cancer pain. *J Palliat Med.* 2007;10(6):1369–1394. doi: 10.1089/jpm.2007.9842.
- Gordon-Williams R.M., Dickenson A.H. Central neuronal mechanisms in cancer-induced bone pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2007;1(1):6–10. doi: 10.1097/SPC.0b013e328133f5e9.
- Derry S., Karlin S.M., Moore R.A. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2):CD010107. doi: 10.1002/14651858.CD010107.pub3.
- Derry S., Derry C.J., Moore R.A. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD010289. doi: 10.1002/14651858.CD010289.pub2.
- Moore R.A., Derry C.J., Derry S., Straube S., McQuay H.J. A conservative method of testing whether combination analgesics produce additive or synergistic effects using evidence from acute pain and migraine. *Eur J Pain.* 2012;16(4):585–591. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.08.009.
- 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.
- WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537492/>
- Mensah-Nyagan A.G., Meyer L., Schaeffer V., Kibaly C., Patte-Mensah C. Evidence for a key role of steroids in the modulation of pain. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(5):169–177. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.06.004.

12. Haywood A., Good P., Khan S., Leupp A., Jenkins-Marsh S., Rickett K., Hardy J.R. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD010756. doi: 10.1002/14651858.CD010756.pub2.
13. Finerup N.B., Atta N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
14. Donovan-Rodriguez T., Dickenson A.H., Urch C.E. Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain. *Anesthesiology.* 2005;102(1):132–140. doi: 10.1097/00000542-200501000-00022.
15. Caraceni A., Zecca E., Martini C., Pigni A., Bracchi P. Gabapentin for breakthrough pain due to bone metastases. *Palliat Med.* 2008;22(4):392–393. doi: 10.1177/0269216308089304.
16. Sjölund K.F., Yang R., Lee K.H., Resnick M. Randomized study of pregabalin in patients with cancer-induced bone pain. *Pain Ther.* 2013;2(1):37–48. doi: 10.1007/s40122-013-0009-8.
17. Fallon M., Hoskin P., Colvin L.A., Fleetwood-Walker S.M., Adamson D., Byrne A. et al. Randomized Double-Blind Trial of Pregabalin Versus Placebo in Conjunction with Palliative Radiotherapy for Cancer-Induced Bone Pain. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):550–556. doi: 10.1200/JCO.2015.63.8221.
18. Kerba M., Wu J.S., Duan Q., Hagen N.A., Bennett M.I. Neuropathic pain features in patients with bone metastases referred for palliative radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4892–4897. doi: 10.1200/JCO.2010.28.6559.
19. Hanna M.H., Elliott K.M., Stuart-Taylor M.E., Roberts D.R., Buggy D., Arthurs G.J. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dextketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55(2):126–133. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01727.x.
20. McQuay H.J., Moore R.A., Berta A., Gainutdinovs O., Fülesdi B., Porvaneckas N. et al. Randomized clinical trial of dextketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2016;116(2):269–276. doi: 10.1093/bja/aev457.
21. Yoneda T., Hiasa M., Nagata Y., Okui T., White F.A. Acidic microenvironment and bone pain in cancer-colonized bone. *Bonekey Rep.* 2015;4:690. doi: 10.1038/bonekey.2015.58.
22. Figura N., Smith J., Yu H.M. Mechanisms of, and Adjuvants for, Bone Pain. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(3):447–458. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.006.
23. Mantyh P. Bone cancer pain: Causes, consequences, and therapeutic opportunities. *Pain.* 2013;154(S1):54–62. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.044.
24. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Casuccio A. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. *J Pain Symptom Manag.* 2004;28(5):505–510. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.024.
25. Delaney A., Fleetwood-Walker S.M., Colvin L.A., Fallon M. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):87–94. doi: 10.1093/bja/aen100.
26. Middlemiss T., Laird B.J.A., Fallon M.T. Mechanisms of cancer-induced bone pain. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(6):387–392. doi: 10.1016/j.clon.2011.03.003.
27. Na Y.R., Yoon Y.N., Son D.I., Seok S.H. Cyclooxygenase-2 Inhibition Blocks M2 Macrophage Differentiation and Suppresses Metastasis in Murine Breast Cancer Model. *PLoS One.* 2013;8(5):e63451. doi: 10.1371/journal.pone.0063451.
28. Yoshitake R., Saeki K., Watanabe M., Nakaoka N., Ong S.M., Hanafusa M. et al. Molecular investigation of the direct anti-tumour effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a panel of canine cancer cell lines. *Vet J.* 2017;221:38–47. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.02.001.
29. Su B., O'Connor J.P. NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis. *J Appl Physiol (1985).* 2013;115(6):892–899. doi: 10.1152/jap-physiol.00053.2013.
30. Bissinger O., Kreutzer K., Götz C., Hapfelmeier A., Pautke C., Vogt S. et al. A biomechanical, micro-computertomographic and histological analysis of the influence of diclofenac and prednisolone on fracture healing in vivo. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):383. doi: 10.1186/s12891-016-1241-2.
31. Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Квашнин А.В., Рогачев М.В., Глушенко В.А., Веденин Я.О. и др. *Механизмы действия нестероидных противовоспалительных средств, их основные эффекты, показания к применению в онкологии.* СПб.: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2017. 60 с. Ryzankina A.A., Rozengard S.A., Kvashnin A.V., Rogachev M.V., Glushchenko V.A., Vedenin Ya.O. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms of action, primary effects, recommended indications in oncology.* St Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 2017. 60 p. (In Russ.)
32. Lohsiriwat V. Opioid-sparing effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on surgical outcomes after open colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery protocol. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(7):543–549. doi: 10.4251/wjgo.v8.i7.543.
33. Tunali Y., Akçil E.F., Dilmen O.K., Tutuncu A.C., Koksak G.M., Akbas S. et al. Efficacy of intravenous paracetamol and dextketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2013;25(2):143–147. doi: 10.1097/ANA.0b013e31827464af.
34. Gaitán G., Herrero J.F. Subeffective doses of dextketoprofen trometamol enhance the potency and duration of fentanyl antinociception. *Br J Pharmacol.* 2002;135(2):393–398. doi: 10.1038/sj.bjp.0704491.

Информация об авторах:

Розенгард Сергей Аркадьевич, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: rozengard.s@mail.ru

Рязанкина Алла Алексеевна, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: alla-rjazankina@mail.ru

Латинова Дилором Хамидовна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: dilat77@mail.ru

Малыгин Артур Юрьевич, ординатор отделения химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: arturmalygin197@gmail.com

Каспаров Борис Сергеевич, к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по амбулаторной помощи, заведующий клинико-диагностическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: dr.boriskasparov@gmail.com

Information about the authors:

Sergey A. Rozengard, Cand. of Sci. (Med.), Head of Anaesthesiology and Reanimation Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: rozengard.s@mail.ru

Alla A. Ryzankina, Anesthesiologist-Reanimatologist, Anaesthesiology and Reanimation Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: alla-rjazankina@mail.ru

Dilorom Kh. Latipova, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: dilat77@mail.ru

Artur Yu. Malygin, Resident Medical Practitioner, Chemotherapy Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: arturmalygin197@gmail.com

Boris S. Kasparov, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Deputy Chief Medical Officer for Outpatient Care, Head of Clinical Diagnostic Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; e-mail: dr.boriskasparov@gmail.com

Метаанализ исследований по сравнению эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF

М.Ю. Федянин^{1,2,3,✉}, e-mail: fedianinmu@mail.ru, Е.М. Полянская¹, Х.Х.-М. Эльснукеева¹, А.А. Трякин^{1,4,5}, И.А. Покатаев^{1,6}, А.А. Буланов¹, С.А. Тюляндин¹

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

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3

³ Городская клиническая больница №40; 129301, Россия, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8

⁴ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

⁵ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 4

⁶ Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, Бауманская ул., д. 17/1

Резюме

Введение. В соответствии с современными рекомендациями комбинация FOLFOXIRI с бевацизумабом является предпочтительной в первой линии терапии больных с метастатическим раком толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*. Однако данные рекомендации исходят из поданализа одного рандомизированного исследования (TRIBE), которое включало 28 пациентов. Целью нашего исследования явилось сравнение эффективности режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX, FOLFIRI) с бевацизумабом в первой линии терапии метастатического рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*.

Материалы и методы. Проведен поиск статей и тезисов в базах данных PubMed, ASCO и ESMO, опубликованных до мая 2020 г. и содержащих информацию о результатах проспективных рандомизированных исследований по сравнению режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX или FOLFIRI) с таргетной терапией, в которых указана эффективность в зависимости от наличия мутаций в гене *BRAF*. Первичным критерием эффективности явилось отношение рисков прогрессирования или смерти (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Проведен метаанализ с помощью программы Review Manager версии 5.3.

Результаты. Критериям отбора (CHARTA, STEAM, TRIBE, TRIBE2, VISNU, METHEP2) соответствовали 6 исследований, которые включили данные 158 пациентов с мутацией *BRAF* (82 (52%) больным проводился режим FOLFOXIRI и 76 (48%) – режимы FOLFOX или FOLFIRI). По результатам метаанализа не выявлено различий между режимами в отношении улучшения выживаемости без прогрессирования (ОР 0,89, 95% ДИ 0,64–1,23; $p = 0,48$; $I^2 = 0\%$, p для гетерогенности 0,63; пять исследований), общей выживаемости (ОР 0,9, 95% ДИ 0,37–2,19; $I^2 = 71\%$, p для гетерогенности 0,06; $p = 0,48$; два исследования) или достижения объективного эффекта (ОШ 2,07, 95% ДИ 0,61–7,06; $p = 0,24$; $I^2 = 27\%$, p для гетерогенности 0,26; три исследования).

Выводы. Комбинация FOLFOXIRI с таргетным препаратом не имеет преимуществ по сравнению с FOLFOX или FOLFIRI с таргетным препаратом при метастатическом раке толстой кишки и мутацией в гене *BRAF*. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований в данной популяции больных для определения оптимального режима лечения первой линии.

Ключевые слова: рак толстой кишки, mBRAF, FOLFOXIRI, бевацизумаб, метаанализ

Для цитирования: Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Эльснукеева Х.Х.-М., Трякин А.А., Покатаев И.А., Буланов А.А., Тюляндин С.А. Метаанализ исследований по сравнению эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*. *Медицинский совет*. 2020;(20):125–132. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-125-132.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

FOLFOXIRI versus FOLFOX or FOLFIRI with targeted therapy in patients with mutant BRAF metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis

Mikhail Yu. Fedyanin^{1,2,3,✉}, e-mail: fedianinmu@mail.ru, Elizaveta M. Polyanskaya¹, Heda H.-M. Elsnukaeva¹, Alexey A. Tryakin^{1,4,5}, Ilya A. Pokataev^{1,6}, Anatoly A. Bulanov¹, Sergei A. Tjulandin¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia; 6, Bldg. 3, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ City Clinical Hospital No. 40; 8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 129301, Russia

⁴ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

⁵ Bashkir State Medical University; 47, Zaki Validi St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

⁶ City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

Abstract

Introduction. Based on the subgroup analysis of the TRIBE study FOLFOXIRI with bevacizumab is the recommended option for patients (pts) with mBRAF metastatic colorectal cancer (mCRC) in the 1st line. However, subgroup analysis of other studies showed conflicting results. Therefore, we performed systemic review and meta-analysis to compare efficacy FOLFOXIRI and doublets with targeted therapy in pts with mBRAF mCRC in terms of progression free survival (PFS), objective response rate (ORR) and overall survival (OS).

Methods. We performed a search of all prospective randomized studies in PubMed, ASCO and ESMO congresses for all years before May, 2020, compared FOLFOXIRI plus bevacizumab or anti-EGFR antibodies and FOLFOX or FOLFIRI with targeted agents at the 1st line with information of the BRAF status. Primary outcome was hazard ratio (HR) for PFS and 95% confidence interval (CI); secondary – HR for OS and odds ratio (OR) for ORR. Fixed effects were used for analysis. Meta-analysis was conducted by Review Manager Ver. 5.3.

Results. We identified 6 trials (CHARTA, STEAM, TRIBE, TRIBE2, VISNU, METHEP2), which included 158 pts with mBRAF (FOLFOXIRI – 82 (52%) and doublets – 76 (48%). According to results of the meta-analysis there was a tendency for higher ORR in pts with FOLFOXIRI (OR 2.07, 95% CI 0.61–7.06; $p = 0.24$; $I^2 = 27\%$, p for heterogeneity 0.26; 3 trials). However we didn't find any significant improvement in PFS (HR 0.89, 95% CI 0.64–1.23; $p = 0.48$; $I^2 = 0\%$, p for heterogeneity 0.63; 5 trials) or OS (HR 0.9, 95% CI 0.37–1.19; $p = 0.048$; $I^2 = 71\%$, p for heterogeneity 0.06; 2 trials) in the group of triplet.

Conclusions. FOLFOXIRI with targeted therapy did not show significant improvement in the PFS and OS in pts with mBRAF compared with FOLFOX or FOLFIRI with targeted antibodies. A prospective randomized trial is needed to determine the optimal chemotherapy regimen at the 1st line for pts with mBRAF mCRC.

Keywords: colorectal cancer, mBRAF, FOLFOXIRI, bevacizumab, meta-analysis

For citation: Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Elsnukaeva H.H.M., Tryakin A.A., Pokataev I.A., Bulanov A.A., Tjulandin S.A. FOLFOXIRI versus FOLFOX or FOLFIRI with targeted therapy in patients with mutant BRAF metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):125–132. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-125-132.

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

ВВЕДЕНИЕ

Частота мутации в гене *BRAF*, а именно V600 как наиболее патогенной, при раке толстой кишки, по данным различных исследований, колеблется от 1 до 14,5%, несколько реже она встречается в странах Азиатского региона – 4,4–7% [1–4]. Выделение данной субпопуляции больных при метастатическом раке толстой кишки обусловлено в первую очередь агрессивным течением болезни [5] и неблагоприятным прогнозом: медиана продолжительности жизни с момента начала первой линии терапии составляет в академических центрах 11,7 мес. [6], а по данным популяционного исследования США и Канады – всего 6 мес. [4, 7]. С другой стороны, клиническая значимость данной альтерации при раке толстой кишки обусловлена первичной резистентностью к применению антиEGFR-антител, что значимо ограничивает опции лечения данной субпопуляции пациентов [5, 8, 9].

Такая непродолжительная выживаемость пациентов на стандартной терапии определила необходимость поиска эффективных режимов химиотерапии первой линии, в частности FOLFOXIRI с бевацизумабом. Ее применение у 25 пациентов с мутацией в гене *BRAF* в рамках нерандомизированного исследования II фазы позволило достичь медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в 11,8 мес., а общей выживаемости (ОВ) – в 24,1 мес. При этом частота объективных эффектов (ОЭ) составила 72% [10]. В проспективном рандомизированном исследовании III фазы TRIBE, в котором сравнивались режимы FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFIRI с бевацизумабом в первой линии лечения, участвовало 28 пациентов с мутацией в гене *BRAF*. Применение 5-компонентного режима (FOLFOXIRI + бевацизумаб) было ассоциировано с более высокими показателями медианы ОВ в сравне-

нии с режимом «FOLFIRI + бевацизумаб» (19,1 против 10,8 мес., ОР 0,55; 95% ДИ 0,24–1,23) [11]. Тем не менее данный режим сопровождался высокой частотой осложнений III–IV степени, что ограничивает возможность его применения и позволяет назначать лишь пациентам с хорошим соматическим статусом.

Именно результаты этих двух работ с небольшим числом пациентов, учитывая невысокую частоту встречаемости данного генетического нарушения в опухоли, определили включение режима FOLFOXIRI с бевацизумабом в качестве первой линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки с мутацией в гене *BRAF* в рекомендации по лечению многих стран [12, 13]. Однако последующие аналогичные поданализы не всегда подтверждали находки исследования TRIBE [14, 15]. В связи с этим целью настоящей работы явилось проведение метаанализа исследований по сравнению эффективности режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX, FOLFIRI) с таргетной терапией в первой линии лечения метастатического рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск статей и тезисов в базе данных PubMed по различным комбинациям слов: “colon cancer”, “colorectal cancer”, “rectal cancer”, “CRC”, “mCRC” или “colon neoplasms” [MeSH terms], “rectal neoplasms” [MeSH terms], “colorectal neoplasms” [MeSH terms] и “braf”, “mutations” и “FOLFOXIRI”. Проведен поиск всех статей, опубликованных до мая 2020 г. Компьютерный поиск был дополнен изучением списков литературы, включавших обзорные статьи и оригинальные работы, а также тезисы, представленные на конференциях ASCO и ESMO.

Критерии включения:

- Рандомизированные проспективные исследования по сравнению режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX или FOLFIRI) с таргетной терапией в первой линии лечения метастатического рака толстой кишки;
- в работах должна быть указана эффективность в зависимости от наличия мутаций в гене *BRAF*.

Критерии исключения:

- Не включались в анализ работы, где сравнивались режимы FOLFOXIRI и двойные комбинации без таргетной терапии;
- не включались в анализ работы, где сравнивались режимы FOLFOXIRI и FOLFOXIRI с таргетной терапией.

Первичным критерием эффективности явилось отношение рисков прогрессирования или смерти (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Вторичными критериями эффективности являлись ОБ в виде отношения рисков смерти с 95% ДИ, а также отношение шансов (ОШ) достижения объективного эффекта с 95% ДИ.

Диаграмма отбора исследований для анализа сравнения режима FOLFOXIRI и двойных комбинаций (FOLFOX или FOLFIRI) с таргетной терапией, в которых указана эффективность в зависимости от наличия мутаций в гене *BRAF*, представлена на *рис. 1*.

- **Рисунок 1.** Диаграмма отбора исследований для метаанализа
- **Figure 1.** Diagram for selecting studies for meta-analysis



Статистический анализ

Различия в ВБП и ОБ представляли в виде отношения рисков смерти сравниваемых групп и 95% ДИ к данному показателю. Стандартную ошибку вычисляли из 95% ДИ. Статистический анализ включал в себя тест χ^2 для подтверждения однородности результатов включенных в анализ исследований. В отсутствие статистически значимой гетерогенности результатов исследований ($p > 0,1$)

метод generic inverse variance с фиксированным эффектом применяли для оценки отношения рисков прогрессирования и смерти и построения 95% ДИ. При гетерогенности результатов исследований применялась модель случайных эффектов. С целью исключения систематической ошибки, связанной с публикацией, был построен воронкообразный график (со значениями стандартной ошибки ($\log OP$) по оси ординат и отношением рисков (ОР)).

Метаанализ проводился с использованием программы Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В метаанализ работ, в которых проводилось сравнение режимов FOLFOXIRI или двойных комбинаций с таргетной терапией у пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене *BRAF*, вошли 6 работ: в 5 исследованиях доложены данные по ВБП, в 3 – данные по частоте объективных эффектов, в 2 – данные по ОБ. Исключены из анализа работы по сравнению режима FOLFOXIRI с антиEGFR-антителами и FOLFOXIRI (FOLFIRI и FOCULUM) (*рис. 1, табл.*). Всего в совокупный анализ включены данные 157 пациентов, из них 82 (52%) проводился режим FOLFOXIRI с таргетной терапией и 75 (48%) – режимы FOLFOX или FOLFIRI с таргетной терапией.

Характеристика исследований представлена в *таблице*.

Обзор исследований

В исследовании TRIBE проводилось сравнение эффективности режима FOLFOXIRI с бевацизумабом и комбинации FOLFIRI с бевацизумабом в первой линии у 508 больных метастатическим раком толстой кишки. При медиане наблюдения 48,1 мес. применение многокомпонентного режима определило достижение медианы ОБ в 29,8 мес. против 25,8 мес. в группе FOLFIRI с бевацизумабом (ОР 0,8, 96% ДИ 0,65–0,98, $p = 0,03$), медианы ВБП 12,3 против 9,7 мес. (ОР 0,77, 95% ДИ 0,65–0,93, $p = 0,006$) и частоты ОЭ (65% против 54%, ОШ 1,59, 95% ДИ 1,1–2,28, $p = 0,013$). При этом ОБ в группе *mBRAF* (у всех пациентов была мутация в 600-м кодоне гена) составила 13,8 мес. против 37,7 мес. в группе *wtRAS/wtBRAF* и 25,6 мес. в группе *mRAS* (ОР 2,79, 95% ДИ 1,75–4,46, $p < 0,0001$). В то же время среди пациентов с мутацией в гене *BRAF* применение режима FOLFOXIRI с бевацизумабом у 16 больных незначимо увеличило медиану ОБ в сравнении с 12 больными, которым проводилась терапия по схеме FOLFIRI с бевацизумабом (19 мес. против 10,7 мес., ОР 0,54, 95% ДИ 0,24–1,2; $p = 0,13$), а также медиану ВБП (7,5 против 5,5 мес.; ОР 0,57, 95% ДИ 0,27–1,23) и частоту ОЭ (56% против 42%, ОШ 1,82, 95% ДИ 0,38–8,78) [11].

В исследовании STEAM 280 пациентов с метастатическим раком толстой кишки были рандомизированы на группы: с применением комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом, с альтернирующим назначением комбинаций FOLFIRI/FOLFOX с бевацизумабом и контрольную группу с FOLFOX с бевацизумабом. Назначение режима FOLFOXIRI

● **Таблица.** Характеристика исследований, вошедших в метаанализ

● **Table.** Characteristics of studies included in the meta-analysis

Исследование	Дизайн исследования	Число больных с mBRAF, которым проводилась терапия FOLFOXIRI	Число больных с tBRAF, которым проводилась терапия FOLFOX/FOLFIRI	ВБП (ОР, 95% ДИ)	ОВ (ОР, 95% ДИ)	ОЭ (ОШ 95% ДИ)
TRIBE [11]	Проспективное, рандомизированное III фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFIRI + бев.)	16	12	0,57 (0,27–1,22)	0,54 (0,24–1,21)	1,82 (0,38–8,72)
STEAM [14]	Проспективное, рандомизированное II фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFOX + бев.)	4	4	0,8 (0,21–3,09)	-	0,82 (0,08–8,96)
TRIBE2 [15]	Проспективное, рандомизированное III фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFOX + бев.)	33	33	1,13 (0,71–1,79)	1,35 (0,79–2,3)	-
CHARTA [16]	Проспективное, рандомизированное II фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFOX + бев.)	8	5	0,72 (0,25–2,07)	-	-
VISNU [17]	Проспективное, рандомизированное III фазы (FOLFOXIRI + бев. против FOLFIRI + бев.)	16	17	0,83 (0,37–1,86)	-	-
METHEP2 [18]	Проспективное, рандомизированное II фазы (FOLFOXIRI + бев./цет. против FOLFIRI/FOLFOX + бев./цет.)	5	4	-	-	26,84 (0,85–845,17)

ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, бев. – бевацизумаб, цет. – цетуксимаб.

с бевацизумабом значительно улучшило медиану ВБП (с 9,5 до 11,7 мес., ОР 0,7; 90% ДИ 0,5–0,9, $p < 0,01$), но не ОВ (с 31 до 34 мес., ОР 0,8, 95% ДИ 0,5–1,2, $p = 0,2$) в сравнении с режимом FOLFOX с бевацизумабом. Также незначимо увеличилась частота ОЭ (с 62,1 до 72%, ОШ 1,6, 95% ДИ 1,0–2,7, $p = 0,132$) и частота метастазэктомий (с 8,4 до 17,2%). В исследовании всего у 8 пациентов выявлена мутация в гене *BRAF*. Наличие мутации было значимо ассоциировано с ухудшением ОВ в сравнении с диким типом гена *BRAF* (ОР 2,0, 95% ДИ 1,4–2,7). При этом значимых различий при применении классического режима FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFOX с бевацизумабом получено не было ни в отношении ВБП (ОР 0,8, 95% ДИ 0,21–3,09), ни в отношении ОВ (ОР 0,82, 95% ДИ 0,08–8,96). Данных по частоте ОЭ в этой субпопуляции пациентов не представлено [14].

В исследовании TRIBE2 проводилось сравнение эффективности режима FOLFOXIRI с бевацизумабом в первой и во второй линиях лечения и последовательного назначения FOLFOX с бевацизумабом в первой линии и комбинации FOLFIRI с бевацизумабом во второй линии у 679 больных метастатическим раком толстой кишки. Отмечено значимое увеличение ВБП в первой линии (12 против 9,8 мес., ОР 0,74, 95% ДИ 0,63–0,88, $p < 0,001$) и ОВ (27,6 против 22 мес., ОР 0,81, 95% ДИ 0,67–0,98, $p = 0,033$) при применении интенсифицированного режима. Среди пациентов с мутацией в гене *BRAF* ($n = 66$) не отмечено улучшения ВБП в первой линии и ОВ при применении режима FOLFOXIRI с бевацизумабом в сравнении с комбинацией FOLFOX с бевацизумабом (ОР 1,02, 95% ДИ 0,61–1,71, $p > 0,05$ и ОР 1,35, 95% ДИ 0,79–2,3, $p > 0,05$ соответственно). Данных по частоте ОЭ в этой субпопуляции пациентов не представлено [15].

В исследовании CHARTA 250 пациентов с метастатическим раком толстой кишки были рандомизированы между применением комбинации FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFOX с бевацизумабом. ВБП, ОВ и частота

объективных эффектов не различались между пятикомпонентным режимом химиотерапии и тройной комбинацией: 12 против 10,3 мес. (ОР 95% ДИ, $p = 0,17$), 28 против 24 мес. (ОР, 95% ДИ, $p = 0,39$) и 69% против 60% ($p = 0,16$) соответственно. Среди пациентов с мутацией в гене *BRAF* ($n = 13$) медиана ВБП составила 10,1 мес. при применении режима FOLFOXIRI с бевацизумабом и 7,8 мес. при применении комбинации FOLFOX с бевацизумабом (ОР 0,72, 95% ДИ 0,25–2,07, $p = 0,61$). Данных по ОВ и частоте ОЭ в этой субпопуляции пациентов не представлено [16].

В 2019 г. были опубликованы результаты исследования VISNU-1, в котором авторы сравнили эффективность применения FOLFOXIRI с бевацизумабом и FOLFOX с бевацизумабом в популяции больных метастатическим раком толстой кишки с неблагоприятным прогнозом (наличие более трех циркулирующих в крови опухолевых клеток на 7 мл плазмы крови) ($n = 372$). Применение интенсифицированного режима химиотерапии привело к значимому увеличению ВБП (медианы – 12,4 против 9,2 мес., ОР 0,64, 95% ДИ 0,49–0,82, $p = 0,0006$), но не частоты ОЭ (59% против 52%, ОШ 0,74, 95% ДИ 0,49–1,14, $p = 0,1685$) или ОВ (медианы – 21,7 против 17,6 мес., ОР 0,84, 95% ДИ 0,66–1,06, $p = 0,1407$). При этом среди пациентов с *mBRAF* у 17 проводился режим FOLFOXIRI, а у 16 – FOLFOX с таргетным препаратом. При этом улучшения ВБП от применения интенсифицированного режима не отмечено (ОР 0,829, 95% ДИ 0,37–1,859). Данных по ОВ и частоте ОЭ в этой субпопуляции пациентов не представлено [17].

В исследовании UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP2) было рандомизировано 256 пациентов с изолированными неоперабельными метастазами рака толстой кишки в печени: 130 пациентам проводилась терапия FOLFOXIRI (50 – с бевацизумабом и 80 – с цетуксимабом) и 126 пациентам – FOLFOX ($n = 70$: 27 – с бевацизумабом и 43 – с цетуксимабом) или FOLFIRI ($n = 56$: 26 – с бевацизумабом и 30 – с цетуксимабом). Медиана

ОВ была статистически незначимо выше в группе FOLFOXIRI – 42,9 против 37,8 мес. в группе двойных комбинаций (ОР 0,8, 95% ДИ 0,56–1,16, $p = 0,24$). Аналогичные данные были достигнуты и в отношении ВБП: 12,8 против 11,5 мес. (ОР $p = 0,73$). И хотя данных по частоте ОЭ в общей популяции пациентов в зависимости от режима химиотерапии не представлено, отмечено увеличение частоты резекций печени при применении FOLFOXIRI R0/1 до 56,9% в сравнении с режимами FOLFOX или FOLFIRI – 48,4% (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,1–2,7, $p < 0,02$) [19]. В исследование было включено 9 пациентов с мутацией в гене *BRAF* (одному пациенту проводилась терапия бевацизумабом и восьми – цетуксимабом). Медиана ВБП в группе FOLFOXIRI составила 6,1 мес. против 1,8 мес. в группе FOLFOX/FOLFIRI, а ОВ – 21,3 против 6,6 мес. соответственно (данных по ОР не представлено). У 4 из 5 пациентов в группе FOLFOXIRI был зарегистрирован ОЭ, в контрольной группе ОЭ не зарегистрировано [18].

Результаты метаанализа

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ в отношении ВБП, показал отсутствие значимых различий – $p = 0,63$ ($I^2 = 0\%$). При этом не выявлено различий между режимами в отношении ВБП (ОР 0,89, 95% ДИ 0,64–1,23; $p = 0,48$; 5 исследований, *рис. 2*).

Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ в отношении ОВ, показал при-

сутствие различий – $p = 0,06$ ($I^2 = 71\%$). При этом не выявлено различий между режимами в отношении ОВ (ОР 0,9, 95% ДИ 0,37–2,19; $p = 0,48$; 2 исследования, *рис. 3*).

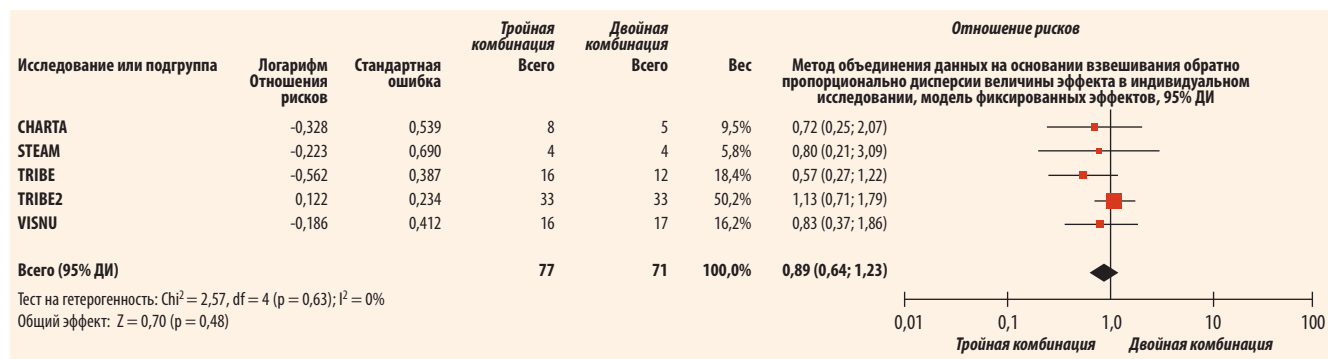
Тест на однородность результатов исследований, включенных в метаанализ в отношении шанса достижения ОЭ, показал отсутствие значимых различий – $p = 0,26$ ($I^2 = 27\%$). При этом не выявлено различий между режимами в отношении ОЭ (ОШ 2,07, 95% ДИ 0,61–7,06; $p = 0,24$; 3 исследования, *рис. 4*).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам метаанализа нами не обнаружено влияния интенсификации первой линии системной терапии на увеличение ВБП, ОВ и частоты ОЭ в подгруппе пациентов с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене *BRAF*. Такие находки не удивительны, т. к. в исследовании TRIBE, результаты поданализа которого и были причиной включения режима FOLFOXIRI с бевацизумабом в алгоритмы терапии метастатического рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*, было всего 28 пациентов, что обуславливало высокую вероятность получения случайных находок. Известно, что чем больше включается факторов при проведении подгрупповых анализов, тем выше вероятность получения ложноположительных результатов. Так, при изучении 10 факторов риск хотя бы одного ложноположительного результата

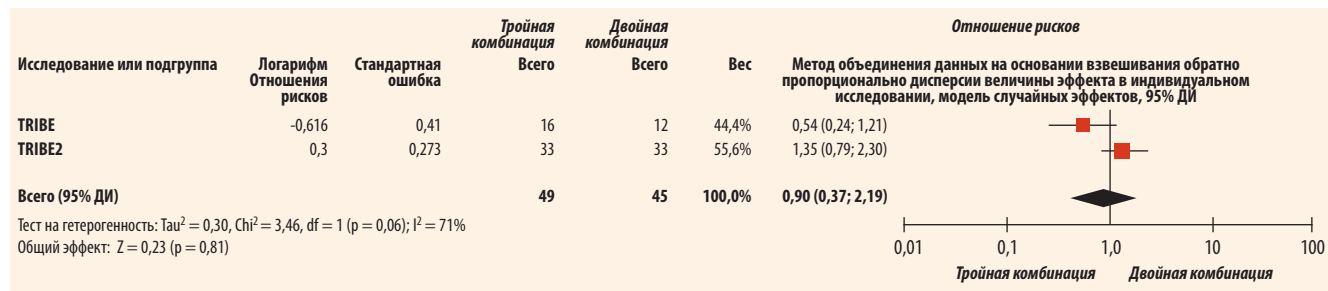
● **Рисунок 2.** Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП пациентов с mBRAF в зависимости от режима терапии (5 исследований)

● **Figure 2.** Forest plot of a meta-analysis of studies comparing the PFS in mBRAF patients depending on therapy regimen (5 studies)



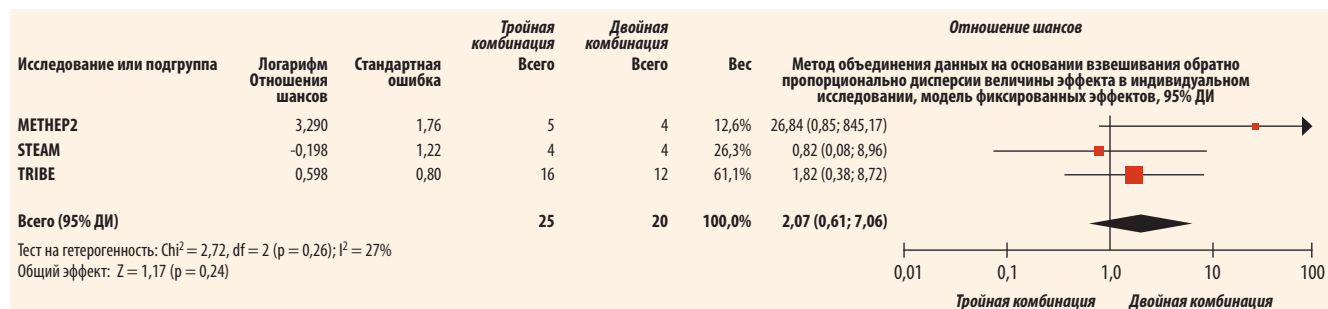
● **Рисунок 3.** Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ВБП пациентов с mBRAF в зависимости от режима терапии (2 исследования)

● **Figure 3.** Forest plot of a meta-analysis of studies that compared the PFS in mBRAF patients depending on therapy regimen (2 studies)



● **Рисунок 4.** Форест-график метаанализа исследований, в которых проводилось сравнение ОЭ у пациентов с mBRAF в зависимости от режима терапии (3 исследования)

● **Figure 4.** Forest plot of a meta-analysis of studies comparing OE in mBRAF patients depending on the therapy regimen (3 studies)



достигает 40% [20]. Примером аналогичных ложнопозитивных выводов может служить история с эффективностью антиEGFR-моноклональных антител у пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией в гене *BRAF*. Например, при совместном анализе результатов исследований CRYSTAL и OPUS авторы отметили, что добавление цетуксимаба к химиотерапии было ассоциировано со значимым увеличением ОБ (ОР 0,81, $p = 0,0062$), ВБП (ОР 0,66, $p < 0,001$) и частоты ОЭ (ОР 2,16, $p < 0,0001$) [21]. Подчеркнем, что число больных, вошедших в поданализ, составило всего 70 человек и в группе больных с мутацией в гене *BRAF*, получавших цетуксимаб, чаще встречались пациенты с ECOG 0–1 и изолированным метастатическим поражением печени в сравнении с группой без цетуксимаба. Несмотря на это, в течение многих лет антиEGFR-антитела рекомендовались к применению в первой линии в комбинации с FOLFOX или FOLFIRI при мутации в гене *BRAF*. Понадобилось проведение трех метаанализов, доказавших, что мутация в гене *BRAF* при раке толстой кишки является негативным предиктивным фактором эффективности цетуксимаба или панитумумаба, и только в 2019 г. рекомендации NCCN были изменены.

Первоначальной целью нашего метаанализа было сравнение FOLFOXIRI и двойных комбинаций химиотерапии в сочетании не только с бевацизумабом, но и антиEGFR-антителами. Но при изучении литературы не удалось найти исследований, за исключением единственного, в котором изучались бы схемы с цетуксимабом или панитумумабом. Только в исследование METHEP2 было включено 5 пациентов, которым проводилась терапия с цетуксимабом. В то же время в литературе имеются две рандомизированные работы по сравнению FOLFOXIRI с и без антиEGFR-антител. В исследовании с цетуксимабом (FOCLUM) не включались пациенты с мутацией в гене *BRAF* [22]. В исследовании VOLFI сравнивались режимы с панитумумабом. В последней работе 16 пациентов имели мутацию в гене *BRAF* (из них у двух – не V600). Авторы отметили, что добавление к FOLFOXIRI панитумумаба значимо увеличивало шанс достижения ОЭ (ОШ 14,93, 95% ДИ 1,03–200), но не влияло ни на ВБП (ОР 1,12, 95% ДИ 0,36–3,51), ни на ОБ (ОР 1,36, 95% ДИ 0,42–1,9) [23].

Основным недостатком нашего исследования является отсутствие данных по ОБ для пациентов с *BRAF*-мутацией, т.к. они отсутствуют в публикациях большинства исследований, сравнивавших режим FOLFOXRI с бевацизумабом против FOLFOX или FOLFIRI с бевацизумабом (OLIVIA, CHARTA, STEAM). Однако в 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа индивидуальных данных пациентов из 5 рандомизированных исследований (OLIVIA, CHARTA, STEAM, TRIBE и TRIBE2), где была представлена информация по ОБ интересующей нас субпопуляции больных раком толстой кишки. Исследователям удалось собрать данные по 61 пациенту, которому проводилась терапия FOLFOXIRI с бевацизумабом, и 54 больным в контрольной группе при мутации в гене *BRAF*. Как и в нашей работе, не было выявлено улучшения ОБ при применении интенсифицированного режима системной терапии в первой линии как в общей популяции больных с мутацией в гене *BRAF*, так и при мутации и локализации опухоли в правых отделах (ОР 1,11, 95% ДИ 0,75–1,73 и ОР 0,82, 95% ДИ 0,56–1,25). В отношении ВБП и ОЭ при мутации в гене *BRAF* на меньшем, чем в нашем анализе, числе пациентов также показано отсутствие преимуществ интенсификации лечения (ОР 0,84, 95% ДИ 0,56–1,25 и ОШ 1,42, 95% ДИ 0,68–2,97), даже при локализации опухоли в правых отделах (0,82, 95% ДИ 0,5–1,33 и ОШ 1,21, 95% ДИ 0,49–3,0) [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты двух метаанализов позволяют убедительно говорить о том, что комбинация FOLFOXIRI с бевацизумабом больше не является вариантом выбора первой линии терапии метастатического рака толстой кишки с мутацией в гене *BRAF*, а применение режима двойных комбинаций с бевацизумабом видится более предпочтительным. Однако, учитывая, что полученные выводы основаны на результатах подгрупповых анализов, необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований в данной популяции больных для определения оптимального режима лечения первой линии.



Поступила / Received 29.09.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2020
Принята в печать / Accepted 28.10.2020

Список литературы / References

- Li H.T., Lu Y.Y., An Y.X., Wang X., Zhao Q.C. KRAS, BRAF and PIK3CA mutations in human colorectal cancer: relationship with metastatic colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2011;25(6):1691–1697. doi: 10.3892/or.2011.1217.
- Nakanishi R., Harada J., Tuul M., Zhao Y., Ando K., Saeki H. et al. Prognostic relevance of KRAS and BRAF mutations in Japanese patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2013;18(6):1042–1048. doi: 10.1007/s10147-012-0501-x.
- Bae J.M., Kim J.H., Cho N.-Y., Kim T.Y., Kang G.H. Prognostic implication of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancers depends on tumour location. *Br J Cancer.* 2013;109(4):1004–1012. doi: 10.1038/bjc.2013.430.
- Cheng H.H., Lin J.K., Chen W.S., Jiang J.K., Yang S.H., Chang S.C. Clinical significance of the BRAFV600E mutation in Asian patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(9):1173–1181. doi: 10.1007/s00384-018-3095-6.
- Yuan Z.X., Wang X.Y., Qin Q.Y., Chen D.F., Zhong Q.H., Wang L., Wang J.P. The prognostic role of BRAF mutation in metastatic colorectal cancer receiving anti-EGFR monoclonal antibodies: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e65995. doi: 10.1371/journal.pone.0065995.
- Modest D.P., Ricard I., Heinemann V., Hegewisch-Becker S., Schmiegel W., Porschen R. et al. Outcome according to KRAS, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016;27(9):1746–1753. doi: 10.1093/annonc/mdw261.
- Chu J.E., Johnson B., Morris V.K., Raghav K.P.S., Swanson L., Lim H.J. et al. Population-based screening for BRAF V600E in metastatic colorectal cancer (mCRC) to reveal true prognosis. *J Clin Oncol.* 2019;37(15 Suppl.):3579–3579. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3579.
- Mao C., Liao R.Y., Qiu L.X., Wang X.W., Ding H., Chen Q. BRAF V600E mutation and resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2011;38(4):2219–2223. doi: 10.1007/s11033-010-0351-4.
- Xu Q., Xu A.T., Zhu M.M., Tong J.L., Xu X.T., Ran Z.H. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a metaanalysis. *J Dig Dis.* 2013;14(8):409–416. doi: 10.1111/1751-2980.12063.
- Loupakis F., Cremolini C., Salvatore L., Masi G., Sensi E., Schirripa M. et al. FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):57–63. doi: 10.1016/j.ejca.2013.08.024.
- Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C., Lupi C., Sensi E., Lonardi S. et al. FOLFIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1306–1315. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
- Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(3 Suppl.):iii1–iii9. doi: 10.1093/annonc/mdu260.
- Федянин М., Ачкасов С., Болотина Л., Гладков О., Глебовская В., Гордеев С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2019;9(3s2):324–364. Режим доступа: <https://rosoncower.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-21.pdf>.
- Fedyanin M., Achkacov S., Bolotina L., Gladkov O., Glebovskaya V., Gordeev S. et al. Practice guidelines for the treatment of colon and rectosigmoid junction cancer. *Malignant tumors: Practical Guidelines RUSSCO.* 2019;3s2(9):324–364. (In Russ) Available at: <https://rosoncower.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-21.pdf>.
- Hurwitz H.I., Tan B.R., Reeves J.A., Xiong H., Somer B., Lenz H.J. et al. Phase II Randomized Trial of Sequential or Concurrent FOLFOXIRI-Bevacizumab Versus FOLFOX-Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer (STEAM). *Oncologist.* 2019;24(7):921–932. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0344.
- Cremolini C., Antoniotti C., Rossini D., Lonardi S., Loupakis F., Pietrantonio F. et al. Upfront FOLFIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):497–507. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30862-9.
- Schmoll H.-J., Meinert F.M., Cygion F., Garlipp B., Junghans C., Leithäuser M. et al. "CHARTA": FOLFOX/bevacizumab vs FOLFIRI/bevacizumab in advanced colorectal cancer – Final results, prognostic and potentially predictive factors from the randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 Suppl.):3533–3533. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3533.
- Sastre J., Vieitez J.M., Gomez-España M.A., Calle S.G., Salvia A.S., Suárez B.G. et al. Randomized phase III study comparing FOLFOX + bevacizumab versus folfoxiri + bevacizumab (BEV) as 1st line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with ≥ 3 baseline circulating tumor cells (bCTCs). *J Clin Oncol.* 2019;37(15 Suppl.):3507–3507. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3507.
- Lopez-Crapez E., Adenis A., Thezenas S., Assenat E., Francois E., Guimbaud R. et al. FOLFIRINOX plus cetuximab (CET) or bevacizumab (BEV) in patients (pts) with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) with BRAF mutated (mut) tumors: A subgroup analysis of the UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP2) trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):3548–3548. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3548.
- Lopez-Crapez E., Adenis A., Thezenas S., Guimbaud R., Ghiringhelli F., Blas A.M. et al. Induction chemotherapy (CT) with FOLFIRINOX or FOLFOX/FOLFIRI, plus cetuximab (CET) or bevacizumab (BEV) (by RAS status), in patients (pts) with primarily unresectable colorectal liver metastases (CRLM): Results of the randomized UNICANCER PRODIGE 14-ACCORD 21 (METHEP-2) trial. *Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):3535. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3535.
- Lagakos S.W. The challenge of subgroup analyses – reporting without distorting. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1667–1669. doi: 10.1056/NEJMp068070.
- Bokemeyer C., Van Cutsem E., Rougier P., Ciardiello F., Heeger S., Schluchting M. et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(10):1466–1475. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.057.
- Hu H., Wang K., Wang W., Qiu M., Lin R., Zhang H. et al. mFOLFOXIRI with or without cetuximab as conversion therapy in patients with RAS/BRAF wild-type unresectable liver metastases colorectal cancer: The FOCULM study. *J Clin Oncol.* 2020;38(4 Suppl.):99–99. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.99.
- Modest D.P., Martens U.M., Riera-Knorrenschild J., Greeve J., Florschütz A., Wessendorf S. et al. FOLFIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3401–3411. doi: 10.1200/JCO.19.01340.
- Cremolini C., Antoniotti C., Stein A., Bendell J., Gruenberger T., Rossini D. et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3314–3324. doi: 10.1200/JCO.20.01225.

Информация об авторах:

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; доцент кафедры онкологии и гематологии, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3; Городская клиническая больница №40; 129301, Россия, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8; ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN-код: 4381-5628; e-mail: fedyaninmu@mail.ru

Полянская Елизавета Максимовна, аспирант онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-7193-1169; e-mail: lazimira@mail.ru

Эльснукеева Хеда Хас-Магомедовна, аспирант онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: elsnukaeva1992@mail.ru

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; заведующий отделением «дневной стационар по онкологическому профилю», Московский клинический научный центр имени А.С. Логанова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; доцент кафедры онкологии и патологической анатомии института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 47; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 6505503514; SPIN-код: 7708-5775; e-mail: atryakin@mail.ru

Покатаев Илья Анатольевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, Бауманская ул., д. 17/1; ORCID: 0000-0001-9864-3837; e-mail: pokia@mail.ru

Буланов Анатолий Анатольевич, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; e-mail: a_bulanov@mail.ru

Тюляндин Сергей Алексеевич, профессор, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-9807-2229; e-mail: stjulandin@gmail.com

Information about the authors:

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of Department of Oncology and Hematology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Bldg. 3, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; City Clinical Hospital No. 40; 8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 129301, Russia; ORCID: 0000-0001-5615-7806; e-mail: fedianinmu@mail.ru

Elizaveta M. Polyanskaya, Postgraduate Student, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-7193-1169; e-mail: lazimira@mail.ru

Heda H.-M. Elsnukaeva, Postgraduate Student, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: elsnukaeva1992@mail.ru

Alexey A. Tryakin, Dr. of Sci. (Med.), Lead Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of Day Oncology Unit of Hospital, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; Associate Professor of Department of Oncology with Oncology and Pathological Anatomy Modules, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 47, Zaki Validi St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 6505503514; e-mail: atryakin@mail.ru

Ilya A. Pokataev, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia; ORCID: 0000-0001-9864-3837; e-mail: pokia@mail.ru

Anatoly A. Bulanov, Dr. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: a_bulanov@mail.ru

Sergei A. Tjulandin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9807-2229; e-mail: stjulandin@gmail.com

Фиброламеллярный рак печени: современный взгляд на проблему

Е.Ю. Антонова¹✉, e-mail: elenaantonova5@mail.ru, В.В. Бредер¹, Е.А. Мороз¹, К.К. Лактионов², И.А. Джаниян¹, А.Ю. Волков¹

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

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

Резюме

Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФЛК) является относительно редкой первичной опухолью печени без известных факторов риска (хронические инфекции вирусами гепатитов В или С, хронические алкогольные отравления, цирроз печени), которая встречается в основном у молодого населения. ФЛК чаще диагностируется уже на распространенных стадиях ввиду отсутствия у пациентов выраженных клинических проявлений в течение длительного времени. При патоморфологической диагностике ФЛК представляет собой скопление больших полигональных эозинофильных клеток с четко выраженным везикулярным ядром, окруженным обильными разрастаниями ламеллярного фиброза. Коллагеновые волокна в большинстве случаев располагаются параллельными тяжами, в метастазирующих опухолях коллагеновые волокна могут быть расположены бессистемно (т. н. спутанные волокна). В течение многих лет предпринимались попытки идентифицировать надежные маркеры для выявления дифференциальной диагностики ФЛК и определить причину возникновения опухолей у молодых пациентов, изучались молекулярные механизмы канцерогенеза ФЛК. В 2014 г. при проведении полнотранскриптомного анализа образцов ФЛК был открыт химерный транскрипт DNAJB1PRKACA, образующийся в результате делеции участка 19-й хромосомы размером 400 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.), приводящий к слиянию двух генов, который встречается в большинстве образцов ФЛК. Основным методом лечения ФЛК является хирургический – радикальный метод лечения заболевания. Учитывая, что поражение лимфатических узлов является важным прогностическим фактором, полная перипортальная лимфаденэктомия должна выполняться как часть радикальной операции пациентов с ФЛК. Роль и возможности локорегионального и лекарственного методов лечения не до конца ясны, а поиск эффективных схем терапии и потенциальных мишеней, специфических для этой формы ГЦР, является актуальной. Исследования показывают противоречивые результаты для различных схем химиотерапии и применения таргетной терапии. В литературе описаны единичные клинические случаи успешного применения иммунотерапии у пациентов с экспрессирующей PD-L1-опухолью. Важнейшим условием для успешного лечения является глубокое изучение молекулярных механизмов канцерогенеза ФЛК.

В обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, классификациях, клинко-морфологических и молекулярно-генетических аспектах, особенностях диагностики и лечения ФЛК.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома печени, рак печени, крупные опухолевые клетки, DNAJB1-PRKCA

Для цитирования: Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Джаниян И.А., Волков А.Ю. Фиброламеллярный рак печени: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет.* 2020;(20):134–142. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-134-142.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fibrolamellar liver cancer: the modern concept

Elena Yu. Antonova¹✉, e-mail: elenaantonova5@mail.ru, Valery V. Breder¹, Ekaterina A. Moroz¹, Konstantin K. Laktionov², Irina A. Dzhanyan¹, Alexander Yu. Volkov¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC) is a relatively rare primary liver tumor of unknown etiology (chronic infections with hepatitis B or C viruses, chronic alcohol poisoning, cirrhosis of the liver), which occurs mainly in the young population. FLC is more often diagnosed already at common stages due to the absence of pronounced clinical manifestations in patients for a long time. In pathomorphological diagnostics, FLC is a cluster of large polygonal eosinophilic cells with a clearly defined vesicular nucleus, surrounded by abundant growths of lamellar fibrosis. In most cases, collagen fibers are arranged in parallel strands; in metastatic tumors, collagen fibers can be arranged haphazardly (the so-called "tangled fibers"). For many years, attempts have been made to identify reliable markers for the detection and differential diagnosis of FLC and to determine the cause of tumors in young patients, and the molecular mechanisms of FLC carcinogenesis have been studied. In 2014 during the full transcriptome analysis of FLC samples, the chimeric transcript DNAJB1PRKACA was discovered, which is formed as a result of deletion of a section of chromosome 19 with a size of 400 thousand nucleotide pairs and leads to the fusion of two genes, which is found in most FLC samples. Surgery is the only curative treatment of this tumor type and radical method of treating the disease. Given that lymph node involvement is an important prognostic factor, complete periportal lymphadenectomy should be performed as part of radical surgery for patients with FLC. The role and possibilities of locoregional and drug-based treatment methods are not fully clear, and the search for effective treatment regimens and potential targets specific to this form of HCR is urgent. Studies show conflicting

results for different chemotherapy regimens and the use of targeted therapy. The literature describes isolated clinical cases of successful use of immunotherapy in patients with PD-L1-expressing tumors. The most important condition for successful treatment is an in-depth study of the molecular mechanisms of FLC carcinogenesis. This review presents current data on epidemiology, classification, clinico-morphological, molecular and genetic aspects, as well as some diagnostic features and FLC treatment modalities.

Keywords: fibrolamellar liver carcinoma, liver cancer, large tumor cells, DNAJB1-PRKCA

For citation: Antonova E.Yu., Breder V.V., Moroz E.A., Laktionov K.K., Dzhanyan I.A., Volkov A.Yu. Fibrolamellar liver cancer: the modern concept. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):134–142. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-134-142.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФЛК) представляет собой отдельный вид гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), который обычно встречается у более молодого населения. ФЛК впервые была описана в 1956 г. Хью Эдмондсоном, который отметил атипичные гистологические особенности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), резецированной у 14-летней девочки [1]. В 1980 г. ФЛК была выделена в отдельный подтип рака печени, который отличается от «типичного» ГЦР рядом морфологических признаков, а также молодым возрастом пациентов, как правило неотягощенных другими заболеваниями, увеличивающими риск возникновения ГЦР (инфекции вирусных гепатитов В и С, цирроз) [2, 3].

По различным оценкам, фиброламеллярная карцинома (ФЛК) составляет от 0,85 до 16% всех случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и внутривенных желчных протоков в зависимости от изученной популяции и дизайна исследования [4–10]. При этом показатель заболеваемости с учетом возраста оценивается в 0,02 на 100 000 [11].

В России на данный период времени существуют трудности объективного анализа заболеваемости ФЛК. Это связано с тем, что фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома не выделяется в отдельную группу заболеваний опухолей печени, однако имеет свой уникальный код в гистологической классификации. В 2018 г. в России было зарегистрировано 8 810 новых случаев заболевания ГЦР и внутривенной ХЦР из 624 709 выявленных онкологических заболеваний в целом, что составляет 1,41%. Что касается динамики показателей заболеваемости ГЦР в России, то в 2008 г. он составил 2,84 на 100 тыс. населения, в 2018 г. – 3,31, что говорит о среднегодовом темпе прироста 2,04%, прирост в динамике за 10 лет составил 22,92% [12].

ФЛК обычно поражает более молодое население в возрасте от 14 до 33 лет со средним возрастом 21 год. Большинство случаев (64%) диагностируется в возрасте до 40 лет. Бимодальное возрастное распределение наблюдалось с пиками заболеваемости в возрастной группе 10–30 лет, а второй пик отмечался в возрастной группе 60–69 лет [13]. По сравнению с «типичным» ГЦР некоторые исследования отмечают, что ФЛК чаще встречается у женщин, в то время как другие авторы не отметили никаких специфических различий [5, 7, 14].

В статье представлены данные мировой литературы, касающиеся основных диагностических и лечебных аспектов при ФЛК.

КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ ФЛК

Согласно классификации опухолей печени ВОЗ-2010, ФЛК входит в группу эпителиальных опухолей и имеет свой уникальный гистологический код (8171/3) [15].

Определение стадии ФЛК необходимо для выбора оптимальной стратегии лечения, прогнозирования течения заболевания и эффективности лечебных мероприятий. Большинство солидных злокачественных новообразований стадируются по системе «опухоль – лимфатические узлы – метастазы» или TNM/AJCC [16]. Учитывая редкость патологии, ФЛК классифицируется так же, как и ГЦР (табл.) [17].

● **Таблица.** Стадирование рака печени по системе TNM/AJCC (8-я редакция, 2017 г.)

● **Table.** The TNM /AJCC staging system of liver cancer (8th edition)

Стадия I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Любая T	N ₁	M0
IVB	Любая T	Любая N	M1

В РФ нет общепринятого консенсуса по использованию какой-либо из существующих классификаций ГЦР (Барселонская классификация ГРЦ (BCLC), оценка цирроза печени по шкале Child-Pugh (CP)), учитывая отсутствие фоновой патологии печени, целесообразность их использования при ФЛК, сомнительна. Официальная отчетность предполагает использование только TNM/AJCC.

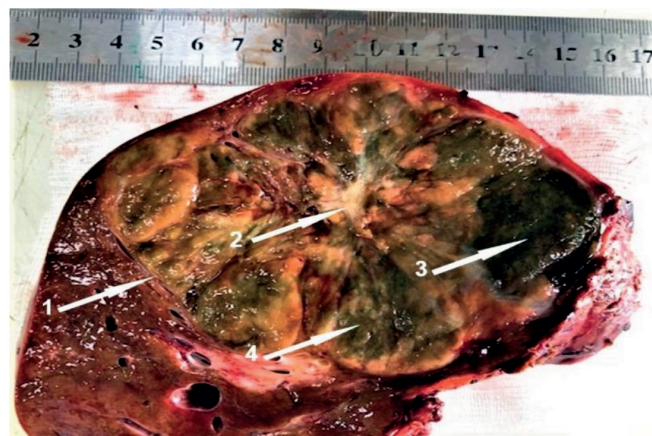
Согласно ряду исследований, средний размер впервые выявленной опухоли у пациентов с диагнозом ФЛК составляет 12 см (диапазон 4–20 см) [13]. Только у 16% наблюдается опухоль с диаметром < 5 см (T2) по сравнению с 37% «типичной» формы ГЦР. Частота поражения регионарных л/у составляет 30–40%, в то время как у 33% пациентов имеются отдаленные метастазы, что говорит о неблагоприятной клинической перспективе больных ФЛК [18, 19]. Большинство случаев ФЛК выявляются уже на распространенной стадии на момент постановки диагноза: AJCC стадия III в 37,2% и AJCC стадия IV в 42,3% [20].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНОГО РАКА. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Фиброламеллярная карцинома макроскопически представляет собой хорошо очерченное гетерогенное объемное образование на фоне чаще всего нецирротической печени. Опухоль бывает с участками повышенной васкуляризации и некрозов (рис. 1) [21].

● **Рисунок 1.** Макроскопическое исследование гепатоцеллюлярного рака (ФлК)

● **Figure 1.** Macroscopic pathology



1) опухоль дольчатого строения, ограничена от паренхимы печени капсулой; 2) рубец; 3, 4) некрозы и кровоизлияния

1) Lobular structure of the tumor, separated from the liver parenchyma by a capsule; 2) Scar; 3, 4) Necrosis and hemorrhage

Микроскопически ФлК обычно состоит из злокачественных клеток, напоминающих гепатоциты, которые хорошо дифференцированы и полигональны с эозинофильными гиалиновыми телами и зернистой цитоплаз-

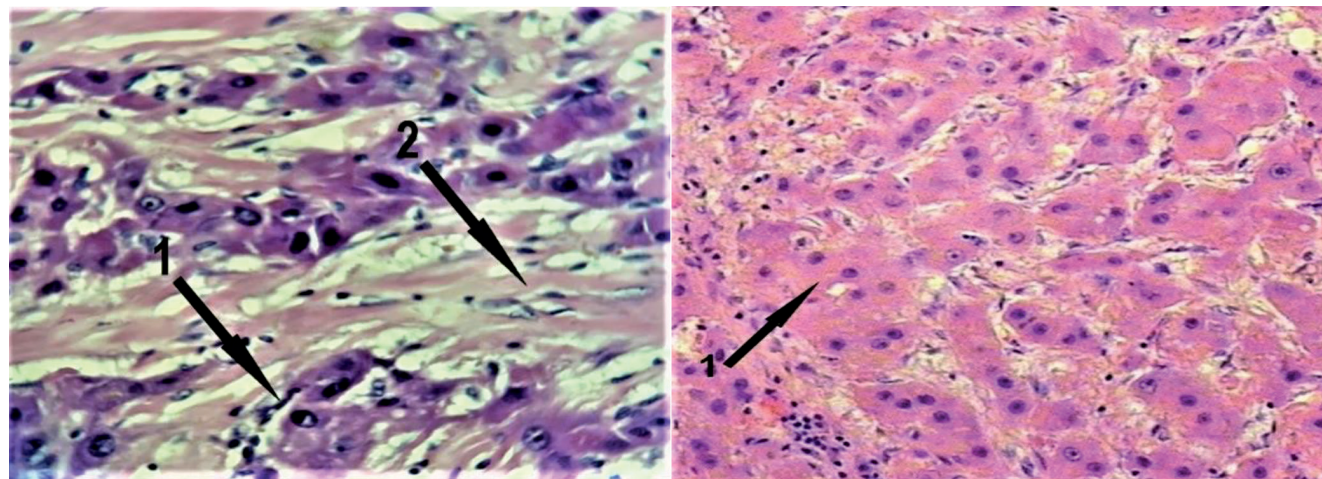
мой, окруженными обильными разрастаниями ламеллярного фиброза. Выявлено, что средний размер злокачественных клеток ФлК в три раза больше, чем у нормального гепатоцита, и в 1,6 раза больше, чем у опухолевой клетки «классического» ГЦР [22]. Опухолевые клетки часто содержат крупные везикулярные ядра и крупные ядрышки. Коллагеновые волокна в большинстве случаев располагаются параллельными тяжами, в метастазирующих опухолях коллагеновые волокна могут быть расположены бессистемно (т. н. спутанные волокна) (рис. 2) [23, 24]. Неспецифическое хроническое воспаление, характеризующееся инфильтратами с мононуклеарными клетками и лимфоцитами, может присутствовать в окружающей паренхиме печени [21].

В целом при патогистологическом исследовании ФлК отличают 3 основных признака: 1) крупные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой; 2) наличие клеток с крупным ядром; 3) обильная фиброзная строма, расположенная тонкими параллельными пластинами вокруг опухолевых клеток [25].

При иммуногистохимическом исследовании лизосомы в опухолевых клетках могут быть обнаружены с помощью маркера кластера дифференцировки 68 (CD68), также доказано, что положительная экспрессия Нерар1 (маркера дифференцировки гепатоцеллюлярного белка) подтверждает диагноз ФлК [26]. Некоторые ФлК характеризуются экспрессией цитокератинов 8 и 18 (белки промежуточных филаментов цитоскелета, экспрессирующиеся в гепатоцитах). Окрашивание на глипикан-3 (GPC3, гепарин сульфат протеогликан), гиперэкспрессируемый в ГЦР, выявляется в 17–59% случаев [24, 27]. В то же время фиброламеллярные карциномы экспрессируют дифференцировочные маркеры клеток желчных протоков – ЕМА (эпителиальный мембранный антиген), цитокератин 7 и в редких случаях цитокератин 19 (5–25%) [24]. В ФлК часто выявляется синтез ЕpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule) – мембраннолокализованного гликопротеина,

● **Рисунок 2.** Микроскопическое исследование гепатоцеллюлярного рака (ФлК) (×200, окраска гематоксилином и эозином)

● **Figure 2.** Microscopic pathology (H&E, 200×)



1) крупные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой; 2) обильная фиброзная строма, расположенная между клетками

1) Large tumor cells with eosinophilic cytoplasm; 2) Abundant fibrous stroma located between the cells

являющегося опухолевым антигеном и маркирующего стволовые клетки – предшественники различных тканей, в т. ч. и печени [28, 29].

Для того чтобы максимально достоверно дифференцировать ФЛК от других типов опухолей печени, в настоящее время используется набор маркеров, включающий HepPar1, CK7, EMA и CD68 [24, 30, 31].

Для морфологического подтверждения диагноза ФЛК выполняют биопсию опухоли печени под контролем УЗИ. Также биопсия может быть необходима пациентам с нерезектабельными опухолями или с сопутствующими заболеваниями, исключающими резекцию, чтобы начать паллиативную терапию [26].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЛК

В 2014 г. исследовательской группой J.N. Honeymann при полнотранскриптомном анализе образцов ФЛК был впервые описан транскрипт, приводящий к слиянию двух генов *DNAJB1-PRKCA*, исследование которого позволило взглянуть на проблему онкогенеза ФЛК по-новому. Было установлено, что слитный транскрипт является продуктом химерного гена *DNAJB1-PRKCA*, образующегося в результате делеции участка 19-й хромосомы размером 400 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.), при которой утрачиваются последние экзоны гена *DNAJB1*, несколько промежуточных генов и первый экзон гена *PRKACA*. Формирующийся в результате такой перестройки слитный транскрипт в большинстве опухолей содержит 1 экзон гена *DNAJB1* и 2–10 экзоны гена *PRKACA*. В некоторых образцах ФЛК выявлен также более длинный минорный транскрипт, включающий часть 2 экзона гена *DNAJB1* [32]. Этот транскрипт является специфичным для ФЛК и не выявляется в других типах опухолей печени [33, 34]. В работе R.P. Graham et al. при исследовании 106 образцов опухолей печени (26 образцов ФЛК, включая метастазы, 25 случаев классического ГЦР, а также образцы гепатоцеллюлярной аденомы, холангиокарциномы, гепатобластомы) экспрессия *DNAJB1-PRKACA* в клинических образцах ФЛК была подтверждена тремя независимыми методами (флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), при РНК-гибридизации *in situ* (RISH), полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТПЦР)) [33].

Более 75% первичных и метастатических ФЛК демонстрируют гиперэкспрессию переднего градиента-2 (AGR2), потенциального онкогена, гиперэкспрессия которого была обнаружена в нескольких типах солидных опухолей, включая первичный рак молочной железы, рак легких и рак предстательной железы [35].

Как уже отмечалось, ФЛК характеризуется наличием ламеллярного фиброза, волокна которого состоят преимущественно из коллагена. E.P. Simon et al. продемонстрировали увеличение экспрессии генов, кодирующих коллагены различных типов, в т. ч. тех классов, которые ассоциированы с канцерогенезом. Также было выявлено повышение экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в межклеточных взаимодействиях: коннексины (GJC1 и GJA5), альфа-субъединицы интегри-

нов, компоненты адгезионных контактов, например кадгерин 13, гиперэкспрессия которых была ранее описана при ГЦР [36].

Гиперэкспрессия генов, участвующих в пролиферации клеток, таких как RAS, MAPK, PIK3, TGF, EGFR, а также генов, участвующих в путях деградации ксенобиотиков, наблюдалась и в ФЛК [37–40]. В ФЛК практически не встречаются мутации или метилирование гена *P53* [41], однако при транскриптомном анализе ФЛК выявлены нарушения *P53*-зависимой регуляции экспрессии генов. E.C. Sorenson et al. описали повышение уровня экспрессии 17 генов, репрессируемых *P53*, что указывает на инактивацию или снижение активности *P53* в ФЛК. Некоторые из гиперэкспрессированных в ФЛК *P53*-зависимых генов, такие как *CDC20* и *AURKA*, могут рассматриваться как потенциальные мишени для направленной терапии [42].

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ФЛК ПЕЧЕНИ

К настоящему времени известны несколько факторов, которые связаны с лучшим прогнозом, – это хирургическое лечение ФЛК, более молодой возраст пациента и ранняя стадия при постановке диагноза, а также отсутствие опухолевой инвазии крупных сосудов или тромбоза.

Также ассоциируется с плохим прогнозом метастатический характер заболевания (поражение лимфатических узлов и органов), множественные опухоли, сосудистая инвазия и взрослый возраст пациентов [5, 9, 43–44].

Данные в отношении пола пациентов как прогностического фактора весьма противоречивы – разные исследования неоднократно указывали на то, что женский пол является как благоприятным, так и неблагоприятным фактором, связанным с длительной выживаемостью [7, 10].

Убедительных данных за наличие морфологических факторов прогноза в мировой литературе не представлено.

ДИАГНОСТИКА ФЛК

Ввиду отсутствия у пациентов выраженных клинических проявлений в течение длительного времени, большинство случаев ФЛК выявляются на распространенной стадии на момент постановки диагноза. Боль в животе является наиболее распространенным симптомом (72%), за которым следует вздутие живота (44%), анорексия (32%), лихорадка и желтуха (20%) [20, 43].

При анализе сыворотки крови иногда может быть повышен бета-хорионический гонадотропин человека (В-ХГЧ) [45]. Чаще всего уровни маркеров нарушения функции печени, таких как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ), в пределах нормальных значений или умеренно повышены [2, 15, 46]. Повышение уровня щелочной фосфатазы при ФЛК, вероятно, обусловлено ростом опухоли в билиарное дерево и обструкцией желчевыводящих путей [47]. Уровень альфа-фетопroteина (АФП) не повышен у пациентов с ФЛК в отличие от «классического» ГЦР [27].

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), ФлК печени проявляется в виде четко очерченных образований с переменной экзогенностью [48]. УЗИ обеспечивает диагностику размеров печени и опухолевого образования, которое требует дальнейшей оценки с помощью КТ (компьютерной томографии) или МРТ (магнитно-резонансной томографии) с внутривенным контрастированием для дальнейшей, более подробной характеристики заболевания.

На КТ ФлК обычно представлена в виде крупных гетерогенных, четко очерченных очагов поражения (80–100%) с дольчатым контуром. Кальцификация и центральный звездчатый рубец наблюдаются в 65–70% случаев наряду с некрозом опухоли. Большой рубец (шириной > 2 см) и наличие фиброзных полос или перегородок являются общими и патогномоничными для ФлК [49].

На МРТ узлы ФлК являются гипоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях. Фиброзный центральный рубец гипоинтенсивен как на T1-, так и на T2-взвешенных изображениях, что отличает его от очаговой узловой гиперплазии [50]. Кальцификация редко наблюдается на МРТ. При введении МР-контраста картина аналогична компьютерной томографии с гетерогенным контрастным усилением в артериальной фазе [51]. ФлК обычно не удерживает гепатобилиарные специфические контрастные вещества, такие как гадооксетат натрия и гадобенат димеглюмин. Это также является полезным отличием от нодулярной гиперплазии печени [52, 53].

Иногда в диагностике рака печени используется **позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ)** [54]. Но прежде чем ПЭТ/КТ можно будет рекомендовать для рутинного использования в клинической практике для диагностики рака печени, а именно ФлК, необходимы дополнительные дальнейшие исследования.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Хирургическое лечение

К настоящему времени единственным эффективным способом лечения пациентов с ФлК остается оперативное лечение – радикальный метод лечения заболевания. Считается, что у молодых пациентов (возраст менее 40 лет) частота радикальных резекций выше, чем у более взрослых [7]. У пациентов, перенесших резекцию, средний размер опухоли составляет 10,5 см [55]. Более 70% пациентам, которым показано проведение хирургического лечения, выполняется гемигепатэктомия или расширенная гепатэктомия. Около 24% пациентов подвергаются частичной гепатэктомии [10, 44, 55].

В отличие от «классического» ГЦР, 30–60% оперированных пациентов с ФлК имеют поражение лимфатических узлов. Поскольку поражение лимфатических узлов является важным прогностическим фактором, полная перипортальная лимфаденэктомия должна выполняться как часть радикальной операции пациентов с ФлК. Данные ряда исследований показывают, что 42% пациен-

тов имеют сосудистую инвазию, причем большинство из них имеют крупную сосудистую инвазию (крупная ветвь печеночной или воротной вены) [44].

В систематическом обзоре M.N. Mavros et al. проанализировали 575 пациентов с ФлК, где было отмечено, что пациенты, перенесшие резекцию, имели 5-летнюю выживаемость 70% по сравнению с 0% среди тех пациентов, которые не подвергались хирургической резекции [13]. В исследовании D.G. Darcy et al., в котором изучался 21 пациент, оперированный по поводу ФлК, полная резекция (R0) была достигнута у 17 (80,9%) пациентов, R1 – у двух пациентов (9,5%) и R2 – у двух пациентов (9,5%). Общая 5-летняя выживаемость в этой когорте составила 42,6%, в то время как общая 5-летняя выживаемость тех, кто перенес R0-резекцию, составила 51,6%. Улучшение общей выживаемости ассоциировалось с резекцией R0 ($P = 0,003$) [45]. В дополнение к резекции R0 регионарная лимфодиссекция оправдана в связи с высокой частотой метастазирования лимфатических узлов и регионарного рецидива у пациентов с узловым заболеванием [9, 56, 57].

Пациентам с рецидивирующим заболеванием также может быть показано хирургическое лечение. В серии работ S. Yamashita et al. рецидивирующее заболевание наблюдалось у 86% пациентов после резекции ФлК. Наиболее частыми очагами рецидива были внутрибрюшные и/или внутригрудные лимфатические узлы, печень, легкие и брюшина. Хирургическая резекция рецидивирующего заболевания ассоциировалась с улучшением медианы общей выживаемости на 122 мес. по сравнению с 37 мес. без хирургической резекции [58].

У пациентов, перенесших резекцию по поводу ФлК, выживаемость выше по сравнению с «классическим» ГЦР. В метаанализе, проведенном B. Njei et al., включившем 17 исследований и 368 пациентов с ФлК, значительное увеличение общей выживаемости было отмечено у пациентов с ФлК по сравнению с пациентами с «классическим» ГЦР ($84,9 \pm 15,8$ vs $42,9 \pm 6,5$ мес.), которым выполнялась гепатэктомия [59]. Некоторые авторы считают, что более высокая выживаемость пациентов с ФлК по сравнению с пациентами, страдающими гепатоцеллюлярным раком, связана с молодым возрастом и отсутствием значимой патологии печени. С другой стороны, среди ФлК встречаются высокоагрессивные, быстро метастазирующие опухоли, приводящие к летальному исходу в течение одного года даже после радикальной резекции [18].

Трансплантация печени

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) рассматривается только в отдельных случаях ФлК, когда выполнение резекции невозможно [6, 60]. Этот метод не является надежным, поскольку данные основаны на небольших исследованиях или клинических случаях. В серии историй болезни 41 пациента, по данным исследования A.D. Pinna et al., 13 пациентам была проведена трансплантация печени по поводу распространенной ФлК. Выживаемость после резекции была выше, чем после трансплантации, и через 5 лет эта разница составила 44%. Выживаемость при резекции была выше, чем при транс-

плантации, вероятно, из-за дифференцированного отбора пациентов с прогрессирующим заболеванием, проведением трансплантации при объемных, нерезектабельных опухолях [5].

L.G. Atienza et al. проанализировали базу данных United Network of Organ Sharing (UNOS) в период с октября 1988 по январь 2013 г. для оценки исходов у пациентов с ФлК, перенесших трансплантацию печени в США. Средняя оценка по модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) на момент трансплантации составила 11,3 балла, а среднее время холодной ишемии – 6 ч. Общая выживаемость пациентов с ФлК через 1, 3 и 5 лет составила 96, 80 и 48% по сравнению с пациентами с «классическим» ГЦР, частота которых составила 89, 77 и 68%. Периоперационная летальность у пациентов с ФлК отсутствовала. Частота рецидивов составила 10%. Было установлено, что показатель шкалы MELD и холодное ишемическое время являются наиболее характерными предикторами общей выживаемости у пациентов с ФлК. Возраст пациента и время ожидания трансплантации не влияли на прогноз [61].

Локальная терапия ФлК

В то время как региональные методы лечения печени (например, химиоэмболизация, радиоэмболизация с иттрием 90 (Y 90), абляция) были хорошо описаны для лечения ГЦР, их применение для лечения ФлК остается не до конца изученным.

J.G. Peacock et al. продемонстрировали 85%-ное снижение объема опухоли с метастазами ФлК при использовании дистанционной лучевой терапии в режиме 40 Гр в десяти фракциях в течение 13-дневного периода [62]. S. Mafeld et al. сообщили о случае успешного лечения ФлК с помощью ТАХЭ и последующей радиоэмболизацией с иттрием 90, что привело к уменьшению опухоли до резектабельного размера [63]. Для пациентов с ФлК, которые не реагируют на химиотерапию и не являются кандидатами на трансплантацию печени, химиоэмболизация печеночных артерий может быть рассмотрена в качестве альтернативного подхода к лечению опухолей печени [64].

Лекарственная терапия ФлК

Роль химиотерапии в неоадьювантном, адьювантном режиме и при прогрессировании опухоли с ФлК изучена недостаточно – исследования показывают противоречивые результаты для различных схем лечения. В одном исследовании 94 пациента, перенесших хирургическое лечение с последующей адьювантной терапией, имели самую длительную общую выживаемость – 110,5 мес., а те, кто получил неоадьювантную терапию с последующим хирургическим лечением (n = 10), имели медиану ОВ 60 мес. [10]. В том же исследовании лучшие показатели ответа наблюдались при использовании комбинированных схем на основе интерферона и 5-фторурацила. В 2014 г. в литературе описан случай успешного проведения химиотерапии по схеме Гемцитабин + Оксалиплатин (GEMOX) в неоадьювантном режиме с последующим

хирургическим лечением [65]. Однако S. Chakrabarti et al. показали, что ни адьювантная, ни неоадьювантная системная терапия не продемонстрировала преимущества выживания у резектабельных пациентов с ФлК. Анализируя 42 случая (с 1990 по 2007 г.), авторы показали, что периоперационная системная терапия существенно не изменила общую выживаемость (ОВ). Кроме того, информация о системной терапии у пациентов, которые не являются кандидатами на хирургическое лечение, была скудной, и никакая системная терапия не показала выраженной эффективности [66].

При распространенных стадиях заболевания, когда проведение хирургического лечения невозможно, чаще всего проводится лекарственная терапия. При обзоре ряда небольших исследований и клинических случаев выявлено, что чаще всего используются режимы, включающие сорафениб, FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин), GEMOX (гемцитабин плюс оксалиплатин), доксорубин, гемцитабин, капецитабин в комбинации с интерфероном альфа, GEMCIS (гемцитабин плюс цисплатин), цисплатин плюс доксорубин, бевацизумаб [46, 66–69]. В одном исследовании использование химиотерапии на основе платины у пациентов с ФлК привело к частичному ответу у 31% пациентов, но 3-летняя выживаемость составила только 22% [68]. Прогноз у пациентов, получавших только химиотерапию, остается плохим при медиане выживаемости 20,6 мес. [10].

В 2015 г. K.J. Riehle et al. выявили существенное повышение экспрессии рецептора фактора роста фибробластов и активацию сигнального пути mTORC1 в ФлК по сравнению с неопухолевой тканью печени и другими подтипами ГЦР. На основании этих данных авторы предлагают рассмотреть mTORC1 и FGFR1 в качестве новых мишеней для таргетной терапии с использованием комбинации эверолимуса (ингибитор mTOR-зависимого сигнального каскада) и бриваниба/пазопаниба (ингибиторы FGFR) [70].

Мультикиназный ингибитор тирозинкиназ – сорафениб, доказавший свою эффективность при лечении распространенных стадий ГЦР, при лечении ФлК показал ограниченную эффективность: было зафиксировано прогрессирование заболевания после 2,5–7 мес. лечения, отмеченное в небольшом клиническом наблюдении с участием 10 пациентов [46]. Также в литературе описан успешный случай приема мультикиназного ингибитора тирозинкиназ, включая VEGFR, PDGFR, KIT, RET, FLT3, – сунитиниба при лечении ФлК с метастазами в яичники. Была достигнута длительная (12 мес.) стабилизация опухолевого процесса после постановки диагноза на фоне лечения [71].

В мировой литературе описывается применение антиэстрогена тамоксифена при прогрессировании ГЦР. Однако в обзоре A.K. Nowak et al., в котором проанализировано 10 исследований (в общей сложности 1 709 пациентов), изучающих применение тамоксифена у пациентов с ГЦР, препарат не оказал существенного влияния на выживаемость или размер опухоли, а также не улучшил качество жизни. Убедительных данных о применении

тамоксифена у пациентов с ФЛК в настоящий момент не получено [72].

По литературным данным, использование иммунотерапии для лечения ФЛК показало разнонаправленную эффективность. В одном описанном клиническом случае 2 пациента с прогрессирующим ФЛК с метастазами в легкие получали лечение ингибитором PD-L1 ниволумабом. У обоих развилось прогрессирование заболевания через 2 и 3 мес. соответственно [73]. Однако в другом случае отмечен полный ответ после двух месяцев терапии ниволумабом, который продолжался и после 11 мес. наблюдения у пациента с экспрессирующей PD-L1 опухолью [66]. Эффективность пембролизумаба при лечении ФЛК не была зафиксирована – у пациента отмечена отрицательная динамика по данным контрольного обследования после трех месяцев лечения [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФЛК остается малоизученным отдельным видом печеночно-клеточного рака. В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности того или иного варианта лекарственного лечения ФЛК, и

для достижения улучшения результатов потребуются дальнейшие исследования.

В отсутствие известных факторов риска развития ФЛК можно лишь надеяться на повышенное внимание диагностов к малым объемным образованиям, выявляемым случайно в здоровой печени подростков и молодых людей. Только своевременное выявление опухолей и радикальное хирургическое лечение позволяют надеяться на выздоровление. Следует отметить, что в ряде случаев оправданно и удаление метастатических и рецидивных опухолей. Плохо изученные механизмы канцерогенеза ФЛК определяют неудовлетворительные результаты лекарственного лечения распространенных опухолей. С появлением новых лекарственных препаратов и режимов лечения ГЦР неизбежно будут предприняты попытки их изучения при ФЛК. По мере накопления опыта, связанного с ранней диагностикой и появлением направленного лечения ФЛК, можно надеяться на улучшение результатов медицинской помощи данной категории пациентов.



Поступила / Received 20.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2020

Принята в печать / Accepted 02.11.2020

Список литературы / References

- Edmonson H.A. Differential diagnosis of tumors and tumor – like lesion of liver in infancy and childhood. *AMA Arch Dis Child*. 1956;91(2):168–186. doi: 10.1001/archpedi.1956.02060020170015.
- Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A., Omata M. Fibrolamelar – lar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer*. 1980;46(2):372–379. doi: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<372::aid-cnrcr2820460227>3.0.co;2-s.
- Berman M.M., Libbey P., Foster J.H. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma – an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 1980;46(6):1148–1155. doi: 10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1148::aid-cnrcr2820460626>3.0.co;2-j.
- Ringe B., Wittekind C., Weimann A., Tusch G., Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamelar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(4):299–305. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1329242/>.
- Pinna A.D., Iwatsuki S., Lee R.G., Todo S., Madariaga J.R., Marsh J.W. et al. Treatment of fibrolamelar hepatoma with subtotal hepatectomy of transplantation. *Hepatology*. 1997;26(4):877–83. doi: 10.1002/hep.510260412.
- El-Gazzaz G., Wong W., El-Hadary M.K., Gunson B.K., Mirza D.F., Mayer A.D. et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2000;13(1 Suppl.):S406–S409. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112043/>.
- El-Serag H.B., Davila J.A. Is fibrolamelar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology*. 2004;39(3):798–803. doi: 10.1002/hep.20096.
- Moreno-Luna L.E., Arrieta O., García-Leiva J., Martínez B., Torre A., Uribe M., León-Rodríguez E. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamelar hepatocarcinoma. *BMC Cancer*. 2005;5:142. doi: 10.1186/1471-2407-5-142.
- Stipa F., Yoon S.S., Liao K.H., Fong Y., Jarnagin W.R., D'Angelica M., Abou-Alfa G., Blumgart L.H., DeMatteo R.P. Outcome of patients with fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006 Mar 15;106(6):1331–8. doi: 10.1002/cnrcr.21703. PMID: 16475212. doi: 10.1002/cnrcr.21703.
- Kaseb A.O., Shama M., Sahin I.H., Nooka A., Hassabo H.M., Vauthey J.-N. et al. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2013;85(4):197–203. doi: 10.1159/000354698.
- Cronin K.A., Ries L.A., Edwards B.K. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. *Cancer*. 2014;120(S23):S3755–S3757. doi: 10.1002/cnrcr.29049.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. (ed.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: mniioi. P. A. Herzen – branch fgbu “SMRC radiology” of Ministry of healthcare of Russia; 2018 (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Mavros M.N., Mayo S.C., Hyder O., Pawlik T.M. A systematic review: Treatment and prognosis of patients with fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2012;215(6):820–830. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.001.
- Hemming A.W., Langer B., Sheiner P., Greig P.D., Taylor B.R. Aggressive surgical management of fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 1997;1(4):342–346. doi: 10.1016/s1091-255x(97)80055-8.
- Алиева С.Б., Бредер В.В. и др. *Клинические рекомендации АОР 2019 г. Рак печени (гепатоцеллюлярный)*. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_pecheni.pdf.
- Alieva S.B., Breder V.V. et al. *AOR clinical guidelines 2019 Liver cancer (hepatocellular)*. (In Russ.) Available at: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_pecheni.pdf.
- Greene F.L., Sobin L.H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(3):180–190. doi: 10.3322/CA.2008.0001.
- Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–99. doi: 10.3322/caac.21388.
- Eggert T., McGlynn K.A., Duffy A., Manns M.P., Greten T.F., Altekruse S.F. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000–2010: a detailed report on frequency, treatment and outcome based on the surveillance, epidemiology, and end results database. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(5):351–357. doi: 10.1177/2050640613501507.
- Lee C.W., Chan K.M., Lee C.F., Yu M.C., Lee W.C., Wu T.J., Chen M.F. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis: clinicopathological analysis and survival outcome. *Asian J Surg*. 2011;34(2):53–62. doi: 10.1016/S1015-9584(11)60020-1.
- Watanabe J., Nakashima O., Kojiro M. Clinicopathologic study on lymph node metastasis of hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 660 consecutive autopsies cases. *Jpn J Clin Oncol*. 1994;24(1):37–41. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126919/>.
- Liu S., Chan K.W., Wang B., Qiao L. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2617–2625. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638962/>.
- Pérez-Guillermo M., Masgrau N.A., García-Solano J., Sola-Pérez J., de Agustín y de Agustín P. Cytologic aspect of fibrolamelar hepatocellular

- carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol*. 1999;21(3):180–187. doi: 10.1002/(sici)1097-0339(199909)21:3<180::aid-dc7>3.0.co;2-o.
23. Torbenson M.S. Review of the Clinicopathologic Features of Fibrolamellar Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2007;14:217–223. doi: 10.1097/PAP.0b013e3180504913.
 24. Torbenson M.S. Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Clin N Am*. 2017;46(2):365–391. doi: 10.1016/j.gtc.2017.01.009.
 25. Kitabayashi K., Yokoi M., Ueno K.-I., Saito H., Takashima S., Kurose N., Nojima T. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: report of a case. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(54):1886–1888. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14696425/>.
 26. Chaudhari V.A., Khobragade K., Bhandare M., Shailesh V. Shrikhande. Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Chinese Clinical Oncology*. 2018;7(5):51. doi: 10.21037/cco.2018.08.08.
 27. Ward S.C., Huang J., Tickoo S.K., Thung S.N., Ladanyi M., Klimstra D.S. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation. *Mod Pathol*. 2010;23(9):1180–1190. doi: 10.1038/modpathol.2010.105.
 28. de Boer C.J., van Krieken J.H.J.M., Janssen-van Rhijn C.M., Litvinov S.V. Expression of Ep-CAM in normal, regenerating, metaplastic, and neoplastic liver. *J Pathol*. 1999;188(2):201–206. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199906)188:2<201::AID-PATH339>3.0.CO;2-8.
 29. Gires O. EpCAM in hepatocytes and their progenitors. *J Hepatol*. 2012;56(2):490–492. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.036.
 30. Sergi C.M. Hepatocellular Carcinoma, Fibrolamellar Variant: Diagnostic Pathologic Criteria and Molecular Pathology Update. *A Primer Diagnostics*. 2015;6(1):3. doi: 10.3390/diagnostics6010003.
 31. Graham R.P., Torbenson M.S. Fibrolamellar carcinoma: A histologically unique tumor with unique molecular findings. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(2):146–152. doi: 10.1053/j.semmp.2016.12.010.
 32. Honeyman J.N., Simon E.P., Robine N., Chiaroni-Clarke R., Darcy D.G., Lim I.I. et al. Detection of a Recurrent DNAJB1-PRKACA Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Science*. 2014;343(6174):1010–1014. doi: 10.1126/science.1249484.
 33. Graham R.P., Jin L., Knutson D.L., Kloft-Nelson S.M., Greipp P.T., Waldburger N. et al. DNAJB1-PRKACA is specific for fibrolamellar carcinoma. *Modern Pathology*. 2015;28(6):822–829. doi: 10.1038/modpathol.2015.4.
 34. Dinh T.A., Vitucci E.C.M., Wauthier E., Graham R.P., Pitman W.A., Oikawa T. et al. Comprehensive analysis of The Cancer Genome Atlas reveals a unique gene and non-coding RNA signature of fibrolamellar carcinoma. *Sci Rep*. 2017;7:44653. doi: 10.1038/srep44653.
 35. Vivekanandan P., Micchelli S.T., Torbenson M. Anterior gradient-2 is overexpressed by fibrolamellar carcinomas. *Hum Pathol*. 2009;40(3):293–299. doi: 10.1016/j.humpath.2008.08.003.
 36. Simon E.P., Freije C.A., Farber B.A., Lalazar G., Darcy D.G., Honeyman J.N. et al. Transcriptomic characterization of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(44):E5916–E5925. doi: 10.1073/pnas.1424894112.
 37. Orsatti G., Hytiroglou P., Thung S.N., Ishak K.G., Paronetto F. Lamellar fibrosis in the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma: a role for transforming growth factor beta. *Liver*. 1997;17(3):152–156. doi: 10.1111/j.1600-0676.1997.tb00798.x.
 38. Buckley A.F., Burgart L.J., Kakar S. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol*. 2006;37(4):410–414. doi: 10.1016/j.humpath.2005.12.009.
 39. Kannangai R., Sahin F., Torbenson M.S. EGFR is phosphorylated at Ty845 in hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19:1456–1461. doi: 10.1038/modpathol.3800665.
 40. Kannangai R., Vivekanandan P., Martinez-Murillo F., Choti M., Torbenson M. Fibrolamellar carcinomas show overexpression of genes in the RAS, MAPK, PIK3, and xenobiotic degradation pathways. *Hum Pathol*. 2007;38(4):639–644. doi: 10.1016/j.humpath.2006.07.019.
 41. Torbenson M., Kannangai R., Abraham S., Sahin F., Choti M., Wang J. Concurrent evaluation of p53, beta-catenin, and alpha-fetoprotein expression in human hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2004;122(3):377–382. doi: 10.1309/YHOH-3FKY-M4RM-U1JF.
 42. Sorenson E.C., Khanin R., Bamboat Z.M., Cavnar M.J., Kim T.S. et al. Genome and transcriptome profiling of fibrolamellar hepatocellular carcinoma demonstrates p53 and IGF2BP1 dysregulation. *PLoS One*. 2017;12(5):0176562. doi: 10.1371/journal.pone.0176562.
 43. Darcy D.G., Malek M.M., Kobos R., Klimstra D.S., DeMatteo R., La Quaglia M.P. Prognostic factors in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in young adults. *J Pediatr Surg*. 2015;50(1):153–156. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.039.
 44. Ang C.S., Kelley R.K., Choti M.A., Cosgrove D.P., Chou J.F., Klimstra D. et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res*. 2013;6(1):3–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23505572/>.
 45. Dahan M.H., Kastell P. Fibrolamellar hepatic carcinoma with a presentation similar to that of septic pregnancy. A case report. *J Reprod Med*. 2002;47(1):47–49. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/11838311/Fibrolamellar-hepatic-carcinoma-with-a-presentation-similar-to-that-of-septic-pregnancy-A-case-report>.
 46. Torbenson M. Fibrolamellar carcinoma: 2012 update. *Scientifica*. 2012;2012:743790. doi: 10.6064/2012/743790.
 47. Lloreta J., Vadel C., Fabregat X., Serrano S. Fibrolamellar hepatic tumor with neurosecretory features and systemic deposition of AA amyloid. *Ultrastruct Pathol*. 1994;18(1–2):287–292. doi: 10.3109/01913129409016302.
 48. Friedman A.C., Lichtenstein J.E., Goodman Z., Fishman E.K., Siegelman S.S., Dachman A.H. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 1985;157(3):583–587. doi: 10.1148/radiology.157.3.2997835.
 49. Ichikawa T., Federle M.P., Grazioli L., Madariaga J., Nalesnik M., Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology*. 1999;213(2):352–361. doi: 10.1148/radiology.213.2.r99nv31352.
 50. Brandt D.J., Johnson C.D., Stephens D.H., Weiland L.H. Imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;151(2):295–299. doi: 10.2214/ajr.151.2.295.
 51. Kadoya M., Matsui O., Takashima T., Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology*. 1992;183(3):819–825. doi: 10.1148/radiology.183.3.1316622.
 52. Ringe K.I., Husarik D.B., Sirlin C.B., Merkle E.M. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver. Part 1. Protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(1):13–28. doi: 10.2214/AJR.10.4392.
 53. Palm V., Sheng R., Mayer P., Weiss K.H., Springfield C., Mehrabi A. et al. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in gadoxetic acid-enhanced MRI. *Cancer Imaging*. 2018;18:9. doi: 10.1186/s40644-018-0143-y.
 54. Badiee S., Franc B.L., Webb E.M., Chu B., Hawkins R.A., Coakley F. Role of IV iodinated contrast material in 18F-FDG PET/CT of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(5):1436–1439. doi: 10.2214/AJR.07.3750.
 55. Mayo S.C., Mavros M.N., Nathan H., Cosgrove D., Herman J.M., Kamel I. et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg*. 2014;218(2):196–205. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.011.
 56. McAteer J.P., Goldin A.B., Healey P.J., Gow K.W. Hepatocellular carcinoma in children: epidemiology and the impact of regional lymphadenectomy on surgical outcomes. *J Pediatr Surg*. 2013;48(11):2194–2201. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.007.
 57. Amini N., Ejaz A., Spolverato G., Maithe S.K., Kim Y., Pawlik T.M. Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(12):2136–2148. doi: 10.1007/s11605-014-2667-1.
 58. Yamashita S., Vauthey J.N., Kaseb A.O., Aloia T.A., Conrad C., Hassan M.M. et al. Prognosis of Fibrolamellar Carcinoma Compared to Non-cirrhotic Conventional Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(10):1725–1731. doi: 10.1007/s11605-016-3216-x.
 59. Njei B., Konjeti V.R., Dittah I. Prognosis of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Versus Conventional Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastrointest Cancer Res*. 2014;7(2):49–54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007676/>.
 60. Fouzas I., Sotiropoulos G.C., Molmenti E.P., Beckebaum S., Schmitz K.J., Broelsch C.E. et al. «Preemptive» live donor liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A case report. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3806–3807. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.09.050.
 61. Atienza L.G., Berger J., Mei X., Shah M.B., Daily M.F., Grigorian A., Gedaly R. Liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A national perspective. *J Surg Oncol*. 2017;115(3):319–323. doi: 10.1002/jso.24515.
 62. Peacock J.G., Call J.A., Olivier K.R. Radiotherapy for metastatic fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Rare Tumors*. 2013;5(3):e28. doi: 10.4081/rt.2013.e28.
 63. Mafeld S., French J., Tiniakos D., Haugk B., Manas D., Littler P. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: treatment with yttrium-90 and subsequent surgical resection. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(5):816–820. doi: 10.1007/s00270-018-1903-6.
 64. Czaderna P., Zbrzezniak G., Narozanski W., Korzon M., Wyszomirska M., Stoba C. Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(7):825–828. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123986/>.
 65. Fonseca G.M., Varella A.D., Coelho F.F., Abe E.S., Dumarco R.B., Herman P. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma downstaging. *World J Gastrointest Surg*. 2014;6(6):107–111. doi: 10.4240/wjgs.v6.i6.107.
 66. Chakrabarti S., Tella S.H., Kommalapati A., Huffman B.M., Yadav S., Riaz I.B. et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(3):554–561. doi: 10.21037/jgo.2019.01.35.
 67. Patt Y.Z., Hassan M.M., Lozano R.D., Brown T.D., Vauthey J.N., Curley S.A., Ellis L.M. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocel-

- lular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):421–427. doi: 10.1200/JCO.2003.10.103.
68. Weeda V.B., Murawski M., McCabe A.J., Maibach R., Brugières L., Roebuck D. et al. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma – results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience. *Eur J Cancer.* 2013;49(12):2698–2704. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.012.
69. Gras P., Truant S., Boige V., Ladrat L., Rougier P., Pruvot F.R., Hebbar M. Prolonged Complete Response after GEMOX chemotherapy in a Patient with Advanced Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Case Rep Oncol.* 2012;5(1):169–172. doi: 10.1159/000338242.
70. Riehle K.J., Yeh M.M., Yu J.J., Kenerson H.L., Harris W.P., Park J.O., Yeung R.S. mTORC1 and FGFR1 signaling in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol.* 2015;28(1):103–110. doi: 10.1038/modpathol.2014.78.
71. Benito V., Segura J., Martínez M.S., Arencibia O., Lubrano A. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Metastatic to the Ovary. *Obstet Gynaecol.* 2012;32(2):200–202. doi: 10.3109/01443615.2011.621558.
72. Nowak A.K., Findlay M., Culjak G., Stockler M.R. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8):CD001024. doi: 10.1002/14651858.
73. Bauer U., Mogler C., Braren R.F., Algül H., Schmid R.M., Ehmer U. Progression after Immunotherapy for Fibrolamellar Carcinoma. *Visc Med.* 2019;35(1):39–42. doi: 10.1159/000497464.

Вклад авторов

Концепция статьи – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Волков А.Ю.

Написание текста – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Волков А.Ю.

Редактирование текста – Мороз Е.А., Лактионов К.К.

Обзор литературы – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А.

Перевод на английский язык – Антонова Е.Ю., Волков А.Ю.

Анализ материала – Мороз Е.А., Лактионов К.К.

Статистическая обработка – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Волков А.Ю.

Contribution of authors

Concept of the article – Elena Yu. Antonova, Valery V. Breder, Irina A. Dzhanian, Alexander Yu. Volkov

Text development – Elena Yu. Antonova, Valery V. Breder, Irina A. Dzhanian, Alexander Yu. Volkov

Editing text – Ekaterina A. Moroz, Konstantin K. Laktionov

Literature review – Elena Yu. Antonova, Valery V. Breder, Irina A. Dzhanian

Translation into English – Elena Yu. Antonova, Alexander Yu. Volkov

Material analysis – Ekaterina A. Moroz, Konstantin K. Laktionov

Statistical processing – Elena Yu. Antonova, Valery V. Breder, Irina A. Dzhanian, Alexander Yu. Volkov

Информация об авторах:

Антонова Елена Юрьевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-9740-3839; SPIN-код: 6335-7053; e-mail: elenaantonova5@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; SPIN-код: 9846-4360; Author ID: 280121; e-mail: vbreder@yandex.ru

Мороз Екатерина Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6775-3678; e-mail: moroz-kate@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.Н. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0003-4469-502X; SPIN-код: 7404-5133; Author ID: 160970; e-mail: lkoskos@mail.ru

Джаниян Ирина Анатольевна, врач-хирург онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6323-511X; e-mail: i-dzhanyan@mail.ru

Волков Александр Юрьевич, аспирант хирургического отделения №6 (абдоминальной онкологии) торакоабдоминального отдела Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4412-2256; SPIN-код: 3013-4392; Author ID: 1036201; e-mail: 79164577128@yandex.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Antonova, graduate student of the Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy №17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-9740-3839; e-mail: elenaantonova5@mail.ru

Valery V. Breder, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy №17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbreder@yandex.ru

Ekaterina A. Moroz, Cand. of Sci. (Med.), pathologist of the pathology Department, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6775-3678; e-mail: moroz-kate@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Irina A. Dzhanian, Surgeon, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy №17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6323-511X; e-mail: i-dzhanyan@mail.ru

Alexander Yu. Volkov, graduate student of the Surgical Department №6 (abdominal oncology) of Thoracoabdominal Department, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4412-2256; e-mail: 79164577128@yandex.ru

Отечественный многоцентровой опыт применения талазопариба в лечении больных BRCA-ассоциированным метастатическим раком молочной железы

Т.Ю. Семиглазова^{1,8}✉, e-mail: tsemiglazova@mail.ru, Е.В. Лубенникова², Л.В. Болотина³, Р.В. Орлова^{4,7}, Ф.В. Моисеенко^{1,5}, А.И. Авраменко⁴, Е.В. Артемьева⁵, С.А. Бороздина⁴, А.А. Вахитова⁷, Н.М. Волков⁵, И.П. Ганьшина², Ш.А. Джалилова¹, Л.Г. Жукова⁶, Б.С. Каспаров¹, А.А. Качмазов², В.В. Клименко¹, А.Л. Корниецкая³, А.А. Мещеряков², А.А. Пайчадзе³, А.Н. Полторацкий¹, О.Е. Рябишина², М.Л. Степанова⁵, Е.Н. Имянитов^{1,8}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3

⁴ Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56

⁵ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

⁶ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

⁷ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

⁸ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Наличие герминальной BRCA-мутации встречается у 3–4% всех больных раком молочной железы (РМЖ) при различных биологических подтипах, но значительно с большей частотой у пациенток с трижды негативным биологическим подтипом (в 10–20% случаев). Для лечения больных HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией, доказана эффективность биологически направленных таргетных препаратов из группы PARP-ингибиторов (олапариб и талазопариб).

Цель. Сравнение результатов отечественного опыта применения талазопариба у больных HER2-gBRCA+ мРМЖ с данными регистрационного исследования EMBRACA.

Материалы и методы. В рамках многоцентровой программы расширенного доступа при поддержке компании Pfizer 24 больные HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией (HER2-gBRCA1+ мРМЖ), получили по жизненным показаниям таргетную терапию PARP-ингибитором талазопарибом в стандартной дозе внутрь 1 мг/сут. Средний возраст больных составил 50 лет (29–90 лет).

Результаты. Объективный ответ (ОО) был зарегистрирован в 29% случаев, контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) в 71% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) составила 6,5 мес. (95% ДИ [3–10]). Объективный ответ, контроль над заболеванием и мВБП были оценены в зависимости от биологического подтипа, количества линий предшествующей терапии и наличия платиносодержащих агентов в анамнезе.

Объективный ответ, контроль над заболеванием были оценены в зависимости от биологического подтипа: у больных ER+ HER2-мРМЖ против больных трижды негативным подтипом ОО составил 33% vs 22%, контроль над заболеванием – 83% vs 61% соответственно. При наличии < 3 против ≥ 3 линий терапии по поводу метастатической болезни в анамнезе ОО составил 31% vs 12,5%, контроль над заболеванием – 75% vs 50% случаев соответственно. При наличии против отсутствия платиносодержащих агентов в анамнезе ОО был отмечен у 22% vs 33% случаев, контроль над заболеванием – 67% vs 67% соответственно.

У больных с люминальным подтипом против больных трижды негативным подтипом мВБП составила 9 мес. vs 5 мес. соответственно (ОР = 0,705; 95% ДИ [0,231–2,147]; p = 0,5208). Медиана ВБП при наличии < 3 против ≥ 3 линий терапии по поводу метастатической болезни в анамнезе составила 9 мес. vs 4 мес. соответственно (ОР = 4,216; 95% ДИ [1,334–13,327]; p = 0,0056). При наличии против отсутствия платиносодержащих агентов в предыдущих линиях терапии – 5 мес. vs 9,5 мес. соответственно (ОР = 1,484; 95% ДИ [0,48–4,582]; p = 0,4750).

На фоне лечения талазопарибом были отмечены нежелательные явления 3–4-й ст. у 5 больных (20,8%). Среди них анемия средней и тяжелой степени у 3 больных (12,5%), тромбоцитопения у 1 больного (4%) и нейтропения у 1 больного (4%). Большинство пациентов (79,5%), получивших талазопариб, не требовали коррекции дозы. Необходимость в снижении дозы до 0,75 мг отмечена у 3 больных (12,5%), до 0,5 мг – у 2 больных (8%). Гемотрансфузии были проведены 3 пациентам. Для эффективного управления безопасностью терапии необходим регулярный мониторинг показателей крови.

Заключение. Таким образом, таргетная терапия талазопарибом является эффективной опцией лечения больных HER2-gBRCA+ мРМЖ.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, мутация BRCA, PARP-ингибиторы, талазопариб, объективный ответ, контроль над заболеванием, выживаемость без прогрессирования, анемия, тромбоцитопения

Для цитирования: Семиглазова Т.Ю., Лубенникова Е.В., Болотина Л.В., Орлова Р.В., Моисеенко Ф.В., Авраменко А.И., Артемьева Е.В., Бороздина С.А., Вахитова А.А., Волков Н.М., Ганьшина И.П., Джалилова Ш.А., Жукова Л.Г., Каспаров Б.С., Качмазов А.А., Клименко В.В., Корниецкая А.Л., Мещеряков А.А., Пайчадзе А.А., Полторацкий А.Н., Рябишина О.Е., Степанова М.Л., Имянитов Е.Н. Отечественный многоцентровой опыт применения талазопариба в лечении больных brca-ассоциированным метастатическим раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2020;(20):143–149. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-143-149.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Russian multicenter experience of using talazoparib in the treatment of patients with BRCA-associated metastatic breast cancer

Tatiana Yu. Semiglazova^{1,8}✉, e-mail: tsemiglazova@mail.ru, Elena V. Lubennikova², Larisa V. Bolotina³, Rashida V. Orlova^{4,7}, Fedor V. Moiseenko^{1,5}, Inna V. Avramenko⁴, Elizaveta V. Artemeva⁵, Sofya A. Borozdina⁴, Almira A. Vakhitova⁷, Nikita M. Volkov⁵, Inna P. Ganshina², Sheyla A. Dzhililova¹, Liudmila G. Zhukova⁶, Boris S. Kasparov¹, Andrei A. Kachmazov², Veronika V. Klimenko¹, Anna L. Kornietskaya³, Andrey A. Meshcheryakov², Anna A. Paichadze³, Artem N. Poltoratsky¹, Oksana E. Ryabishina², Maria L. Stepanova⁵, Evgeny N. Imyanitov^{1,8}

¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

³ Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴ City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

⁵ St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68A, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

⁶ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

⁷ St Petersburg University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. The presence of a germinal BRCA mutation occurs in 3–4% of all breast cancer (BC) patients with various biological subtypes, but significantly with a high frequency in patients with a triple negative biological subtype (in 10–20% of cases). For the treatment of patients with HER2-negative metastatic breast cancer associated with gBRCA mutation, the effectiveness of biologically targeted drugs from the group of PARP inhibitors (olaparib and talazoparib) has been proven.

Purpose. Comparison of the results of our experience with the use of talazoparib in patients with HER2-gBRCA+ + mBC with the data of the EMBRACA registration study.

Materials and methods. As part of the multicenter compassionate use program (CUP) with the support of Pfizer, 24 patients with HER2-negative metastatic gBRCA-associated mutation metastatic breast cancer (HER2-gBRCA+ breast cancer) received biologically targeted therapy with the PARP inhibitor talazoparib at a standard oral dose of 1 mg per day for vital indications. The average age of patients with HER2-gBRCA+ breast cancer was 50 years (29–90 years).

Results. Objective response (OR) was registered in 29% of cases, disease control (OR+stabilization) – in 71% of cases. The median progression-free survival (PFS) was 6.5 months (95% CI [3–10]). Objective response, disease control, and median PFS were evaluated depending on the biological subtype, the number of lines of previous therapy, and the presence of platinum-containing agents in the anamnesis.

Objective response and disease control were evaluated depending on the biological subtype: in patients with ER+HER2-mBC versus patients with triple negative subtype, OR was 33% vs 22%, and disease control was 83% vs 61%, respectively. In the presence of < 3 vs ≥ 3 lines of therapy for metastatic disease in the anamnesis, OR was 31% vs 12.5%, disease control – 75% vs 50% of cases, respectively. In the presence or absence of platinum-containing agents in the anamnesis, OR was observed in 22% vs 33% of cases, and disease control – 67% vs 67%, respectively.

In patients with the luminal subtype versus patients with the triple negative subtype, the PFS was 9 months vs 5 months, respectively (HR = 0.705; 95% CI [0.231–2.147]; p = 0.5208). Median PFS in the presence of <3 vs ≥3 lines of therapy for metastatic disease in the anamnesis was 9 months vs 4 months, respectively (HR = 4.216; 95% CI [1.334–13.327]; p = 0.0056). In the presence or absence of platinum-containing agents in previous lines of therapy – 5 months vs 9.5 months, respectively (HR = 1.484; 95% CI [0.48–4.582]; p = 0.4750).

During the treatment with talazoparib adverse events of the 3rd-4th grades were observed in 5 patients (20,8%). These include moderate and severe anemia in 3 patients (12.5%), thrombocytopenia in 1 patient (4%), and neutropenia in 1 patient (4%). The majority of patients (79,5%), which received talazoparib, did not require dose adjustment. The need to reduce the dose to 0.75 mg was noted in 3 patients (12.5%), to 0.5 mg – in 2 patients (8%). Hemotransfusion was performed in 3 patients. For effective therapy safety management regular monitoring of blood parameters is necessary.

Conclusion. Thus, targeted therapy with talazoparib is an effective treatment option for HER2-gBRCA+ mBC.

Keywords: metastatic breast cancer, BRCA mutation, PARP inhibitors, talazoparib, objective response, disease control, progression-free survival, anemia, thrombocytopenia

For citation: Semiglazova T.Yu., Lubennikova E.V., Bolotina L.V., Orlova R.V., Moiseenko F.V., Avramenko I.V., Artemeva E.V., Borozdina S.A., Vakhitova A.A., Volkov N.M., Ganshina I.P., Dzhililova S.A., Zhukova L.G., Kasparov B.S., Kachmazov A.A., Klimenko V.V., Kornietskaya A.L., Meshcheryakov A.A., Paichadze A.A., Poltoratsky A.N., Ryabishina O.E., Stepanova M.L., Imyanitov E.N. Russian multicenter experience of using talazoparib in the treatment of patients with brca-associated metastatic breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):143–149. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-143-149.

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

ВВЕДЕНИЕ

Наличие герминальной BRCA-мутации встречается у 3–4% всех больных раком молочной железы при различных биологических подтипах, но значительно с большей частотой у пациенток с трижды негативным биологическим подтипом (в 10–20% случаев) [1, 2]. Для больных метастатическим РМЖ с наличием герминальной BRCA-мутации доказана эффективность таргетных препаратов из группы PARP-ингибиторов, в основе противоопухолевого действия которых лежит механизм «синтетической летальности», направленный на BRCA-дефицитные опухоли [1, 3–9]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы два PARP-ингибитора (олапариб и талазопариб) для лечения больных HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией [6–9].

Целью данного анализа является сопоставление результатов отечественного многоцентрового опыта применения талазопариба, полученного в ходе реальной клинической практики у больных HER2- gBRCA+ мРМЖ, с данными регистрационного исследования EMBRACA [7, 8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С марта 2018 г. по июнь 2020 г. в рамках программы расширенного доступа в различных российских онкологических учреждениях приняли участие 24 пациентки с HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией (HER2- gBRCA+ мРМЖ). До включения в программу все пациенты подписывали информированное согласие на основе ознакомления. Определение BRCA-мутации проводилось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [10]. Все реакции ПЦР проводились при соблюдении стандартных условий в соответствии с методикой, описанной в оригинальной статье [10]. Спектр мутаций BRCA1 у больных HER2- мРМЖ: BRCA1 c.5382 мутация обнаружена у 16 (67%) больных, BRCA1 4153delA – у 2 (8,3%), BRCA1 c.5251 – у 1 (4,2%), BRCA1 C61G – у 1 (4,2%), BRCA1 c.4154delA – у 1 (4,2%), BRCA1 2080delA – у 1 (4,2%), BRCA1 c.1629delC – у 1 (4,2%), BRCA1 p.Cys61Gly – у 1 (4,2%).

Средний возраст пациенток составил 50 лет (от 29 до 90 лет), из них с билатеральным метакронным РМЖ – 9 больных (37,5%), с первично множественными опухолями – 3 больных (12,5%). У всех больных метастатическим РМЖ было определено и подтверждено наличие носительства gBRCA-мутации 1-го типа. Большинство (n = 18) были с трижды негативным мРМЖ (75%), тогда как с ER+HER2-мРМЖ – 6 больных (25%). Висцеральные метастазы были зарегистрированы у 50%, метастазы в головном мозге – у 20,8% больных. Проведена 1 линия системной терапии у 8 (33,5%), 2 линии терапии – у 7 больных (29%), 3 и более линий – у 8 (33,5%) человек. Не было терапии по поводу метастатического заболевания у одной больной. Препараты платины ранее получали 18 женщин (75%). Адъювантная и/или неоадъювантная терапия проводилась у 19 (79%) больных HER2- gBRCA+ мРМЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

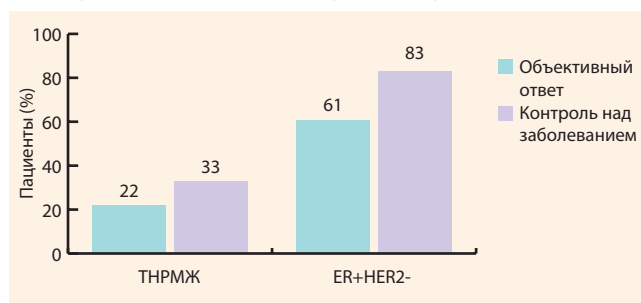
В рамках анализа многоцентрового опыта применения талазопариба в условиях реальной клинической практики была оценена эффективность и переносимость биологически направленной таргетной терапии PARP-ингибитором талазопарибом в стандартной дозе внутрь 1 мг/сут у 24 пациенток HER2- gBRCA+ мРМЖ. Объективный ответ, контроль над заболеванием и МВБП были оценены в зависимости от биологического подтипа, количества линий предшествующей терапии и наличия платиносодержащих агентов в анамнезе.

В качестве наилучшего ответа полный регресс был зарегистрирован у 1 (4%), частичный регресс – у 6 (25%), стабилизация – у 10 (42%), прогрессирование – у 7 больных (29%). Объективный ответ отмечен у 7 больных (29%) при максимальной длительности ответа на терапию до 26+ мес. Тогда как в исследовании EMBRACA объективный ответ составил 62,6%, при этом клиническое преимущество у 68,6% было выявлено на 24-й нед. лечения. В это регистрационное исследование включались больные HER2- gBRCA+ мРМЖ, которые могли получать: не более 3 линий терапии по поводу метастатического рака (талазопариб получали в 3-й линии только 4,2% пациентов); препараты платины, но без прогрессирования на них в течение 6 мес. после окончания неоадъювантной и/или адъювантной терапии или без прогрессирования на терапии метастатического рака (16%). В исследование EMBRACA могли также включаться пациенты с церебральными метастазами (15%). Полученные различия в частоте ОО в многоцентровой программе сострадательного доступа могут быть объяснены значительной предпочтительностью участниц в условия реальной клинической практики (33,5% больных получали 3 и более линий терапии).

У больных ER+HER2- мРМЖ (n = 18) против больных трижды негативным подтипом (n = 6) объективный ответ составил 33% vs 22%, контроль над заболеванием – 83% vs 61% соответственно (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Объективный ответ (ОО) и контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCA+ мРМЖ в зависимости от биологического подтипа

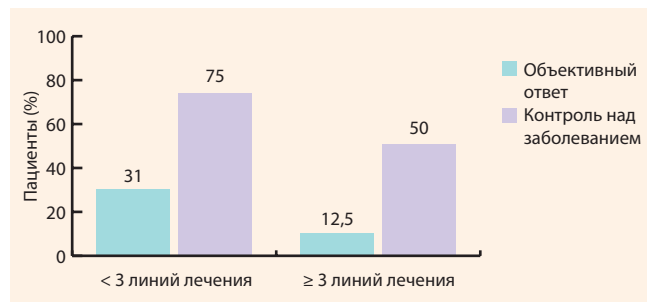
● **Figure 1.** Objective response (OR) and disease control (RO + stable disease) during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCA+ mBC depending on biological subtype



При наличии < 3 ($n = 16$) против ≥ 3 линий терапии ($n = 8$) по поводу метастатической болезни в анамнезе ОО зарегистрирован в 31% vs 12,5%, контроль над заболеванием – 75% vs 50% случаев соответственно (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Объективный ответ (ОО) и контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от числа линий предшествующей химиотерапии в анамнезе

● **Figure 2.** Objective response (OR) and disease control (OR + stable disease) during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCAm + mBC depending on the number of prior chemotherapy lines in past medical history



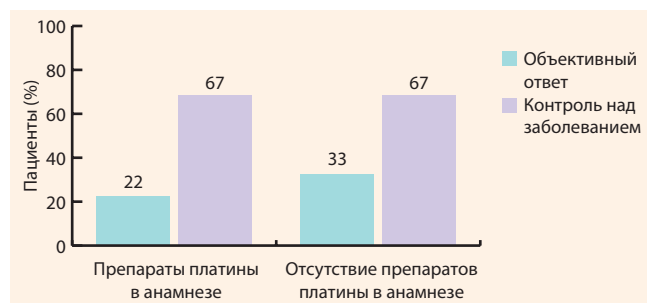
При наличии ($n = 18$) против отсутствия платиносодержащих агентов в анамнезе ($n = 6$) ОО был зарегистрирован у 22% vs 33% случаев, а контроль над заболеванием – 67% vs 67% соответственно (рис. 3).

В рамках анализа отечественного многоцентрового опыта применения талазопариба в условиях реальной клинической практики (рис. 4) у 24 больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,5 мес. (95% ДИ [3–10]), тогда как в регистрационном исследовании мВБП была выше и оказалась равна 8,6 мес.

У больных ER+HER2- мПМЖ против больных трижды негативным подтипом (ТН мПМЖ) мВБП составила 9 мес. vs 5 мес. (HR = 0,705 95% ДИ [0,231–2,147]; $p = 0,5208$ соответственно (рис. 5).

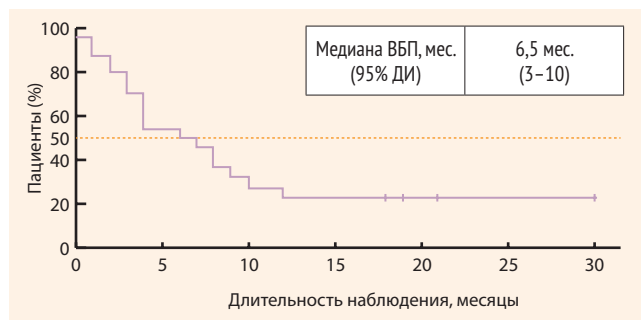
● **Рисунок 3.** Объективный ответ (ОО) и контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от наличия препаратов платины в анамнезе

● **Figure 3.** Objective response (OR) and disease control (OR + stable disease) during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCAm + mBC depending on the presence of platinum drugs in past medical history



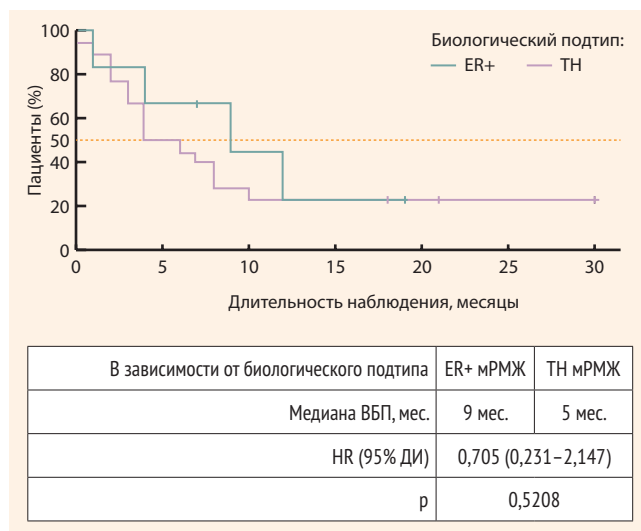
● **Рисунок 4.** Медиана ВБП на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ

● **Figure 4.** Median progression free survival (PFS) during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCAm + mBC



● **Рисунок 5.** Медиана ВБП на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от биологического подтипа

● **Figure 5.** Median PFS during therapy with thalazoparib in patients with HER2- gBRCAm + mBC depending on biological subtype



Медиана ВБП (рис. 6) при наличии < 3 против ≥ 3 линий терапии по поводу метастатической болезни в анамнезе достигла 9 мес. vs 4 мес. соответственно (OR = 4,216 95% ДИ [1,334–13,327]; $p = 0,0056$).

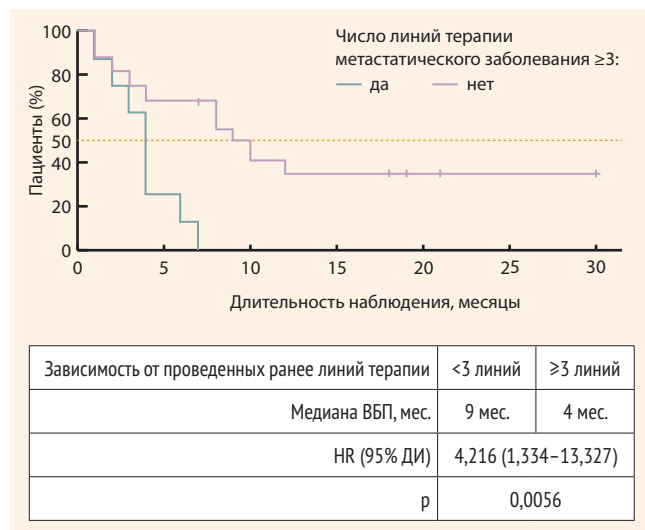
Медиана ВБП оказалась ниже (рис. 7) в группе пациентов, у которых проводилась терапия платиносодержащими агентами по сравнению с пациентами, у кого ранее платиносодержащие агенты не применялись.

На фоне лечения талазопарибом были отмечены нежелательные явления 3–4-й ст. у 5 больных (20,8%). Среди них анемия средней и тяжелой степени зафиксирована у 3 (12,5%), тромбоцитопения у 1 (4%) и нейтропения у 1 больной (4%). Большинство пациентов (79,5%), получивших талазопариб, не требовали коррекции дозы. Необходимость в снижении дозы до 0,75 мг потребовалась 3 больным (12,5%), до 0,5 мг – 2 (8%). Гемотрансфузии были проведены 3 участникам программы.

По данным регистрационного исследования EMBRACA, наиболее частыми побочными явлениями в группе талазопариба были анемия (52,8%), повышенная утомляемость

● **Рисунок 6.** Медиана ВБП на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от количества линий предшествующего лечения

● **Figure 6.** Median PFS during therapy with talazoparib in patients with HER2- gBRCAm+ mBC depending on the number of prior chemotherapy lines



(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 66% больных, отмена препарата – 5,9%.

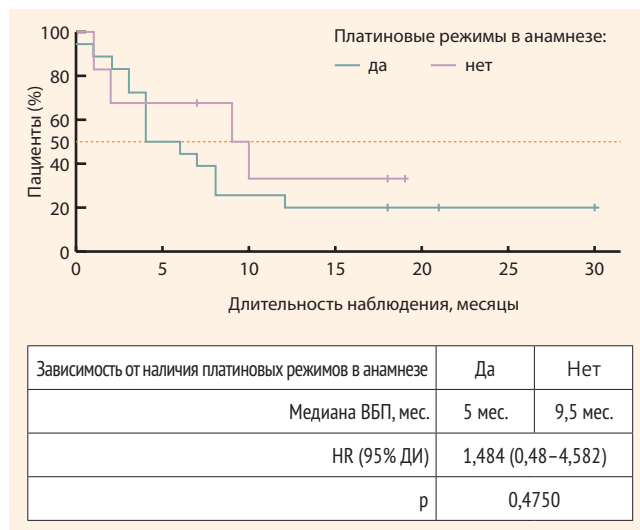
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия PARP-ингибитором талазопарибом внутрь в дозе 1 мг/сут в условиях реальной клинической практики эффективна у больных gBRCA-ассоциированным HER2-негативным метастатическим РМЖ независимо от биологического подтипа, количества линий предшествующей терапии и наличия платиносодержащих агентов в анамнезе, что сопоставимо с результатами регистрационного исследования EMBRACA.

Обращает на себя внимание более низкая частота объективного ответа, полученного на талазопарибе, у больных в рамках анализа отечественного многоцентрового опыта применения талазопариба (29%) по сравнению с 62,6% объективного ответа в регистрационном исследовании EMBRACA. Полученные результаты могут быть объяснены включением в реальной клинической практике более предлеченных больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ (33,5% больных получали 3 и более линий терапии),

● **Рисунок 7.** Медиана ВБП на фоне приема талазопариба у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ в зависимости от наличия платиносодержащих режимов в анамнезе

● **Figure 7.** Median PFS during therapy with talazoparib in patients with HER2- gBRCAm+ mBC depending on the presence of platinum-containing regimens in past medical history



тогда как в исследовании EMBRACA талазопариб получали в 3-й линии только 4,2% пациентов.

Наиболее высокие показатели объективного ответа, контроля над заболеванием и выживаемости без прогрессирования были отмечены у больных HER2- gBRCAm+ мПМЖ, получавших талазопариб в более ранних линиях лечения. Медиана ВБП при наличии < 3 против ≥ 3 линий терапии по поводу метастатического заболевания составила 9 мес. против 4 мес. соответственно ($p = 0,0056$) (рис. 7).

Терапия талазопарибом может сопровождаться развитием гематологической токсичности (анемией, тромбоцитопенией). По полученным данным, до 79,5% пациентов не требовали коррекции дозы талазопариба в процессе лечения. Важно помнить, что для эффективного управления безопасностью терапии обязателен регулярный мониторинг гематологических показателей.

Таким образом, таргетная терапия PARP-ингибитором талазопарибом внутрь в дозе 1 мг/сут является эффективной опцией лечения с управляемым профилем токсичности для больных gBRCA-ассоциированным HER2-негативным метастатическим раком молочной железы.

Поступила / Received 05.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.10.2020
Принята в печать / Accepted 04.11.2020

Список литературы / References

1. Tung N.M., Boughey J.C., Pierce L.J., Robson M.E., Bedrosian I., Dietz J.R. et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(18):2080–2106. doi: 10.1200/JCO.20.00299.
2. Sokolov A.P., Sokolova T.N., Ni V.I., Preobrazhenskaya E.V., Iyevleva A.G., Aleksakhina S.N. et al. Frequency and spectrum of founder and non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2020;184:229–235. doi: 10.1007/s10549-020-05827-8.
3. Lord C.J., Ashworth A. PARP inhibitors: synthetic lethality in the clinic. *Science.* 2017;355(6330):1152–1158. doi: 10.1126/science.aam7344.
4. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Mol Oncol.* 2011;5(4):387–393. doi: 10.1016/j.molonc.2011.07.001.
5. Javle M., Curtin N.J. The potential for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2011;3(6):257–267. doi: 10.1177/1758834011417039.
6. 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. *New Engl J Med.* 2017;377(6):523–533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450.
7. 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.
 8. Yanke Yu., Elmeliegy M., Litton J.K., Tudor I.C., Czibere A., Zheng J., Wang D.D. Talazoparib Exposure-Efficacy Analysis in Patients With Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations in the EMBRACA Trial. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(10):1324–1333. doi: 10.1002/jcph.1623.
 9. 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.* 2019;9(3s2):128–163. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163.
 10. Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tyulyandin S.A., Frolova M.A. Practical guidelines for drug management of invasive breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours.* 2019;9(3s2):128–163. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-128-163.
 11. Городнова Т.В., Максимов С.Я., Гусейнов К.Д., Имянитов Е.Н. Оценка эффективности платиносодержащей химиотерапии у больных раком яичников носительниц мутаций в гене BRCA1/2. *Вопросы онкологии.* 2014;60(3):339–342. Режим доступа: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/download/139/139>.
 12. Gorodnova T.V., Maximov S.Ya., Guseinov K.D., Imanyitov E.N. Evaluation of the effectiveness of platinum-based chemotherapy in ovarian cancer patients carriers of mutations in BRCA1/2. *Voprosi Onkologii = Problems in Oncology.* 2014;60(3):339–342. Available at: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/download/139/139>.

Информация об авторах:

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующая отделом – ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-5289-7866; e-mail: lubennikova@yandex.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; ORCID: 0000-0003-4879-2687; e-mail: lbolotina@yandex.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; главный специалист по клинической онкологии и реабилитации, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-4447-9458; e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Моисеенко Федор Владимирович, д.м.н., доцент, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; заведующий отделением химиотерапии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; ORCID: 0000-0003-2544-9042; e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Авраменко Инна Владимировна, врач-онколог, заведующая 11-м химиотерапевтическим отделением, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-2003-7938; e-mail: innchik1980@yandex.ru

Артёмьева Елизавета Владимировна, врач-онколог отделения химиотерапии, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; ORCID: 0000-0002-9790-4967; e-mail: mukhina_ev@mail.ru

Бороздина Софья Александровна, врач-онколог, Городской клинический онкологический диспансер, 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-1363-4451; e-mail: borozdinas@icloud.com

Вахитова Альмира Альбердовна, аспирант, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; ORCID: 0000-0003-1321-3657; e-mail: alberdovna@mail.ru

Волков Никита Михайлович, к.м.н., начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68А; ORCID: 0000-0002-6232-257X; e-mail: volkovnm@gmail.com

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0105-9376; e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Джалилова Шейла Азизовна, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-9242-1755; e-mail: dzhalilova.sheila@gmail.com

Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по онкологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ORCID: 0000-0003-4848-6938; e-mail: zhukova@mknc.ru

Каспаров Борис Сергеевич, к.м.н., врач-онколог, заведующий клинко-диагностическим отделением, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0003-0341-3823; e-mail: boriankaspárov@mail.ru

Качмазов Андрей Александрович, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; ORCID: 0000-0001-5530-3234; e-mail: andrewkachmazov@gmail.com

Клименко Вероника Викторовна, врач-онколог клинко-диагностического отделения, научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-8881-3414; e-mail: veronika30081987@mail.ru

Корниетская Анна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; ORCID: 0000-0003-0092-0459; e-mail: kornietskaya@mail.ru

Мещеряков Андрей Альбертович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6009-653X; e-mail: andrey.mescheryakov@ronc.ru

Пайчадзе Анна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3; ORCID: 0000-0001-7912-8055; e-mail: paianng@mail.ru

Полторацкий Артем Николаевич, к.м.н., врач-онколог, заведующий отделом доклинических и клинических исследований, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-7650-1122; e-mail: 1.5artem@gmail.com

Рябишина Оксана Евгеньевна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7871-0358; e-mail: oxanaryabishina@yandex.ru

Степанова Мария Леонидовна, научный сотрудник научного отдела, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; ORCID: 0000-0002-8800-9637; e-mail: kshelekhova@mail.ru

Имянитов Евгений Наумович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста и лаборатории молекулярной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0003-4529-7891; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Semiglazova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head and Leading Research Associate of Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-4305-6691; e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Elena V. Lubennikova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-5289-7866; e-mail: lubennikova@yandex.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Unit, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0003-4879-2687; e-mail: lbolotina@yandex.ru

Rashida V. Orlova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Oncology, Faculty of Medicine, St Petersburg University; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Specialist in Clinical Oncology and Rehabilitation, City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-4447-9458; e-mail: orlova_rashida@mail.ru

Fedor V. Moiseenko, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Research Associate, Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Head of Chemotherapy Unit, St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-2544-9042; e-mail: moiseenkofv@gmail.com

Anna V. Avramenko, Oncologist, Head of Chemotherapy Unit No. 11, City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-2003-7938; e-mail: innchik1980@yandex.ru

Elizaveta V. Artemeva, Oncologist, Chemotherapy Unit, St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-9790-4967; e-mail: mukhina_ev@mail.ru

Sofya A. Borozdina, Oncologist, City Clinical Oncological Dispensary; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-1363-4451; e-mail: borozdinas@icloud.com

Almira A. Vakhitova, Postgraduate Student, St Petersburg University; 7-9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0003-1321-3657; e-mail: alberdovna@mail.ru

Nikita M. Volkov, Cand. of Sci. (Med.), Head Officer of Departments of Chemotherapeutic and Radiotherapeutic Profile, St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-6232-257X; e-mail: volkovnm@gmail.com

Inna P. Ganshina, Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Associate, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0105-9376; e-mail: ganshinainna77@mail.ru

Sheyla A. Dzhalilova, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-9242-1755; e-mail: dzhalilova.sheila@gmail.com

Liudmila G. Zhukova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director of Oncology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; ORCID: 0000-0003-4848-6938; e-mail: zhukova@mknc.ru

Boris S. Kasparov, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Clinical Diagnostic Department, Research Associate of Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0003-0341-3823; e-mail: boriankasparov@mail.ru

Andrei A. Kachmazov, Junior Research Associate, Department of Medication-Based Tumour Treatment, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0001-5530-3234; e-mail: andrewkachmazov@gmail.com

Veronika V. Klimenko, Oncologist, Clinical Diagnostic Department, Research Associate of Scientific Department of Therapeutic Oncology and Rehabilitation Innovative Methods; Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-8881-3414; e-mail: veronika30081987@mail.ru

Anna L. Kornietskaya, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate of Chemotherapy Unit, Department of Medication-Based Tumour Treatment, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0003-0092-0459; e-mail: kornietskaya@mail.ru

Andrey A. Meshcheryakov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6009-653X; e-mail: andrey.meshcheryakov@ronc.ru

Anna A. Paichadze, Cand. of Sci. (Med.), Research Associate of Chemotherapy Unit, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2-y Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; ORCID: 0000-0001-7912-8055; e-mail: paiaann@mail.ru

Artem N. Poltoratsky, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Head of Department of Preclinical and Clinical Studies, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-7650-1122; e-mail: 1.5artem@gmail.com

Oksana E. Ryabishina (Med.), Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7871-0358; e-mail: oxanaryabishina@yandex.ru

Maria L. Stepanova, Research Associate of Research Department, St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-8800-9637; e-mail: kshelekhova@mail.ru

Evgeny N. Imyanitov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Department of Tumour Biology and Molecular Oncology Laboratory, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0003-4529-7891; e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия в лечении больных раком легкого

Т.Н. Борисова[✉], e-mail: tborisova111@gmail.com, А.В. Назаренко, К.К. Лактионов, С.И. Ткачев, С.Б. Алиева, В.В. Бредер, О.П. Трофимова, В.В. Глебовская, А.А. Федорова, Д.Т. Маринов, Н.А. Мещерякова, С.М. Иванов, С.С. Герасимов

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

Резюме

Введение. Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) больных раком легкого I–II стадии в настоящее время является методом выбора для лечения функционально неоперабельных пациентов. Однако остается ряд нерешенных вопросов, связанных с прогнозированием эффективности лечения и частоты осложнений, и интеграция в процесс планирования и лечения новых технологий позволяет расширить поиск предиктивных факторов.

Материалы и методы. С 2014 г. проведена СРТ 42 больным раком легкого клинической I–IIa стадии (сT1N0M0 – 16 больных, сT2N0M0 – 26 больных). Большинство пациентов (38) признаны функционально неоперабельными в связи с сопутствующей патологией, 4 условно-операбельных больных отказались от операции. У 11 пациентов в анамнезе имелись первично-множественные опухоли, у 3 больных определялись центральные формы рака легкого. При планировании применялась методика 4D КТ–ИТВ. Использованные варианты фракционирования: 10 Гр x 5 фракций (n = 29) и 7 Гр x 8 фракций (n = 13) – BED = 100 Гр.

Результаты. При медиане прослеженности 32 мес. (диапазон 6–56 мес.) 3-летний локальный контроль составил 94%. При прогрессировании наблюдалось регионарное и отдаленное метастазирование. Изолированных локальных рецидивов не отмечено. Общая 3-летняя выживаемость – 74% (95% ДИ, 60–90), 3-летняя опухоль-специфическая выживаемость – 84% (95% ДИ, 71–98). При однофакторном анализе выявлено достоверное прогностическое влияние режима фракционирования (p = 0,04) и близкое к достоверности влияние исходного уровня SUV_{max} (p = 0,07). Легочная токсичность 3-й степени отмечена у 4 (9%) пациентов, один пациент с опухолью центральной локализации умер от легочного кровотечения (токсичность 5-й степени). Боли в области грудной стенки 3-й степени отмечены у 3 (7%) пациентов, у двух из которых произошел бессимптомный перелом ребра.

Выводы. При современных подходах к планированию и реализации СРТ необходим поиск дополнительных предикторов эффективности и токсичности лечения. Предикторными факторами эффективности могут являться режим подведения суммарной дозы и исходный SUV_{max} опухоли.

Ключевые слова: стереотаксическая радиотерапия, рак легкого, общая выживаемость, опухоль-специфическая выживаемость, лучевая токсичность, предикторные факторы

Для цитирования: Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Лактионов К.К., Ткачев С.И., Алиева С.Б., Бредер В.В., Трофимова О.П., Глебовская В.В., Федорова А.А., Маринов Д.Т., Мещерякова Н.А., Иванов С.М., Герасимов С.С. Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия в лечении больных раком легкого. *Медицинский совет.* 2020;(20):150–156. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-150-156.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Stereotactic hypofractionative radiotherapy in the treatment of patients with lung cancer

Tatiana N. Borisova[✉], e-mail: tborisova111@gmail.com, Aleksey V. Nazarenko, Konstantin K. Laktionov, Sergey I. Tkachev, Sevil B. Alieva, Valeriy V. Breder, Oxana P. Trofimova, Valeriya V. Glebovskaya, Anna A. Fedorova, Dimitri T. Marinov, Nadezhda A. Meshcheriakova, Stanislav M. Ivanov, Sergey S. Gerasimov

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Nowadays the stereotactic radiotherapy (SRT) of patients with clinical stage I–II lung cancer is the choice of the treatment modality for functionally inoperable patients. It shows safety and high efficiency in reaching the local control. Though there is a range of unsolved issues connected with the prediction of treatment efficiency and frequency of complications, an integration of new technologies in the planning and treatment process allows to widen the search of the predictive factors.

Materials and methods. Since 2014, 42 patients (T1N0M0 – 16 patients, T2N0M0 – 26 patients) with clinical stage I–IIa lung cancer have underwent SRT. The majority of patients (38) have been recognized as functionally inoperable due to the concurrent broncho-pulmonary pathology, 4 conditionally operable patients have refused an operation. 11 patients had the primary multiple tumors in their anamneses, 3 patients had a central tumor. Used dose fractionation options were: 10 Gy x 5 fractions (n = 29) and 7 Gy x 8 fractions (n = 13) – BED = 100 Gy.

Results. The median follow-up was 32 months (range 6–56 months). The 3-year local control was 94%. The isolated local recurrences were not registered. Overall 3-year survival rate was 74% (95% CI, 60–90) and a 3-year tumor-specific survival rate – 84% (95% CI, 71–98). During one-factor analysis a reliable influence on the prognosis of the fractionation regimen (p = 0,04)

and, close to reliability, the initial SUV_{max} level influence ($p = 0,07$) were revealed. Grade 3 pulmonary toxicity was observed in 4 (9%) patients, one patient with a Central tumor died from pulmonary hemorrhage (grade 5 toxicity). Grade 3 chest pain was observed in 3 (7%) patients, two of them had a rib fracture.

Conclusions. With modern approaches to SRT treatment planning and delivery there should be a search for additional treatment efficiency and toxicity predictors. The total dose delivery regimen and initial tumor SUV_{max} can be predictive efficiency factors, while the pulmonary tissue volume can be a predictive toxicity factor.

Keywords: stereotactic radiotherapy, lung cancer, overall survival, disease-specific survival, radiation toxicity, predictor factors

For citation: Borisova T.N., Nazarenko A.V., Laktionov K.K., Tkachev S.I., Alieva S.B., Breder V.V., Trofimova O.P., Glebovskaya V.V., Fedorova A.A., Marinov D.T., Meshcheriakova N.A., Ivanov S.M., Gerasimov S.S. Stereotactic hypofractionative radiotherapy in the treatment of patients with lung cancer. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):150–156. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-150-156.

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

ВВЕДЕНИЕ

Каждый год во всем мире от рака легкого умирает столько же людей, сколько от рака предстательной железы, молочной железы и толстой кишки вместе взятых – до 1,6 млн смертей [1]. При имеющейся неблагоприятной тенденции увеличения частоты распространенных форм рака легкого, лишь у 15% больных имеется процесс, ограниченный первичной опухолью легкого на момент постановки диагноза [2]. Основные трудности при планировании лечения больных I–II стадии рака легкого обусловлены значимой сопутствующей патологией и пожилым возрастом. Это означает снижение на 15–20% числа больных, способных перенести оперативное лечение, когда, помимо стандартной лобэктомии, у 5–15% пациентов необходимо выполнение билобэктомии и еще у 4–15% – пневмонэктомии [3].

Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) представляет собой высокоточную лучевую терапию с использованием крупных доз за небольшое количество фракций. По данным Американского общества радиационной онкологии (ASTRO), частота выполнения СРТ в возрастной группе 60 лет составляет 11% и возрастает до 39% в возрастной группе 90 лет ($p < 0,001$). При этом показатель общей 2-летней выживаемости больных, получивших СРТ, увеличился с 2004 по 2011 г. с 39 до 58% ($p < 0,001$) [4, 5].

Подведение аблативных доз, превышающих толерантность окружающих структур, требует высокой степени прецизионности, значительного градиента дозы, технологических инструментов компенсации движения опухоли, «риск-адаптивных» доз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2014 г. получили СРТ и находились под наблюдением 42 больных раком легкого клинической I–IIa стадии. Цитологическое или гистологическое подтверждение немелкоклеточного рака легкого было получено с использованием трансторакальных пункций и эндоскопических биопсий. Определение стадии процесса проводилось с использованием компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвукового исследования органов и лимфоузлов и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Часть больных (11–26%) имели в анамнезе изле-

ченную ранее злокачественную опухоль (первично-множественные злокачественные опухоли) без проведения лучевой терапии на область грудной клетки.

Тактика лечения вырабатывалась на мультидисциплинарном консилиуме, 38 пациентов признаны неоперабельными по медицинским показаниям, 4 условно-операбельных больных отказались от оперативного лечения. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение.

Для планирования лучевой терапии всем пациентам осуществлялась однотипная иммобилизация и выполнялась четырехмерная компьютерная томография, связанная с контролем дыхания (4D-КТ) для оценки движения опухоли. Синхронизация по дыханию осуществлялась с использованием «метода ITV» (внутренний объем мишени – Internal Target Volume).

Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся по данным КТ в «легочном окне» и при необходимости (прилегание плотных анатомических структур) – в «мягкотканном окне». Дополнительных расширений объема мишени на микроскопическое распространение не выполнялось: таким образом, объем GTV был равен объему CTV.

Внутренний объем мишени (ITV), представляющий собой пространство, занимаемое опухолью во время всего дыхательного цикла, определялся из набора данных 4D-КТ. Планируемый объем мишени (PTV) создавался вокруг ITV путем равномерного добавления 0,5 см в аксиальном и продольном направлениях.

В процессе лечения использовалась радиотерапия, корректируемая по изображениям (Image Guided Radiation Therapy – IGRT), как визуально-управляемый способ верификации позиционирования.

Использовались дозы 50 Гр за 5 фракций и 56 Гр за 8 фракций в зависимости от расположения опухоли относительно паренхиматозных и полых органов. Ограничения дозы на критические органы основывались на данных отчета Американской ассоциации медицинских физиков.

Контрольное обследование, включающее физикальный осмотр и КТ грудной клетки, выполнялось в сроки 8 нед., 16 нед., затем каждые 3 мес. в течение 2 лет и в дальнейшем каждые 6 мес. Опухоль оценивалась при каждой контрольной КТ с использованием критериев RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). При появлении симптомов легочной токсичности выполнялось

рентгенологическое и/или внеплановое КТ-исследование органов грудной клетки. При зафиксированном прогрессировании по данным КТ выполнялась ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с оценкой метаболической активности по критериям PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors). Токсичность в течение 1 года после лечения оценивалась с использованием шкалы NCI-CTCAE v. 4.03 при каждом контрольном обследовании и/или при появлении жалоб.

Основными конечными точками исследования были оценка локального контроля, 3-летняя общая выживаемость, 3-летняя опухоль-специфическая выживаемость, токсичность лечения в течение 1 года.

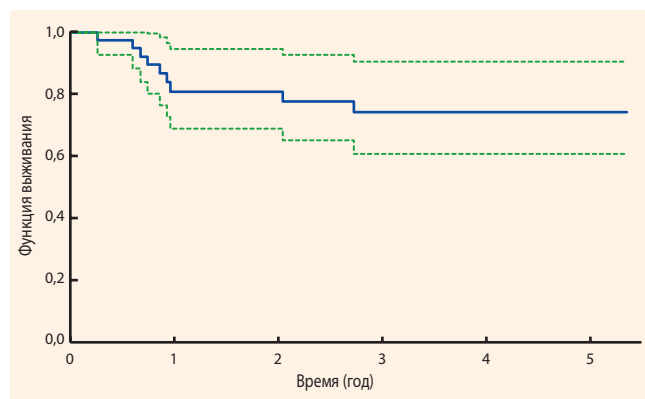
РЕЗУЛЬТАТЫ

С января 2014 г. лечение в объеме CPT получили 42 больных раком легкого I–IIa клинической стадии (cT1N0M0 – 16 больных, cT2N0M0 – 36 больных). Возраст больных превышал 55 лет, большинство были мужчины (соотношение 3:1) с длительным стажем курения. Функциональная неоперабельность в большинстве случаев (38 больных – 90%) обуславливалась бронхолегочными заболеваниями: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) II–III степени тяжести по критериям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2007) и бронхиальной астмой средней и тяжелой степени по критериям GINA (Global Initiative for Asthma, 2006). У 3 пациентов отмечалась сочетанная патология: бронхолегочная, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная. Еще 4 пациента отказались от предложенного оперативного лечения.

У 10 больных рак легкого явился метакронной и у 1 больной синхронной первично-множественной опухолью (ПМЗО): из них у 3 больных в анамнезе был рак контрлатерального легкого, излеченный хирургическим методом 5, 7 и 12 лет назад, и у 1 больной диагностирован синхронный рак обоих легких, по поводу чего выполнена верхняя лобэктомия слева за 4 мес. до CPT на опухоль правого легкого.

В большем числе наблюдений опухоль представлена аденокарциномой (64%), по локализации чаще периферической формой (93%), средний диаметр опухоли по данным КТ составил $3,26 \pm 1,14$ см (табл. 1).

- **Рисунок 1.** Общая выживаемость больных после CPT
- **Figure 1.** Overall survival rate of patients after SRT



- **Таблица 1.** Характеристики 42 пациентов, получивших CPT
- **Table 1.** Characteristics of 42 patients who received SRT

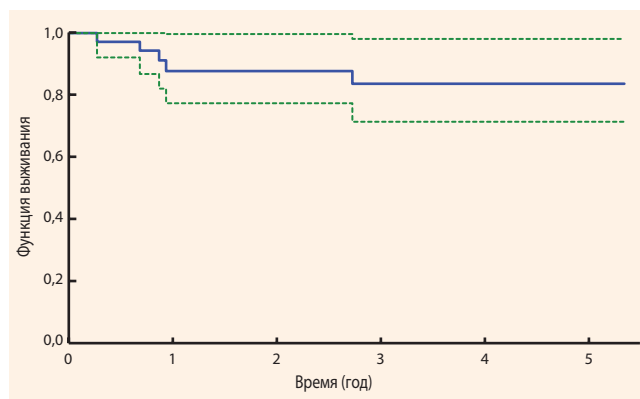
Характеристики пациентов (n = 42)	
Пол	Мужчин – 32 Женщин – 10
Возраст (лет)	Медиана – 65,5 Диапазон – 56–86
Соматический статус (ECOG)	(0–1) – 28 (2–3) – 14
ПМЗО	11
Объем легких (см ³)	Медиана – 4011 Диапазон – 2200–8299
Фракционирование	10 Гр x 5 фракций – 28 7 Гр x 8 фракций – 14
Характеристики опухоли	
Стадия	cT1N0M0 – 16 cT2N0M0 – 26
Гистологический подтип	Аденокарцинома – 27 Плоскоклеточный – 9 Не определено – 6
Локализация	Периферическая – 39 Центральная – 3
PTV (см ³)	Медиана – 63,42 Диапазон – 13,22–201,8
SUV _{max}	Медиана – 8,102 Диапазон – 4,36–23,02

ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа, ПМЗО – первично-множественные злокачественные опухоли, GTV – макроскопический объем опухоли, PTV – планируемый объем мишени, SUV_{max} – максимальное стандартизованное значение поглощения.

При медиане прослеженности 32 мес. (диапазон 6–56 мес.) 3-летний локальный контроль составил 94%. У 28 (67%) пациентов подтверждена полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия по данным КТ и ПЭТ/КТ.

Общая 3-летняя выживаемость в группе больных, получивших CPT, составила 74% (95% ДИ, 60–90) (рис. 1), 3-летняя опухоль-специфическая выживаемость – 85% (95% ДИ, 71–98) (рис. 2).

- **Рисунок 2.** Опухоль-специфическая выживаемость
- **Figure 2.** Tumor-specific survival rate



От прогрессирования болезни умерло 4 (9%) пациентов. Медиана времени до прогрессирования – 14 мес. (диапазон 10–39 мес). Прогрессирование заболевания проявлялось в виде одновременного сочетания локального рецидива, регионарного и отдаленного метастазирования. Медиана выживаемости при прогрессировании составила 7 мес. (диапазон 4–11 мес.).

За период наблюдения 7 больных умерли от причин, не связанных с основным заболеванием (осложнение лечения, вторая внелегочная опухоль, сопутствующая патология).

С целью выявления факторов, оказавших влияние на результаты лечения с использованием СРТ в группе 42 больных, выполнен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2).

● **Таблица 2.** Однофакторный анализ. Влияние параметров на исход лечения

● **Table 2.** Single-factor analysis. Impact of parameters on treatment outcomes

Параметр	Число больных / Прогрессирование	Медиана	P-value
Пол			0,634
• Женщины	10 / 0		
• Мужчины	32 / 4		
Возраст (лет)		72,1	0,683
ПМЗО	11 / 0		0,264
SUV _{max}		8,102	0,07
Размер GTV(см ³)		22,03	0,664
Размер PTV(см ³)		63,42	0,77
Диаметр опухоли (см)		3,4	0,675
Фракционирование			0,04*
• 10 Гр x 5 фракций	28 / 4		
• 7 Гр x 8 фракций	14 / 0		

* Статистически достоверно.

Однофакторный анализ продемонстрировал отсутствие связи таких параметров, как возраст, пол, наличие ПМЗО, размеры опухоли и облучаемого объема с прогрессированием заболевания. В изучаемой группе имеется достоверная зависимость результатов СРТ от схемы фракционирования ($p = 0,04$). Также определена тенденция к достоверной связи между высоким уровнем SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ и неблагоприятным исходом лечения ($P = 0,07$).

Токсичность лечения 2-й и 3-й степени, оцененная в течение первого года, отмечена у 11 (26%) пациентов (табл. 3). Проявлялась она в большинстве случаев в виде лучевого пневмонита – 8 больных. Из них у 4 (9%) больных – легочная токсичность 2-й степени, не требующая специального медикаментозного лечения; у 4 (9%) больных – 3-й степени с необходимостью назначения противовоспалительной терапии. Клиническая картина острого лучевого пневмонита развивалась в среднем через 3–4 мес. после окончания облучения и проявлялась в виде

● **Таблица 3.** Лучевая токсичность 2–3-й степени после СРТ (шкала NCI-CTCAE v. 4,03)

● **Table 3.** 2nd–3rd degree radiation toxicity after SRT (NCI-CTCAE v. 4,03 scale)

Вид токсичности	Степень	Число больных (n = 11)
Пневмонит/Бронхолегочные геморрагические нарушения	2 степень	n = 4
	3 степень/5 степень	n = 4/1
Боль в грудной клетке	2 степень	0
	3 степень	n = 3

усиления кашля, нарастания одышки, лихорадки. Лечение включало кортикостероиды, антибиотики, ингаляции с 10%-ным раствором диметилсульфоксида, бронхолитические, муколитические, антиагрегантные, антигистаминные, противокашлевые средства, ориентируясь на индивидуальную клинко-рентгенологическую картину. После проводимого лечения острого пневмонита 3-й степени клинические проявления купированы в течение 25–30 дней от начала медикаментозной терапии.

Из 3 пациентов с лучевым пневмонитом 3-й степени один умер от легочного кровотечения через 11 мес. после СРТ (токсичность 5-й степени). Это 72-летний больной плоскоклеточным раком центральной локализации с тяжелым течением бронхиальной астмы, получивший лечение по схеме 7 Гр x 8 фракций с клинко-морфологической картиной полной регрессии опухоли и отсутствием клинических признаков легочной токсичности после лекарственной терапии на момент смерти.

У 3 (7%) пациентов через 3 мес. после облучения отмечено появление болевого синдрома в области грудной клетки, расцененного как токсичность 3-й степени, что требовало назначения нестероидных противовоспалительных, нейротропных, обезболивающих средств. Болевой синдром на фоне лечения был купирован во всех случаях, у 2 из этих больных в разные сроки (от 5 до 10 мес.) после облучения зафиксирован перелом ребра в зоне лучевой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

С 90-х гг. прошлого века в Госпитале Каролинска в Швеции принципы стереотаксической радиотерапии были впервые использованы для экстракраниальных локализаций, и этот вид терапии стал вариантом лечения опухолей небольших размеров, в т. ч. «ранних» форм рака легкого. С внедрением в клиническую практику СРТ популяционный анализ демонстрирует повышение общей выживаемости с 16 до 24 мес. в период между 2001 и 2009 гг. у пожилых функционально неоперабельных больных раком легкого I стадии [6].

Высокие показатели локального контроля после СРТ, достигающие 85–90% за 5 лет, позволяют рассматривать данный консервативный подход равноценным хирургическому. Но отмечено, что уровень общей и особенно болезнь-специфичной выживаемости после СРТ в долго-

срочной перспективе уступает хирургическим методам (показатель смертности на 3 года после хирургии и CPT – 25,0% против 45,1%, $p = 0,001$) с более высокими показателями регионарных рецидивов после CPT [7].

Первые рандомизированные исследования (III фаза) сравнения хирургического и лучевого лечения STARS и ROSEL, включавшие 58 пациентов, продемонстрировали лучшие результаты общей 3-летней выживаемости (95% против 79%, $p = 0,037$) в группе больных, получивших CPT. Однако достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости между группами не получено, и у половины больных с рецидивом после CPT отмечено регионарное прогрессирование [8].

Такая тенденция к регионарному и отдаленному прогрессированию при высоких показателях локального контроля может свидетельствовать о клинической недооценке стадии процесса в лимфатических узлах на момент проведения CPT и, как следствие, отсутствии лечебного воздействия на регионарные лимфоузлы, тогда как оперативное лечение включает систематическую лимфодиссекцию, послеоперационное морфологическое стадирование и при необходимости адъювантное лечение. Это является основной нерешенной проблемой методологии CPT, ухудшающей результаты лечения. По данным хирургической клиники Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, внедрение систематической медиастинальной лимфодиссекции при I стадии НМРЛ нашло отражение в тенденции к уменьшению частоты прогрессирования опухоли и увеличению показателей 5-летней общей выживаемости с 41,1% до 62,4%, что связано с повышением радикализма лечения и точным послеоперационным стадированием [9]. В нашей группе больных все виды прогресса заболевания сопровождались регионарным прогрессированием, и ни в одном случае не отмечено изолированного локального рецидива, что позволяет думать о возможной недооценке распространенности процесса в регионарных лимфоузлах по данным КТ и ПЭТ/КТ. По данным различных авторов, число «скрытых» метастазов в лимфоузлы при стадировании по данным ПЭТ/КТ составляет от 16% до 25%, и основными независимыми прогностическими факторами их наличия являются размер первичной опухоли и уровень SUV_{max} в ней [10]. В наших наблюдениях в однофакторном анализе также отмечена тенденция корреляции уровня SUV_{max} в опухоли до проведения CPT с прогнозом заболевания.

По нашим данным, отсутствие в группе больных после CPT случаев изолированного локального рецидива указывает на биологическую адекватность дозы, подведенной к опухоли. Об этом может свидетельствовать и полученная в однофакторном анализе значимость режима фракционирования дозы для прогноза заболевания.

Локальный контроль опухоли при CPT отражает непосредственную эффективность метода, и исторически было исследовано множество схем фракционирования и уровней подводимой дозы. Onishi et al. пришли к заключению, что эффективность CPT существенно выше при биологически эффективной дозе (BED-Biological Effective

Dose), превышающей 100 Гр с 5-летним локальным контролем 84% при $BED_{10} > 100$ Гр и 37% при $BED_{10} < 100$ Гр ($p < 0,001$), и в настоящее время $BED_{10} = 100$ Гр является пороговым минимумом для CPT [11].

С учетом подводимых экстремально высоких биологически эффективных доз одну из основных проблем представляет угроза тяжелой лучевой токсичности после CPT у больных, как правило, с исходно низкими соматическими показателями. Анализ результатов последних исследований позволяет правильно оценивать соотношение «польза – риск», т. к. чисто линейная зависимость «доза – реакция» поставлена под сомнение, и реакция после CPT демонстрирует более сложный сценарий. Потенциальный риск используемых для CPT высоких доз в недавнем исследовании продемонстрирован зависимостью между размером облучаемого объема и уровнем легочной токсичности при подведении дозы, составляющей $BED \geq 90$ Гр, тогда как при превышении пороговых $BED > 100$ Гр для риска возникновения тяжелого пульмонита уже теряют значимость параметры объема облучения [12]. При использовании режима фракционирования 18 Гр за 3 фракции ($BED = 150$ Гр) тяжелая легочная токсичность 3-й, 4-й степеней возникала у 16% больных с периферическими формами рака легкого после CPT в исследовании II фазы RTOG 0236, но, как отмечают авторы, симптомы токсичности в большей степени связаны с первично низкими функциональными параметрами легких [13]. Однако неоднократные исследования не обнаружили корреляции исходно сниженных легочных показателей с возникновением легочной токсичности любой степени и риском смерти в течение 1 года после CPT, тогда как кардиальная патология связана с более высоким риском смерти [14]. Таким образом, как и в общей популяции, больные раком легкого I–II стадии с тяжелой сердечной патологией имеют меньше шансов на длительное выживание после лечения, чем пациенты с нарушениями функции легких, и тяжелые бронхолегочные заболевания не должны являться причиной отказа в CPT. В наших наблюдениях также все смерти, не связанные с опухолевым процессом, ассоциированы с сердечной патологией.

Для легких, являющихся тканью с параллельной функциональной структурой, способной компенсировать радиоиндуцированные повреждения, значимым параметром является объем облученной нормальной ткани, за пороговым уровнем которого можно ожидать стадию декомпенсации функций. Эти закономерности отражены в рекомендациях Американской ассоциации медицинских физиков (AAPM), когда угроза лучевой токсичности определяется объемом легочной ткани, свободной от воздействия определенной дозы излучения (объем легочной ткани более 1500 см^3 не должен получить выше 12,5 Гр для 5 фракций CPT – $V_{12,5} \text{ Гр} < 1500 \text{ см}^3$) [15].

Использование CPT для опухолей легкого центральной локализации исторически сдерживалось угрозой фатальной лучевой токсичности за счет тесного прилегания органов средостения (трахея, бронхи, пищевод, сердце). В исследовании Timmerman et al. после CPT в режиме 60 Гр за 3 фракции у 20% больных с центральными опухолями

отмечена токсичность выше 3-й степени, из них 6 умерли (токсичность 5-й степени). Самым сильным фактором прогноза лучевой токсичности в мультифакторном анализе явилась центральная локализация опухоли ($p = 0,004$), которая 11-кратно увеличивала риск возникновения тяжелой токсичности [16]. В наших наблюдениях у одного больного с опухолью центральной локализации после СРТ в режиме 7 Гр x 8 фракций через 3 мес. зафиксирована полная регрессия опухоли, однако через 11 мес. после лечения развилось аррозивное кровотечение, приведшее к смерти (токсичность 5-й степени). Патогенезом могла служить резорбция опухоли с формированием фиброзных тканей, местная иммуносупрессия на фоне длительного приема стероидов, при которой фиброзные изменения прикорневой зоны обеспечивают преобладание деструктивных процессов над репаративными возможностями с возникновением аррозивного кровотечения. Таким образом, продемонстрировано сочетание нескольких факторов риска терапии, приведшее к возникновению токсичности 5-й степени, и в настоящее время центральная локализация опухоли рассматривается как жесткое условие использования риск-адаптивных доз при СРТ.

Хирургические вмешательства на грудной клетке, особенно торакотомия, давно признаны одними из наиболее травматичных, приводящие к развитию хронического болевого синдрома. Выраженная боль, связанная с торакотомией, сопровождается гиповентиляцией, нарушением пассажа мокроты и предрасполагает к развитию ателектазов и пневмонии, поскольку пациент избегает активного использования дыхательной мускулатуры. В то время как большинство пациентов после хирургического лечения испытывают боль в области грудной стенки, связанную с инвазивностью метода, после СРТ у ряда больных отмечаются нейропатические боли разной степени интенсивности. У небольшого числа пациентов регистрируются спонтанные переломы ребер в зоне облучения периферической опухоли легкого, как правило, асимптомные. Авторы отмечают от 12 до 30% случаев переломов ребер в сроки от 1 до 4 лет после облучения. Прогностические факторы четко не определены, однако вероятность перелома ребер на срок 4 года при превышении максимальной

дозы на грудную стенку (D_{max}) 54 Гр составляет 47,7%, и значимым прогностическим фактором может явиться параметр V160 [17, 18]. Считается, что патогенетический механизм возникновения болей в грудной стенке отличается от такового при переломе ребер, однако болевой синдром может явиться предиктором последующего перелома. Грудная стенка рассматривается как важный орган риска при СРТ, однако консенсус по ограничению дозы на нее не был достигнут. Как правило, переломы ребер являются бессимптомными и не ухудшают качество жизни. В наших наблюдениях у 3 больных после облучения субплевральных опухолей отмечены боли в грудной клетке, и у двух из этих больных случайной находкой при плановом контрольном обследовании явился перелом ребра в зоне облучения. Малое число случаев не позволило оценить вклад клинических и дозиметрических параметров для риска возникновения этих нежелательных последствий СРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРТ является неинвазивной альтернативой оперативному лечению больных клинической I–II стадии НМРЛ с высокими показателями локального контроля и умеренной токсичностью. Возможность прогнозирования «скрытых» для ПЭТ/КТ метастазов в лимфоузлах средостения определяет важность поиска предикторных факторов их наличия. SUV_{max} можно считать одним из возможных объективных предикторов «скрытых» метастазов, обуславливающих раннее прогрессирование после СРТ. Суммарную дозу облучения и способ фракционирования можно считать прогностическими факторами эффективности лечения. Для риска возникновения лучевой токсичности в настоящее время окончательно не определены прогностические факторы, однако, придерживаясь ограничений на критические органы, реализовывая концепцию риск-адаптивных доз, возможно снизить уровень лучевой токсичности у соматически тяжелого контингента больных.



Поступила / Received 22.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 08.10.2020

Принята в печать / Accepted 05.11.2020

Список литературы / References

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* М.; 2014. Aksel E.M., Davydov M.I. *Statistics on malignant tumours in Russia and CIS countries in 2012.* Moscow; 2014. (In Russ.)
3. Pezzi C.M., Mallin K., Mendez A.S., Gau E.G., Putnam J.B. Jr. Ninety-day mortality after resection for lung cancer is nearly double 30-day mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):2269–2277. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.077.
4. Nanda R.H., Liu Y., Gillespie T.W., Mikkil J.L., Ramalingam S.S., Fernandez F.G. et al. Stereotactic body radiation therapy versus no treatment for early stage non-small cell lung cancer in medically inoperable elderly patients: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer.* 2015;121(23):4222–4230. doi: 10.1002/cncr.29640.
5. Dalwadi S.M., Szeja S., Teh B.S., Balter E.B., Farach A.M. Outcomes in elderly stage I non-small cell lung cancer in the stereotactic body radiation therapy era: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(S2):S68. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.06.174.
6. Haasbeek C.J., Lagerwaard F.J., Antonisse M.E., Slotman B.J., Senan S. Stage I nonsmall cell lung cancer in patients aged ≥ 75 years: outcomes after stereotactic radiotherapy. *Cancer.* 2010;116(2):406–414. doi: 10.1002/cncr.24759.
7. Van den Berg L.L., Klinkenberg T.J., Groen H.J., Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):826–831. doi: 10.1097/JTO.0000000000000483.
8. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A., Mehran R.J., Louie A.V., Balter P. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):630–637. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70168-3.
9. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. В: Переводчикова Н.И. (ред.). *Новое в терапии рака легкого.* М.; 2003. Davydov M.I., Polotskiy B.E. Modern principles of choice of treatment tactics and possibility of surgical treatment of non-small cell lung cancer. In: Perevodchikova N.I. (ed.). *New in the treatment of lung cancer.* Moscow; 2003. (In Russ.)
10. Li L., Ren S., Zhang Y., Guan Y., Zhao J., Liu J. et al. Risk factors for predicting the occult nodal metastasis in T1-2N0M0 NSCLC patients staged by PET/CT: potential value in the clinic. *Lung Cancer.* 2013;81(2):213–217. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.04.012.

11. Onishi H., Araki T., Shirato H., Nagata Y., Hiraoka M., Gomi K. et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multi-institutional study. *Cancer*. 2004;101(7):1623–1631. doi: 10.1002/cncr.20539.
12. Katoh N., Soda I., Tamamura H., Takahashi S., Uchinami Y., Ishiyama H. et al. Clinical outcomes of stage I and IIA non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):3–12. doi: 10.1186/s13014-016-0742-3.
13. Stanic S., Paulus R., Timmerman R.D., Michalski J.M., Barriger R.B., Bezjak A. et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88(5):1092–1099. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.050.
14. Ferrero C., Badellino S., Filippi A.R., Focaraccio L., Levra M.G., Levis M. et al. Pulmonary function and quality of life after VMAT-based stereotactic ablative radiotherapy for early stage inoperable NSCLC: a prospective study. *Lung Cancer*. 2015;89(3):350–356. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.06.019.
15. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D., Calvin J.M., Hinson W., Kavanagh B. et al. Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM task group 101. *Med Phys*. 2010;37(8):4078–4101. doi: 10.1118/1.3438081.
16. Timmerman R., McGarry R., Yiannoutsos C., Papiez L., Tudor K., DeLuca J. et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4833–4839. doi: 10.1200/JCO.2006.07.5937.
17. Aoki M., Sato M., Hirose K., Akimoto Y., Kawaguchi H., Hatayama Y. et al. Radiation-induced rib fracture after stereotactic body radiotherapy with a total dose of 54–56 Gy given in 9–7 fractions for patients with peripheral lung tumor: impact of maximum dose and fraction size. *Radiat Oncol*. 2015;10:99–106. doi: 10.1186/s13014-015-0406-8.
18. Park Y., Kim H.J., Chang A.R. Predictors of chest wall toxicity after stereotactic ablative radiotherapy using real-time tumor tracking for lung tumors. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):66. doi: 10.1186/s13014-017-0857-1.

Информация об авторах:

Борисова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Назаренко Алексей Витальевич, к.м.н., заведующий радиологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением клинических биотехнологий, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0001-8965-8172; e-mail: sitkachev@gmail.com

Алиева Севил Багатуровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-6835-5567; e-mail: drsevil@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbreder@mail.ru

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-7204-370X; e-mail: dr.trofimova@mail.ru

Глебовская Валерия Владимировна, д.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-8062-570X; e-mail: oncovalery@mail.ru

Федорова Анна Андреевна, врач-радиотерапевт радиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Маринов Дмитрий Тодорович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторных методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-3094-362X; e-mail: marinov@bk.ru

Мещерякова Надежда Андреевна, к.м.н., врач-радиолог отделения позитронно-эмиссионной томографии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0003-0770-3406; e-mail: mdnadya@gmail.com

Иванов Станислав Михайлович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0003-1958-7262; e-mail: rad.ivanov@yahoo.com

Герасимов Сергей Семенович, д.м.н., ведущий научный сотрудник торакального отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ORCID: 0000-0002-0833-6452; e-mail: s_gerasimov@list.ru

Information about the authors:

Tatiana N. Borisova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiological Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Aleksey V. Nazarenko, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Radiotherapy, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 17), Blokhin Russian Cancer Research Center; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Sergey I. Tkachev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-8965-8172; e-mail: sitkachev@gmail.com

Sevil B. Alieva, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6835-5567; e-mail: drsevil@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbreder@yandex.ru

Oxana P. Trofimova, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7204-370X; e-mail: dr.trofimova@mail.ru

Valeriya V. Glebovskaya, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8062-570X; e-mail: oncovalery@mail.ru

Anna A. Fedorova, Radiotherapist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Dimitr T. Marinov, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-3094-362X; e-mail: marinov@bk.ru

Nadezhda A. Meshcheriakova, Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-0770-3406; e-mail: mdnadya@gmail.com

Stanislav M. Ivanov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-1958-7262; e-mail: rad.ivanov@yahoo.com

Sergey S. Gerasimov, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0833-6452; e-mail: s_gerasimov@list.ru

Лечение акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR)

Е.А. Шатохина^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-0238-6563, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Л.С. Круглова¹, ORCID: 0000-0002-5044-5265, e-mail: kruglovals@mail.ru

А.С. Полонская¹, ORCID: 0000-0001-6888-4760, e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

¹ Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

² Медицинский научно-образовательный центр; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10

Резюме

Введение. Дерматологические нежелательные явления (дНЯ) при назначении моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) развиваются в 50–90% случаев. Доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности дНЯ и положительным терапевтическим эффектом ингибиторов EGFR. Низкая эффективность стандартных методов лечения дНЯ снижает приверженность к противоопухолевой терапии, приводит к изменению ее режима или полной отмене, что отражается на результатах лечения.

Цель. Сравнить эффективность стандартной и предложенных комбинированных схем поддерживающей терапии акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к EGFR.

Материалы и методы. 44 пациента с акнеподобной сыпью I–II степени тяжести были включены в 12-недельное исследование и распределены на три однородные группы: группа 1а получала лечение по стандартной схеме, группа 1б – комбинированное лечение в непрерывном режиме, группа 1в – комбинированное лечение в интермиттирующем режиме. Во время контрольных визитов определялись дерматологический индекс качества жизни, индекс IGA, тяжесть сыпи с использованием стандартизированной шкалы NCI-CTCAE v.4.03.

Результаты. В группах 1б и 1в, где пациенты получали комбинированное лечение, положительная динамика отмечалась к концу первой недели терапии и сохранялась до конца исследования. При сравнении показателей групп 1б и 1в более выраженная динамика отмечалась в группе 1в. Пациенты группы 1а демонстрировали улучшение показателей на первой неделе терапии, на второй и третьей неделях выраженной динамики не отмечалось, на четвертой неделе было зарегистрировано ухудшение клинических параметров, в связи с чем пациентов данной группы перевели на схему лечения группы 1в с достижением быстрого положительного эффекта.

Выводы. Комбинированное лечение по интермиттирующей схеме, включающее системную терапию доксициклином и наружное лечение: гель с метронидазолом 1% и крем с гидрокортизоном ацетатом 1% и фузидовой кислотой 2%, обладает наибольшей эффективностью и лучшей переносимостью.

Ключевые слова: акнеподобная сыпь, таргетная противоопухолевая терапия, дерматологические нежелательные явления, поддерживающая терапия, ингибитор EGFR

Для цитирования: Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Полонская А.С. Лечение акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR). *Медицинский совет.* 2020;(20):157–164. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-157-164.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of acneiform rash associated with anti-EGFR monoclonal antibody treatment

Evgeniya A. Shatokhina^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-0238-6563, e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Larisa S. Kruglova¹, ORCID: 0000-0002-5044-5265, e-mail: kruglovals@mail.ru

Aleksandra S. Polonskaia¹, ORCID: 0000-0001-6888-4760, e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

¹ Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

² Medical Center; 27, Bldg. 10, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119192, Russia

Abstract

Introduction. Dermatologic adverse events (DAEs) occur in 50-90% of cases during anti-EGFR monoclonal antibody treatment. Positive correlation between the severity of acneiform rash (AR) and the effectiveness of anti-EGFR management is established. Low effectiveness of traditional treatment for AR impairs patients' compliance, leads to dose reduction or drug discontinuation, affecting treatment results.

Objective. To assess the effectiveness of traditional and proposed combined treatment for AR associated with anti-EGFR monoclonal antibody therapy.

Materials and methods. 44 patients with grade I-II acneiform rash were included in a 12-week study. Patients were divided into 3 equal groups and received different treatment: group 1a – traditional therapy, group 1b – combined continuous therapy, and group 1c – combined intermittent therapy. Assessment of clinical outcomes was performed with DLQI, IGA score, and the NCI CTCAE v. 4.03. **Results.** The severity of AR in groups 1b and 1c improved by the end of week 1, and this trend was kept until the end of the study. The improvement was more prominent in group 1c comparing to group 1b. The severity of AR in group 1a improved by the end of week 1. During weeks 2 and 3 there was no significant change. At week 4 a deterioration of the evaluated parameters was registered, and the treatment regimen in group 1a was changed according to the treatment protocols of group 1c with rapid improvement of AR.

Conclusion. Combined intermittent therapy with systemic doxycycline and topical therapy with metronidazole 1% gel and cream with hydrocortisone acetate 1% and fusidic acid 2% showed the best effectiveness and tolerability in patients with anti-EGFR monoclonal antibody-related AR.

Keywords: acneiform rash, targeted cancer therapy, dermatologic adverse events, supportive care, anti-EGFR monoclonal antibodies

For citation: Shatokhina E.A., Kruglova L.S., Polonskaia A.S. Management of acneiform rash associated with anti-EGFR monoclonal antibody treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):157–164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-157-164.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2018 г. в мире было зарегистрировано 18,1 млн новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) и 9,6 млн летальных исходов от ЗНО¹. По мнению ВОЗ, при сохранении существующей тенденции, заболеваемость ЗНО возрастет на 60% в течение ближайших 20 лет². На территории Российской Федерации в течение последних 10 лет отмечается постепенный рост заболеваемости ЗНО, в то время как уровень смертности сохраняется примерно на одном уровне [1]. Широкая распространенность и выраженная социальная значимость заболеваний данной группы делают исследования в области их профилактики и лечения одной из наиболее важных задач современной медицинской науки. Успехи в сдерживании уровня смертности во многом связаны с появлением новых молекулярно-ориентированных, таргетных противоопухолевых препаратов (ТПП) [1–6]. Механизм их действия заключается в избирательном воздействии на сигнальные молекулы, играющие ключевые роли в онкогенезе.

К частым побочным эффектам ТПП относится развитие дерматологических нежелательных явлений (дНЯ). Патогенетические механизмы и проявления дНЯ, ассоциированных с ТПП, значительно отличаются от таковых при дНЯ, развивающихся на фоне приема традиционных химиотерапевтических препаратов. В связи с этим разработанные ранее методы поддерживающего лечения, как правило, не дают желаемого эффекта [7–10].

При назначении препаратов из группы моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) дНЯ в виде акнеподобной сыпи развиваются в 50–90% случаев. Препараты данного класса в настоящее время занимают важную роль в лечении пациентов с колоректальным раком (цетуксимаб и панитумумаб) и

опухолями головы и шеи (цетуксимаб) [7, 11–13]. Доказано, что акнеподобная сыпь существенно снижает качество жизни пациентов, вызывая значительный эмоциональный и физический дискомфорт [14–17]. Низкая эффективность лечения акнеподобной сыпи снижает приверженность пациентов к проводимому лечению, зачастую приводит к изменению режима противоопухолевой терапии или ее полной отмене, что отражается на результатах лечения и уровне выживаемости пациентов [17]. Важно отметить, что доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности акнеподобной сыпи и терапевтическим эффектом моноклональных антител к EGFR: кожные реакции служат своеобразным маркером эффективности [10, 18–22]. Таким образом, профилактика и лечение акнеподобной сыпи, возникающей при лечении моноклональными антителами к EGFR, приобретают особое значение [23, 24].

ЦЕЛЬ

Сравнить эффективность стандартной и предложенных комбинированных схем поддерживающей терапии акнеподобной сыпи, индуцированной моноклональными антителами к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 44 пациента с акнеподобной сыпью I–II степени тяжести в возрасте от 36 до 73 лет (27 (61,4%) женщин и 17 (38,6%) мужчин). Пациенты были распределены на три однородные группы по 15, 15 и 14 человек в зависимости от проводимой терапии по поводу акнеподобной сыпи (табл. 1).

Пациентам всех групп проводилась поддерживающая терапия по следующим схемам: в группе 1а пациенты получали только наружное лечение по стандартной схеме, в группе 1б – комбинированное лечение в непрерывном режиме, в группе 1в – комбинированное лечение в интермиттирующем режиме с непрерывным использованием геля с метронидазолом 1% (табл. 2).

¹ WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-cancer-setting-priorities-investing-wisely-and-providing-care-for-all>.

² Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/04-02-2020-who-outlines-steps-to-save-7-million-lives-from-cancer>.

● **Таблица 1.** Характеристика групп пациентов с акнеподобной сыпью

● **Table 1.** Baseline characteristics of patients with acneiform rash

	Группа 1а / Group 1a (n = 15)	Группа 1б / Group 1b (n = 15)	Группа 1в / Group 1c (n = 14)	p
Возраст (медиана, мин. – макс., лет) Age (median, min-max, years)	50 [36–61]	55 [41–71]	55 [40–73]	0,248
Пол: м (%) / male (%) ж (%) / female (%)	5 (33, 33%)	7 (46, 67%)	5 (35, 71%)	0,729
	10 (66, 67%)	8 (53, 33%)	9 (64, 29%)	
Колоректальный рак, n больных (%) Colorectal cancer, n of patients (%)	14 (93,3%)	14 (93,3%)	13 (92,86%)	0,779
Терапия панитумумабом, n больных (%) Treatment with panitumumab, n of patients (%)	12 (80%)	13 (86,7%)	11 (78,57%)	0,661
Терапия цетуксимабом, n больных (%) Treatment with cetuximab, n of patients (%)	3 (20%)	2 (13,3%)	3 (21,43%)	
I степень акнеподобной сыпи, n больных (%) Acneiform rash grade I, n of patients (%)	4 (26,67%)	4 (26,67%)	2 (14,29%)	0,642
II степень акнеподобной сыпи, n больных (%) Acneiform rash grade II, n of patients (%)	11 (73,33%)	11 (73,33%)	12 (85,71%)	

Наблюдение и оценка результатов проводились в течение 12 нед. с контрольными визитами на 1, 2, 3, 4, 8 и 12-й нед. При каждом визите все пациенты проходили анкетирование для оценки дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, Dermatology Life Quality Index, DLQI). Данный индекс (A.Y. Finlay, Gk. Khan, 1994) используется в дерматологии для оценки негативного влияния заболевания на разные аспекты жизнедеятельности пациента [25–27]. Индекс рассчитывался путем суммирования баллов, полученных при ответах пациентов на 10 вопросов, где каждый ответ на вопрос может быть оценен от 0 до 3 баллов, таким образом, результат может варьировать от 0 до 30 баллов, при этом чем выше пока-

затель, тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента (табл. 3).

Для определения тяжести акнеподобной сыпи использовалась эталонная шкала тяжести различных нежелательных явлений противоопухолевой терапии, в т. ч. и кожных, NCI-CTCAE v.4.03³, которая описывает побочные эффекты, их серьезность и влияние на повседневную жизнь. Данная классификация включает пять степеней тяжести (табл. 4).

³ US Department of Health and Human Services et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 (May 28, 2009). National Institute of Health, National Cancer Institute v.4.03: June 14, 2010, p. 71. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.

● **Таблица 2.** Схемы поддерживающего лечения дНЯ в группах 1а, 1б и 1в

● **Table 2.** Supportive treatment protocols for acneiform rash in groups 1a, 1b and 1c

	Наружное лечение / Topical treatment	Системное лечение / Systemic treatment	Длительность лечения / Duration of treatment
Группа 1а (n = 15) Group 1a (n = 15)	Гель с метронидазолом 1% 2 раза в день metronidazole 1% gel b.i.d.	Не проводилось No systemic treatment	12 нед. 12 weeks
	Мазь с такролимусом 0,1% 2 раза в день tacrolimus 0,1% ointment b.i.d.		
Группа 1б (n = 15) Group 1b (n = 15)	Гель с метронидазолом 1% 2 раза в день metronidazole 1% gel b.i.d.	доксциклин 100 мг 2 раза в день doxycycline 100 mg bid	6 нед. 6 weeks
	Мазь с гидрокортизона ацетатом 1% 1 раз в день hydrocortisone acetate 1% ointment q.d.		
Группа 1в (n = 14) Group 1c (n = 14)	Гель с метронидазолом 1% 1 раз в день metronidazole 1% gel q.d.	доксциклин 100 мг 2 раза в день doxycycline 100 mg bid	12 нед. 12 weeks
	Комбинированный крем с гидрокортизоном ацетатом 1% и фузидовой (фузидиновой) кислотой 2% 2 раза в день Combined cream with hydrocortisone acetate 1% and fusidic acid 2% b.i.d.		

● **Таблица 3.** Интерпретация значений ДИКЖ● **Table 3.** DLQI interpretation

Значение индекса (баллы) Scores	Интерпретация Interpretation
0–1	кожное заболевание не влияет на жизнь пациента no effect at all at patient's life
2–5	заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента small effect at all at patient's life
6–10	заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента moderate effect at all at patient's life
11–20	заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента very large effect at all at patient's life
21–30	заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента extremely large effect at all at patient's life

Как до начала дерматологического лечения, так и при каждом визите исследователем определялся индекс IGA (Investigator's Global Assessment) по пятибалльной системе (0–5), где объективные симптомы дНЯ оценивались от 0 до 5 баллов по степени выраженности: 0 – нет проявлений, 1 – минимальные, 2 – легкие, 3 – умеренные, 4 – выраженные, 5 – крайне выраженные проявления кожной реакции на противоопухолевую таргетную терапию. Пациентом определялся балл выраженности субъективных симптомов по визуально-аналоговой шкале VAS (Visual Analogue Scale) в баллах (0–5).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 13.5. Использо-

вались методы описательной, а также непараметрической статистики: достоверность различий средних значений определялась с помощью критерия Манна – Уитни; статистическая значимость межгрупповых различий определялась критерием Краскела – Уоллиса; различие категориальных показателей – критерием хи-квадрат Пирсона; значимость изменений в группах по интервалам исследования – критерием Вилкоксона для связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На начальном этапе (0 точка) группы были однородны по клинической картине (рис. 1–4). Через 1 нед. от начала поддерживающей терапии (1 контрольная точка) регресс кожного процесса наблюдался во всех группах, наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась в группе 16, и в особенности в группе 1в: достоверные отличия получены при оценке IGA пустул (рис. 1) и анализе показателей субъективных ощущений (жжение, покалывание, гиперчувствительность кожи) по VAS при сравнении данных 1а- и 1в-групп ($p < 0,05$) (рис. 2). Показатели DLQI также достоверно отличались уже на этом этапе лечения между 16- и 1в-группами ($p < 0,05$) и между группами 1а и 1в ($p < 0,05$) (рис. 3).

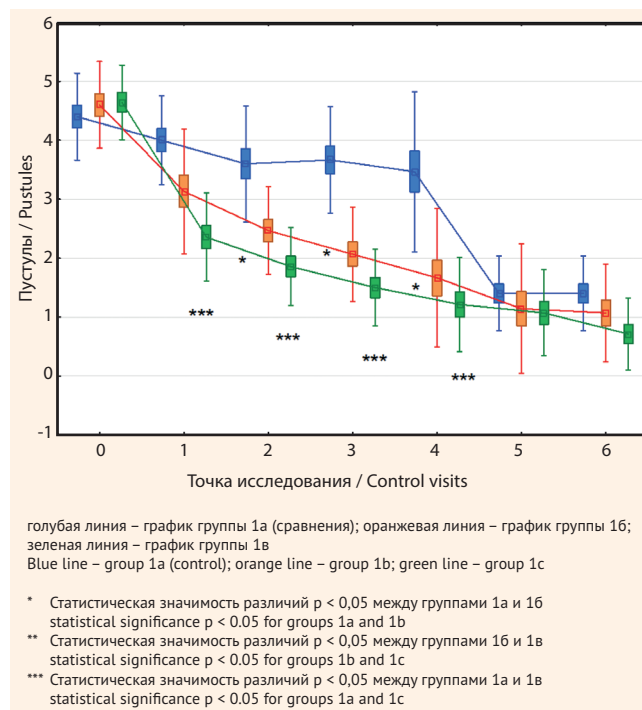
Через 2 нед. терапии (2-я контрольная точка) в группах 16 и 1в сохранялась положительная динамика (рис. 1–4), в то время как в группе 1а показатели клинических проявлений и DLQI остались приблизительно на том же уровне (рис. 3), а показатели выраженности субъективных симптомов даже несколько ухудшились (рис. 2). Значительные улучшения в группах 16 и 1в с достоверными

● **Таблица 4.** Классификация акнеподобной сыпи в соответствии с версией NCI-CTCAE v.4.03● **Table 4.** Classification of acneiform rash according to the NCI CTCAE v.4.03

Нежелательное явление Adverse event	Степень тяжести Grades				
	I	II	III	IV	V
Акнеподобная сыпь Acneiform rash	Папулы и/или пустулы, покрывающие < 10% BSA, которые могут быть связаны или не связаны с симптомами зуда или повышенной чувствительностью. Papules and/or pustules covering < 10% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Папулы и/или пустулы, покрывающие 10–30% BSA, которые могут быть связаны или не связаны с симптомами зуда или повышенной чувствительностью; оказывает психосоциальное воздействие; ограничивает повседневную активность. Papules and/or pustules covering 10–30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental ADL	Папулы и/или пустулы, покрывающие > 30% BSA, которые могут быть связаны или не связаны с симптомами зуда или повышенной чувствительностью; ограничение самообслуживания; осложнение местной вторичной инфекцией, необходимы оральные антибиотики. Papules and/or pustules covering > 30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; limiting self care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Папулы и/или пустулы, покрывающие любой % BSA, который связан или не связан с симптомами зуда или чувствительностью, осложнение системной инфекцией, использование в/в антибиотиков; угрожающие жизни последствия. Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated; lifethreatening consequences	Летальный исход Death

● **Рисунок 1.** Динамика IGA пустул при акнеподобной сыпи (0–5 баллов)

● **Figure 1.** Pustule IGA change (scores 0–5)



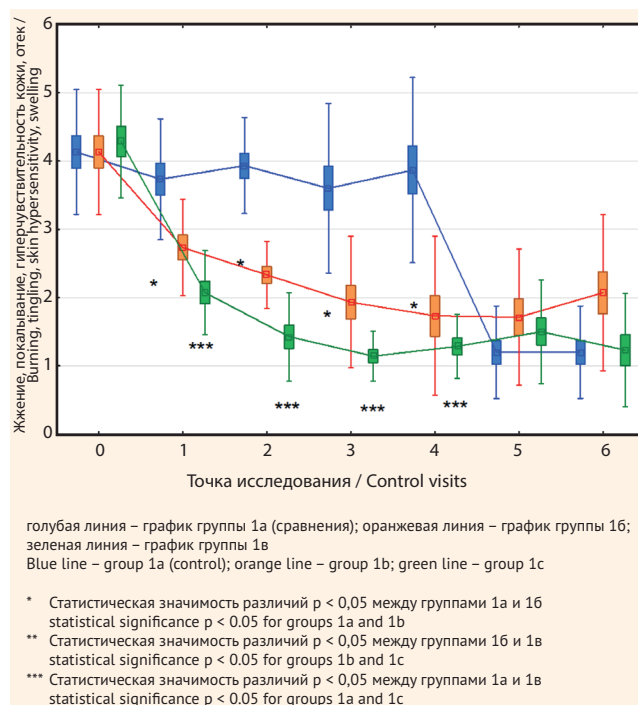
отличиями от показателей 1а группы наблюдались по IGA пустул (рис. 1) и по VAS субъективных ощущений (жжение, покалывание, гиперчувствительность кожи, рис. 2). DLQI имел разные значения во всех 3 группах ($p < 0,05$): наиболее выраженное снижение индекса отмечалось в группе 1в, в группе 1б DLQI характеризовался менее выраженной положительной динамикой, а в группе 1а сохранялись высокие значения DLQI, соответствующие уровню «заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента» (рис. 3).

В 3-й контрольной точке (3 нед. поддерживающей терапии) явная положительная динамика сохранялась в группах 1б и 1в (рис. 1–4), при этом показатели пациентов из группы 1в демонстрировали наиболее выраженную положительную динамику по IGA пустул (рис. 1) и по VAS субъективных ощущений ($p < 0,05$) (рис. 2). Клинические параметры в группе 1а, где пациенты использовали стандартные методы терапии, через 3 нед. терапии не имели существенных изменений и сохраняли свою выраженность, что отражалось на показателе DLQI, демонстрируя «чрезвычайно сильное влияние на качество жизни» онкологических больных этой группы. Среднее значение DLQI в группе 1б соответствовало уровню «заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента», в группе 1в DLQI достиг наиболее низких значений, а его среднее значение вошло в диапазон показателей, когда «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента» ($p < 0,05$) (рис. 3).

В 4-й контрольной точке (4 нед. терапии акнеподобной сыпи) кожный процесс в группах 1б и 1в активно

● **Рисунок 2.** Динамика оценки субъективных ощущений при акнеподобной сыпи (VAS, 0–5 баллов)

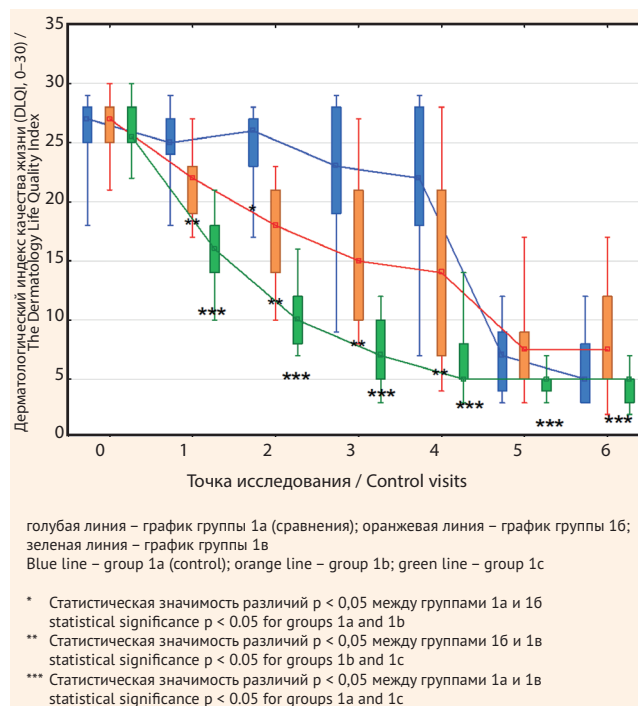
● **Figure 2.** Visual analogue score (VAS) of subjective perception changes (scores 0–5)



разрешался в отличие от группы 1а, где зафиксировано ухудшение состояния кожи по многим параметрам. Достоверные различия ($p < 0,05$) выявлены при сравнении данных групп 1а и 1в при оценке папул, пустул, жжения,

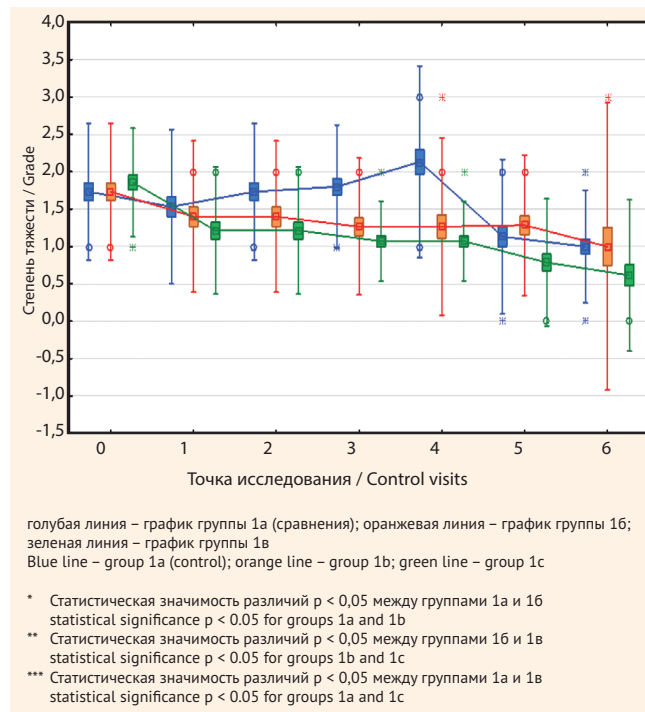
● **Рисунок 3.** Динамика DLQI при акнеподобной сыпи (0–30 баллов)

● **Figure 3.** DLQI changes (scores 0–30)



● **Рисунок 4.** Динамика степени тяжести акнеподобной сыпи (CTCAE NCI v.4.03)

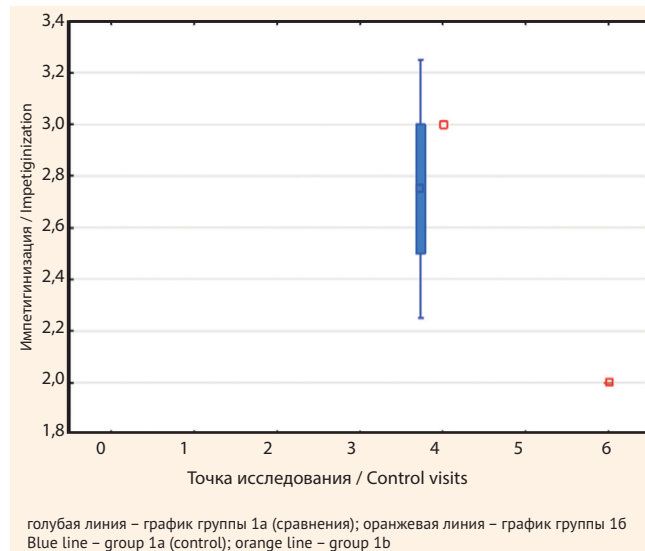
● **Figure 4.** Acneiform rash changes (CTCAE NCI v.4.03)



покалывания, гиперчувствительности кожи (рис. 1–4). При сравнении групп 1а и 1б также отмечались выраженные отличия по показателям, характеризующим пустулы и субъективные ощущения пациентов ($p < 0,05$). Клинические показатели оказывали влияние на показатели DLQI в этой точке: индекс характеризовался положительной динамикой в группах 1б и 1в и ее отсутствием в группе 1а. На данном этапе у 4 пациентов группы

● **Рисунок 5.** Появление импетигинизации при акнеподобной сыпи (IGA, 0–5 баллов)

● **Figure 5.** Impetiginization of acneiform rash (IGA, scores 0–5)



1а и у 1 пациента группы 1б (рис. 5) было зарегистрировано присоединение вторичной инфекции (импетигинизация), в связи с чем тяжесть дНЯ у данных пациентов по CTCAE NCI v.4.03 стала соответствовать III степени (рис. 5), что является показанием к прерыванию полихимиотерапии с использованием ингибиторов EGFR. Учитывая выраженную эффективность лечения акнеподобной сыпи в группе 1в, на фоне которого отмечался быстрый регресс высыпаний и улучшение самочувствия уже через неделю от начала терапии, пациентам из группы 1а было начато лечение по схеме группы 1в без изменения схемы противоопухолевой терапии с включением ингибиторов EGFR. В группе 1б пациент, у которого зарегистрирована импетигинизация, выбыл из исследования в связи с несоблюдением режима приема доксициклина. Данному пациенту был назначен системный антибактериальный препарат для купирования осложненной формы акнеподобной сыпи.

В 5-й контрольной точке (8 нед. терапии акнеподобной сыпи, 4 нед. терапии по схеме группы 1в в группе 1а), как и ожидалось, показатели группы 1а достигли средних значений группы 1в. Проявления акнеподобной сыпи в виде папул и пустул практически разрешились, субъективные ощущения пациентов были минимальны, DLQI во всех группах соответствовал уровню «заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента». Большинство показателей в этой точке были сравнимы между собой без достоверных различий (рис. 1–4).

В 6-й контрольной точке (12 нед. терапии, 8 нед. терапии по схеме группы 1в в группе 1а) во всех группах сохранились минимальные значения по основным клиническим проявлениям и субъективным симптомам (рис. 1–4). Некоторое ухудшение субъективных ощущений в группе 1б связано с возникновением вторичного инфицирования акнеподобной сыпи (импетигинизации) у 1-го пациента. Это не отразилось на наличии достоверных различий средних величин между группами, но если рассматривать общие направления графиков, то можно отметить усиление эритемы в группе 1б, отсутствие положительной динамики по показателю DLQI и увеличение квадратичного отклонения по показателям субъективных ощущений, степени тяжести и DLQI у пациентов этой группы, что говорит о более выраженном разбросе первичных показателей (рис. 3).

В ходе проведения исследования не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с применением комбинированных схем поддерживающей терапии акнеподобной сыпи. Важно отметить, что ни одному пациенту из трех групп не потребовалось снижения дозы моноклонального антитела к EGFR и прерывания курса противоопухолевого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с акнеподобной сыпью на фоне приема моноклональных антител к EGFR является актуальной междисциплинарной проблемой. Полученные данные по оценке эффективности поддерживающей

терапии данной группы больных свидетельствуют о том, что комбинированное лечение по интермиттирующей схеме, включающее системную антибактериальную терапию доксициклином и наружное лечение: гель с метронидазолом 1% и комбинированный крем с гидрокортизоном ацетатом 1% и фузидовой (фузидиевой) кислотой 2%, обладает наибольшей эффективностью и лучшей переносимостью. Данная терапевтическая схема способствует

быстрому разрешению эфлоресценций, эффективному облегчению состояния пациентов, уменьшению жалоб и улучшению качества жизни, а также позволяет продолжать противоопухолевое лечение моноклональными антителами к EGFR в полном объеме.



Поступила / Received 09.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2020
Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Тюляндин С.А. Таргетная терапия: двадцать лет успехов и поражений. *Практическая онкология*. 2019;20(4):274–288. doi: 10.31917/2004274.
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2019;9(3s2):324–364. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-21.pdf>.
- Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкав В.В., Сафина С.З., Зуков Р.А., Мажбич М.С. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(2):45–52. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52.
- Исянгулова А.З., Хасанов Р.Ш., Еникеев Р.Ф. Применение таргетной терапии в лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(4):49–58. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-49-58.
- Le T., Gerber D.E. Newer-Generation EGFR Inhibitors in Lung Cancer: How Are They Best Used? *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):366. doi: 10.3390/cancers11030366.
- Pérez-Soler R., Delord J.P., Halpern A., Kelly K., Krueger J., Sureda B.M. et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*. 2005;10(5):345–356. doi: 10.1634/theoncologist.10-5-345.
- Bouché O., Scaglia E., Reguiai Z., Singha V., Brixi-Benmansour H., Lagarde S. Targeted biotherapies in digestive oncology: management of adverse effects. *Gastroenterol clin biol*. 2009;3(4):306–322. doi: 10.1016/j.gcb.2009.02.008.
- Melosky B., Burkes R., Rayson D., Alcindor T., Shear N., Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr oncol*. 2009;16(1):16–26. doi: 10.3747/co.v16i1.361.
- Potthoff K., Hofheinz R., Hassel J.C., Volkenandt M., Lordick F., Hartmann J.T. et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011;22(3):524–535. doi: 10.1093/annonc/mdq387.
- Segaert S., Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425–1433. doi: 10.1093/annonc/mdi279.
- Lynch T.J. Jr., Kim E.S., Eaby B., Garey J., West D.P., Lacouture M.E. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2006;12(5):610–621. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-610.
- Guillot B., Bessis D. Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2006;133(12):1017–1020. doi: 10.1016/S0151-9638(06)71093-6.
- Boers-Doets C.B., Gelderblom H., Lacouture M.E., Epstein J.B., Nortier J.W.R., Kaptein A.A. Experiences with the FACT-EGFR-18 instrument in EGFR-associated mucocutaneous adverse events. *Support Care Cancer*. 2013;21(7):1919–1926. doi: 10.1007/s00520-013-1752-4.
- Nardone B., Hensley J.R., Kulik L., West D.P., Mulcahy M., Rademaker A., Lacouture M.E. The effect of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib on health-related quality of life. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(11):e61–e65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23135095/>.
- Teo Y.L., Chong X.J., Chue X.P., Chau N.M., Tan M.H., Kanesvaran R. et al. Role of sunitinib and SU12662 on dermatological toxicities in metastatic renal cell carcinoma patients: in vitro, in vivo, and outcomes investigation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(2):381–388. doi: 10.1007/s00280-013-2360-1.
- Broekman F., Giovannetti E., Peters G.J. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol*. 2011;2(2):80–93. doi: 10.5306/wjco.v2.i2.80.
- Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J., Bryce J., Chan A., Epstein J.B. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1079–1095. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6.
- Liu H.B., Wu Y., Lv T.F., Yao Y.-Y., Yuan D.-M., Song Y. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e55128. doi: 10.1371/journal.pone.0055128.
- Peeters M., Siena S., Van Cutsem E., Sobrero A., Hendilisz A., Cascinu S. et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer*. 2009;115(7):1544–1554. doi: 10.1002/cncr.24088.
- Racca P., Fanchini L., Caliendo V., Ritorio G., Evangelista W., Volpato R. et al. Efficacy and skin toxicity management with cetuximab in metastatic colorectal cancer: outcomes from an oncologic/dermatologic Cooperation. *Clin Colorectal Cancer*. 2008;7(1):48–54. doi: 10.3816/CCC.2008.n007.
- Hofheinz R.D., Segaert S., Safont M.J., Demonty G., Prenen H. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:102–113. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.032.
- Kim Y.S., Ji J.H., Oh S.Y., Lee S., Huh S.J., Lee J.H. et al. A randomized controlled trial of epidermal growth factor ointment for treating epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin toxicities. *Oncologist*. 2020;25(1):e186–e193. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0221.
- Andrews E.D., Garg N., Patel A.B. A retrospective chart review on oral retinoids as a treatment for epidermal growth factor receptor inhibitor- and mitogen-activated protein kinase inhibitor-induced acneiform eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):998–1000. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.003.
- Кочергин Н.Г., Кочергин С.Н. Индексы шкалы симптомов и качества жизни в дерматологии. *Тезисы научных работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов, Москва, 19–22 июня 2001 г. Часть 1. М.*; 2001.
- Finlay A.Y. Quality of life in dermatology: after 125 years, time for more rigorous reporting. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):4–6. doi: 10.1111/bjd.12737.
- Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology life quality index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.

References

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant tumors in Russia in 2017 (incidence and mortality)*. Moscow: FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Tyulyandin S.A. Targeted therapy: twenty years of success and failure. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2019;20(4):274–288. (In Russ.) doi: 10.31917/2004274.
- Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., Rykov I.V., Tryakin A.A. et al. Practical recommendations on medicamentous treatment of colon cancer and cancer of rectosigmoid junction. *Zlokahestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO*. 2019;9(3s2):324–364. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-21.pdf>.
- Tsimafeyev I.V., Varlamov I.S., Petkau V.V., Safina S.Z., Zukov R.A. et al. Life expectancy in patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results of the RENSUR3 multicenter registry study. *Zlokahestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2019;9(2):45–52. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52.

5. Isyagulova A.Z., Khasanov R.Sh., Enikeev R.F. Targeted therapy for gastro-intestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2019;9(4):49–58. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-49-58.
6. Le T., Gerber D.E. Newer-Generation EGFR Inhibitors in Lung Cancer: How Are They Best Used? *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):366. doi: 10.3390/cancers11030366.
7. Pérez-Soler R., Delord J.P., Halpern A., Kelly K., Krueger J., Sureda B.M. et al. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*. 2005;10(5):345–356. doi: 10.1634/theoncologist.10-5-345.
8. Bouché O., Scaglia E., Reguiat Z., Singha V., Brixi-Benmansour H., Lagarde S. Targeted biotherapies in digestive oncology: management of adverse effects. *Gastroenterol clin biol*. 2009;33(4):306–322. doi: 10.1016/j.gcb.2009.02.008.
9. Melosky B., Burkes R., Rayson D., Alcindor T., Shear N., Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr oncol*. 2009;16(1):16–26. doi: 10.3747/co.v16i1.361.
10. Potthoff K., Hofheinz R., Hassel J.C., Volkenandt M., Lordick F., Hartmann J.T. et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011;22(3):524–535. doi: 10.1093/annonc/mdq387.
11. Segae S., Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16(9):1425–1433. doi: 10.1093/annonc/mdi279.
12. Lynch T.J. Jr., Kim E.S., Eaby B., Garey J., West D.P., Lacouture M.E. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist*. 2006;12(5):610–621. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-610.
13. Guillot B., Bessis D. Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2006;133(12):1017–1020. doi: 10.1016/S0151-9638(06)71093-6.
14. Boers-Doets C.B., Gelderblom H., Lacouture M.E., Epstein J.B., Nortier J.W.R., Kaptein A.A. Experiences with the FACT-EGFR-18 instrument in EGFR-associated mucocutaneous adverse events. *Support Care Cancer*. 2013;21(7):1919–1926. doi: 10.1007/s00520-013-1752-4.
15. Nardone B., Hensley J.R., Kulik L., West D.P., Mulcahy M., Rademaker A., Lacouture M.E. The effect of hand-foot skin reaction associated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib on health-related quality of life. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(11):e61–e65. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23135095/>.
16. Teo Y.L., Chong X.J., Chue X.P., Chau N.M., Tan M.H., Kanesvaran R. et al. Role of sunitinib and SU12662 on dermatological toxicities in metastatic renal cell carcinoma patients: in vitro, in vivo, and outcomes investigation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(2):381–388. doi: 10.1007/s00280-013-2360-1.
17. Broekman F., Giovannetti E., Peters G.J. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? *World J Clin Oncol*. 2011;2(2):80–93. doi: 10.5306/wjco.v2.i2.80.
18. Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J., Bryce J., Chan A., Epstein J.B. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1079–1095. doi: 10.1007/s00520-011-1197-6.
19. Liu H.B., Wu Y., Lv T.F., Yao Y.-w., Xiao Y.-Y., Yuan D.-M., Song Y. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e55128. doi: 10.1371/journal.pone.0055128.
20. Peeters M., Siena S., Van Cutsem E., Sobrero A., Hendlitz A., Cascinu S. et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer*. 2009;115(7):1544–1554. doi: 10.1002/cncr.24088.
21. Racca P., Fanchini L., Caliendo V., Ritoro G., Evangelista W., Volpato R. et al. Efficacy and skin toxicity management with cetuximab in metastatic colorectal cancer: outcomes from an oncologic/dermatologic Cooperation. *Clin Colorectal Cancer*. 2008;7(1):48–54. doi: 10.3816/CCC.2008.n.007.
22. Hofheinz R.D., Segae S., Safont M.J., Demonty G., Prenen H. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:102–113. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.032.
23. Kim Y.S., Ji J.H., Oh S.Y., Lee S., Huh S.J., Lee J.H. et al. A randomized controlled trial of epidermal growth factor ointment for treating epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin toxicities. *Oncologist*. 2020;25(1):e186–e193. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0221.
24. Andrews E.D., Garg N., Patel A.B. A retrospective chart review on oral retinoids as a treatment for epidermal growth factor receptor inhibitor- and mitogen-activated protein kinase inhibitor-induced acneiform eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):998–1000. doi: 10.1016/j.jaad.2019.10.003.
25. Kochergin N.G., Kochergin S.N. Indices of the scale of symptoms and quality of life in dermatology. In: *Materials of the VIII All-Russian Congress of Dermatovenerologists*. Moscow, June 19–22, 2001. Part 1. Moscow, 2001. (In Russ.).
26. Finlay A.Y. Quality of life in dermatology: after 125 years, time for more rigorous reporting. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):4–6. doi: 10.1111/bjd.12737.
27. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology life quality index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.

Информация об авторах:

Шатохина Евгения Афанасьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; врач-дерматовенеролог клинико-диагностического отделения Медицинского научно-образовательного центра; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 10; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; e-mail: kruglovals@mail.ru

Полонская Александра Сергеевна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а; e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Information about the authors:

Evgeniya A. Shatokhina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Dermatovenerologist, Clinical Diagnostic Department, Medical Research and Educational Center; 27/10, Lomonosovskiy Ave., Moscow, 119192, Russia; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Larisa S. Kruglova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: kruglovals@mail.ru

Aleksandra S. Polonskaia, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; e-mail: dr.polonskaia@gmail.com

Динамика заболеваемости раком молочной железы в Московской области (2011–2018 гг.)

Л.М. Когония✉, ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: Lali51@yandex.ru

В.Л. Астахов, ORCID: 0000-0003-1075-3797, e-mail: Astashov095@mail.ru

С.Н. Минаков, ORCID: 0000-0002-2917-4018, e-mail: sn@minakov@yandex.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15

Резюме

Введение. Заболеваемость раком молочной железы в большинстве стран возрастает, и это может быть связано с рядом причин. В первую очередь следует отметить улучшение методов диагностики, в частности массового маммографического скрининга, который позволяет выявить новообразования на ранних стадиях, до появления клинических симптомов. Что касается показателей смертности, то в последние годы данные мировой статистики свидетельствуют о тенденции к их снижению.

Цель. Провести анализ показателей заболеваемости и смертности от рака молочной железы (РМЖ) в Московской области (МО) за период с 2011 по 2018 г.

Материалы и методы. Использованы некоторые данные территориального онкологического регистра МО по диагностике и лечению больных раком молочной железы, которые позволяют определить потребность этой когорты пациентов в специализированной помощи.

Результаты. С 2011 по 2018 г. в Московской области диагностировано 26 755 новых случаев рака груди. Анализ сравнительной стратификации рака груди по медицинскому округу позволил получить статистически значимые различия, свидетельствующие об увеличении заболеваемости в период 2015–2018 гг. по сравнению с периодом 2011–2014 гг. Представленные данные также указывают на тенденцию к снижению однолетней смертности: с 6,33% в 2011 г. до 5,32% в 2018 г. За период с 2011 по 2018 г. (8 лет) зафиксирован рост количества пациентов с раком груди, находящихся под диспансерным наблюдением, в медицинских лечебных учреждениях МО 5 и более лет.

Выводы. Анализ полученных данных по показателям заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований имеет большое значение для определения потребности населения в специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, эпидемиология, диагностика, одногодичная выживаемость, динамическое наблюдение, хирургическое лечение, комплексное лечение

Для цитирования: Когония Л.М., Астахов В.Л., Минаков С.Н. Динамика заболеваемости раком молочной железы в Московской области (2011–2018 гг.). *Медицинский совет.* 2020;(20):166–173. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-166-173.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The dynamics of the incidence of breast cancer in the Moscow region (2011–2018)

Lali M. Kogoniya✉, ORCID: 0000-0003-3326-4961, e-mail: Lali51@yandex.ru

Vladimir L. Astashov, ORCID: 0000-0003-1075-3797, e-mail: Astashov095@mail.ru

Sergey N. Minakov, ORCID: 0000-0002-2917-4018, e-mail: sn@minakov@yandex.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 15, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Introduction. Breast cancer is a serious medical and social challenge and the statistics around the world look daunting.

Relevance. The incidence of breast cancer is increasing in most countries and this may be due to a number of reasons. First of all, it should be noted the improvement of diagnostic methods, in particular, mass mammographic screening, which allows detecting neoplasms at early stages, before the onset of clinical symptoms. As for mortality rates, in recent years, world statistics show a downward trend in rates.

Goal. To analyze the incidence and mortality rates of breast cancer (BC) in the Moscow Region (MO) for the period from 2011 to 2018. The study of indicators in one of the regions of Russia – MO – is of great importance for determining and predicting the true needs of the population in specialized medical care.

The purpose of the study was to analyze the incidence of breast cancer (breast cancer) in the Moscow Region (MO) for a period of time from 2011 to 2018.

Materials and methods. Some data of the territorial cancer registry of the Ministry of Defense of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of patients with breast cancer were used, which will make it possible to determine the needs of this cohort of patients in specialized care.

Results. From 2011 to 2018, 26755 new cases of breast cancer were diagnosed in the Moscow Region. The analysis of the comparative stratification in breast cancer in the medical district made it possible to obtain statistically significant differences indicating an increase in the incidence in the period from 2015–2018 in comparison with the period of 2011–2014. The presented data also indicate a trend towards a decrease in the one-year mortality rate over 8 years: from 6.33% in 2011 to

5.32% in 2018. For the period from 2011 to 2018 (8 years) there is an increase in the number of patients with breast cancer who have been in the medical center under dispensary supervision for 5 years or more.

Conclusions. Analysis of the data obtained on the indicators of morbidity and mortality from malignant neoplasms is of great importance for determining the needs of the population in specialized medical care.

Keywords: breast cancer, incidents, morbidity, epidemiology, diagnostics, one-year survival rate, follow-up, comprehensive treatment incidents

For citation: Kogoniya L.M., Astashov V.L., Minakov S.N. The dynamics of the incidence of breast cancer in the Moscow region (2011–2018). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):166–173. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-166-173.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) остается лидирующей опухолью, диагностируемой у женского населения планеты. По данным WHO, в 2018 г. в мире было выявлено более 2 млн новых случаев заболевших РМЖ [1, 2]. И этот же вид злокачественных новообразований (ЗНО) занимает второе место в структуре всех опухолей [1–6].

Учитывая актуальность проблемы, высокий уровень заболеваемости РМЖ в мире, экспертная панель IARC (International Agency for Research on Cancer) не только рекомендует основанные на доказательной медицине диагностические [7–14] и лечебные подходы к решению этой проблемы, но и определяет факторы, которые могут способствовать возникновению [13–16] недуга. Исследования и анализ эпидемиологических данных по заболеваемости различными формами ЗНО лежат в основе разработки региональных [6, 7] противораковых программ [5, 17, 18].

В 2018 г. IARC представила данные [1, 2] по 22 странам мира с высоким уровнем заболеваемости (табл. 1).

Цель исследования. В РФ уровень заболеваемости РМЖ на различных территориях неодинаков [2–7, 13].

Поскольку исследования и анализ эпидемиологических данных о заболеваемости различными формами ЗНО лежат в основе разработки региональных [6, 7] противораковых программ [5, 15], то исследование особенностей этого показателя в пределах одной территориальной единицы является актуальным.

В настоящей работе представлены результаты анализа ряда показателей РМЖ, прежде всего заболеваемости и смертности, на территории Московской области (население более 7,5 млн) за период с 2011 по 2018 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В МО за период с 2011 по 2018 г. было взято на учет 26 755 больных с впервые выявленным РМЖ (табл. 2). В настоящей статье представлены доступные данные о заболеваемости, диагностике, об использовании хирургического и комбинированных методов лечения (кроме химиолучевой терапии) при РМЖ.

- **Таблица 1.** Заболеваемость РМЖ в 2018 г. по 22 странам мира* (age-стандартизованные данные на 100 тыс. населения)
- **Table 1.** BC morbidity in 2018 in 22 countries of the world (age-standardized data per 100 000 population)

Номер	Страна	Данные на 100 тыс.	Номер	Страна	Данные на 100 тыс.
1	Бельгия	113,2	12	Дания	88,8
2	Люксембург	109,3	13	Швейцария	88,1
3	Голландия	105,9	14	Монтенегро	87,8
4	Франция	99,1	15	Мальта	87,6
5	Ливан	97,6	16	Норвегия	87,5
6	Австралия	94,5	17	Венгрия	85,5
7	Англия	93,6	18	Германия	85,4
8	Италия	92,8	19	США	84,9
9	Н. Зеландия	92,6	20	Канада	83,8
10	Ирландия	90,3	21	Кипр	81,7
11	Швеция	89,8	22	Самоа	80,1

* World Health Organization. Global Health Observatory, 2018. Available at: <https://www.who.int/gho/database/en>.

ческого и комбинированных методов лечения (кроме химиолучевой терапии) при РМЖ.

Анализ некоторых аспектов онкологической ситуации в настоящей работе осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям, рассчитанным прямым (мировой стандарт) методом, определялась их динамика. Использовались методы онкологической статистики (применение программы Statistica V10, MedCalc для расчетов количественных данных).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2011 г. в МО был впервые диагностирован РМЖ у 3 126 пациенток, поставленных на учет, что соответствует регистрации в указанном году ежедневно 8,5 человек

- **Таблица 2.** Число пациентов МО, принятых на учет с впервые выявленным РМЖ

- **Table 2.** Number of MR patients registered with first-time detected BC

Количество пациентов	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Взято на учет больных с впервые в жизни уст. диагнозом (АБС.)	3126	3202	3185	3218	3397	3627	3499	3501

(или 60 человек в неделю), в 2012 г. – у 3 202 (8,7 человек в день, или 61,5 человек в неделю), в 2013 г. – у 3 185 (8,7 человек в день, или 61,25 человек в неделю), в 2014 г. – у 3 218 больных (8,8 человек в день, или 62,9 человек в неделю), в 2015 г. – у 3 397 (9,3 человек в день, или 65,3 человек в неделю), в 2016 г. – у 3 627 (10 человек в день или 69,75 человек в неделю), в 2017 г. – у 3 499 (9,6 человек в день, или 67,3 человек в неделю), в 2018 г. – у 3 501 (9,6 человек в день или 67,3 человек в неделю) больных (табл. 2).

Для удобства анализа представляемый материал был разделен на 2 подгруппы (табл. 2А): 1-я подгруппа включает в себя материал 2011–2014 гг., 2-я подгруппа – материал 2015–2018 гг.

● **Таблица 2А.** Число пациентов МО с впервые выявленным РМЖ в период 2011–2014 гг. и 2015–2018 гг.

● **Table 2A.** Number of MR patients with first-time detected BC in the period 2011–2014 and 2015–2018

Количество пациентов	1-я группа 2011–2014	2-я группа 2015–2018	
Взято на учет больных с впервые в жизни уст. диагнозом (абс.)	3182,8	3506,0	$p < 0,0001$
Контингент больных (абс.)	36367,5	40595,0	$p < 0,0001$

При разделении общей группы пациентов с РМЖ на две подгруппы была выявлена статистически значимая разница между ними. Так, в 1-й подгруппе за 4 года наблюдений взято на учет с впервые выявленным РМЖ в среднем 3 182,8 пациентки, а во второй – 3 506 (табл. 2А) ($p < 0,0001$).

Абсолютное число заболевших РМЖ в МО за период с 2011 по 2018 г. представлено в табл. 3.

В течение рассматриваемого периода число впервые выявленных за год случаев увеличилось на 550 (17,3%): с 3 172 (2011 г.) до 3 722 (2018 г.) (табл. 3). В 2011 г. абсолютное число случаев заболевания составило 3 172, в 2012 г. – 3 261, в 2013 г. – 3 277, в 2014 г. – 3 313, в 2015 г. – 3 526, в 2016 г. – 3 756, в 2017 г. – 3 722, в 2018 г. – также 3 722 (рис. 1). Представленные данные свидетельствуют о неуклонном росте показателей заболеваемости в течение 8 лет (рис. 1).

● **Таблица 3.** Абсолютное число заболевших РМЖ в МО в 2011–2018 гг.

● **Table 3.** Absolute number of patients with first-time detected BC in MR in 2011–2018

Заболеваемость	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абсолютное число больных	3172	3261	3277	3313	3526	3756	3722	3722

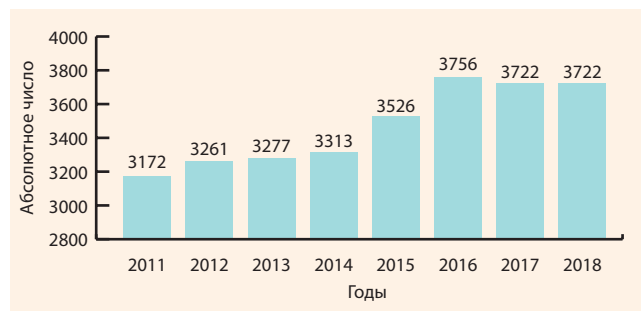
● **Таблица 4.** Стратификация по стандартизованному и «грубому» показателям

● **Table 4.** Stratification by standardized and “rough” indicators

Заболеваемость	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абсолютное число	3172	3261	3277	3313	3526	3756	3722	3722
Грубый показатель	44,35	45,78	46,21	46,13	48,47	50,96	49,87	49,87
Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	27,49	28,56	28,59	28,44	29,56	31,20	30,43	31,00

● **Рисунок 1.** Динамика выявленных случаев заболевания РМЖ в МО в 2011–2018 гг.

● **Figure 1.** Dynamics of detected cases of BC in the MR in 2011–2018

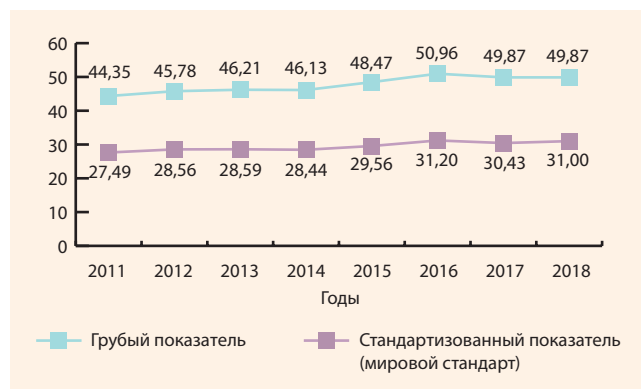


В табл. 4 представлена стратификация случаев заболевания РМЖ в МО по годам за период 2011–2018 гг. по стандартизованному (мировой стандарт) и «грубому» показателям.

На первый взгляд, кривая заболеваемости по «грубому» и стандартизованному показателям (рис. 2) не демонстрирует выразительной визуальной разницы от года к году. Однако когда мы разделили больных на 2 подгруппы – с 2011 по 2014 г. и с 2015 по 2018 г., проанализировали показатели, объединив данные за каждые 4 года, то

● **Рисунок 2.** Заболеваемость РМЖ по «грубому» и стандартизованному показателям

● **Figure 2.** “Rough” and standardized BC morbidity rates



получили статистически достоверную разницу (табл. 4А, 4Б). Так, «грубый» показатель в 2015–2018 гг. увеличился на 4,2 по сравнению с 2011–2014 гг. По стандартизованному показателю также показана разница на 2,2 в пользу периода 2015–2018 гг. (табл. 4Б). Таким образом, наблюдается рост и «грубого», и стандартизованного показателей.

Поскольку мы разделили больных на 2 подгруппы – с 2011 по 2014 г. и с 2015 по 2018 г., то, проанализировав показатели, объединив данные за каждые 4 года, получили статистически достоверную разницу.

● **Таблица 4А.** Сравнительные данные по заболеваемости с 2011 по 2014 г. и с 2015 по 2018 г.

● **Table 4A.** Comparative data on morbidity from 2011 to 2014 and from 2015 to 2018

Заболеваемость	2011–2014 гг.	2015–2018 гг.	
Абсолютное число	3255,8	3681,5	$p < 0,0001$

● **Таблица 4Б.** Заболеваемость РМЖ по «грубому» и стандартизованному показателям

● **Table 4B.** Breast cancer incidence by “rough” and standardized indicators

Заболеваемость	2011–2014 гг.	2015–2018 гг.	
Грубый показатель	45,6	49,8	$p < 0,0001$
Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	28,3	30,5	$p < 0,0001$

При сравнительной стратификации данных по этим показателям при РМЖ в МО были получены статистически достоверные различия, свидетельствующие о росте заболеваемости (табл. 4Б) в период 2015–2018 гг. в сравнении с периодом 2011–2014 гг.

В последние годы, учитывая внедрение новых диагностических приемов, эффективных лечебных тактик, панель экспертов отмечает улучшение прогноза при РМЖ. В целом в мире, по данным ВОЗ, 5-летняя выживаемость равна 50–60%. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости отмечены в США (84%), Австралии (73%), Японии (74%), в Европе этот показатель составляет 63–67% [1–4].

В МО под диспансерным наблюдением в течение 5 лет и более (в абсолютных числах) находилось в 2011 г. 20 557 пациенток, в 2012 г. – 20 261, в 2013 г. – 22 192, в 2014 г. – 23 425, в 2015 г. – 24 437, в 2016 г. – 25 114, в 2017 г. – 26 097, в 2018 г. – 24 555 (табл. 5).

Анализ данных по подгруппам также показал достоверную разницу $p < 0,001$ (табл. 5А).

● **Таблица 5.** Число пациенток, находящихся под диспансерным наблюдением 5 лет и более

● **Table 5.** Number of patients under medical supervision for 5 years or more

Количество пациенток	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Абсолютный показатель (чел.)	20557	20261	22192	23425	24437	25114	26097	24555
%	58,78	56,91	59,58	62,22	62,99	61,46	61,26	61,2

● **Таблица 5А.** Количество пациенток, находящихся под диспансерным наблюдением 5 лет и более, по подгруппам 2011–2014 гг. и 2015–2018 гг.

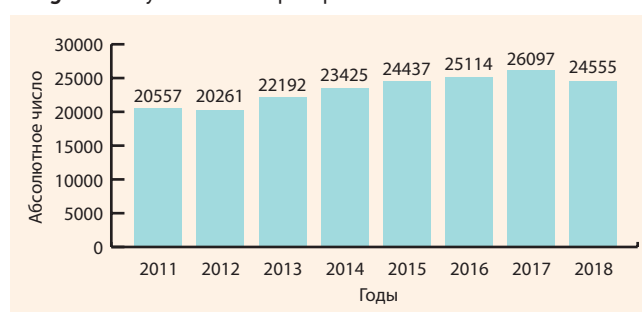
● **Table 5A.** Number of patients under medical supervision for 5 years or more, by subgroups in 2011–2014 and 2015–2018

Подгруппы пациенток	2011–2014 гг.	2015–2018 гг.	
Под наблюдением 5 лет и более (абс.)	21608,8	25050,8	$p < 0,001$
Под наблюдением 5 лет и более (%)	59,4	61,7	

Стратификация больных на 2 группы позволила выявить статистически достоверную разницу в пользу периода 2015–2018 гг. ($p < 0,0001$) (табл. 5 и табл. 5А, рис. 3).

● **Рисунок 3.** 5-летняя прослеженность больных РМЖ в МО

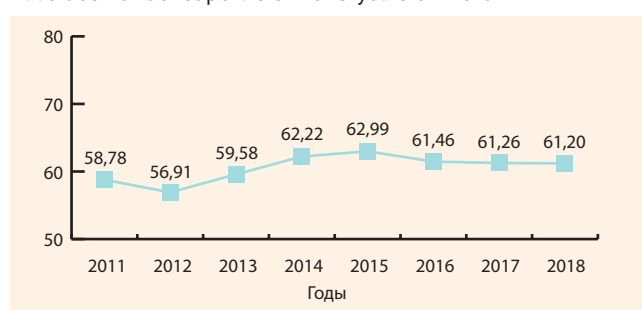
● **Figure 3.** 5-year follow-up of patients with BC in MR



На рис. 4 графически изображена динамика контингента больных РМЖ в МО в период с 2011 по 2018 г., состоящих на диспансерном учете 5 лет и более.

● **Рисунок 4.** График числа пациентов РМЖ, находящихся в МО под наблюдением 5 лет и более

● **Figure 4.** Graph of the number of BC patients in the MR who have been under supervision for 5 years or more



● **Таблица 6.** Индекс накопления

● **Table 6.** Uptake ratio

Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Взято на учет больных с впервые в жизни уст. диагнозом (абс.)	3126	3202	3185	3218	3397	3627	3499	3501
Контингент больных (абс.)	34975	35600	37248	37647	38793	40862	42600	40125
Индекс накопления	11,19	11,12	11,69	11,7	11,42	11,27	12,17	11,46

Индекс накопления незначительно изменился: в 2011 г. – 11,19, в 2012 г. – 11,12, в 2013 г. – 11,69, в 2014 г. – 11,7, в 2015 г. – 11,42, в 2016 г. – 11,27, в 2017 г. – 12,17, в 2018 г. – 11,46 (табл. 6).

Индекс накопления – это отношение контингента больных к впервые взятым на учет больным.

Таким образом, за период с 2011 по 2018 г. (8 лет) отмечается увеличение числа пациенток с РМЖ, находящихся в МО под диспансерным наблюдением 5 лет и более, а индекс накопления вырос незначительно.

Поскольку точная диагностика необходима для построения адекватной лечебной тактики, большое значение имеет анализ и использование данных окончательного морфологического заключения. Показатели морфологической верификации диагноза РМЖ в МО за 8-летний период наблюдения демонстрируют определенную динамику: так, в 2011 и 2012 гг. морфологическое подтверждение диагноза было получено у 100% больных; в 2013 г. – у 97,58%, в 2014 г. – у 98,64%, в 2015 г. – у 97,23%, в 2016 г. – у 97,7%, в 2017 г. – у 97,36%, в 2018 г. – у 94,49%. Эти данные свидетельствуют об актуальности развития новых диагностических подходов и эффективного их использования, в т. ч. и морфологической верификации диагноза.

Данные по стратификации пациенток по стадиям заболевания представлены на рис. 5 и 6, в табл. 7.

I стадия РМЖ была диагностирована у 22,59% больных в 2011 г., в 2012 г. – у 20,8%, в 2013 г. – у 20,92%, в 2014 г. – у 24,39%, в 2015 г. – у 24,14%, в 2016 г. – у 22%, в 2017 г. – у 25,26%, в 2018 г. – у 23,82%.

II стадия заболевания имела место в 45,71% случаев в 2011 г., в 2012 г. – у 43,71% больных, в 2013 г. – у 44,50%,

● **Таблица 7.** Распределение больных в зависимости от стадии заболевания

● **Table 7.** Distribution of patients according to the stage of the disease

Стадия	2011–2014 гг.	2015–2018 гг.	
I ст. (АБС.)	720,8	864,8	p < 0,001
I ст. (%)	22,2	23,8	
II ст. (АБС.)	1427,3	1642,5	p < 0,001
II ст. (%)	43,9	45,2	
I–II ст. (АБС.)	2148,0	2507,3	p < 0,0001
I–II ст. (%)	66,1	69,0	
III ст. (АБС.)	772,3	799,8	
III ст. (%)	23,8	22,0	
IV ст. (АБС.)	326,5	302,3	
IV ст. (%)	10,0	8,3	p < 0,05

в 2014 г. – у 41,82%, в 2015 г. – у 42,16%, в 2016 г. – у 47,04%, в 2017 г. – у 44,83%, в 2018 г. – у 46,63%.

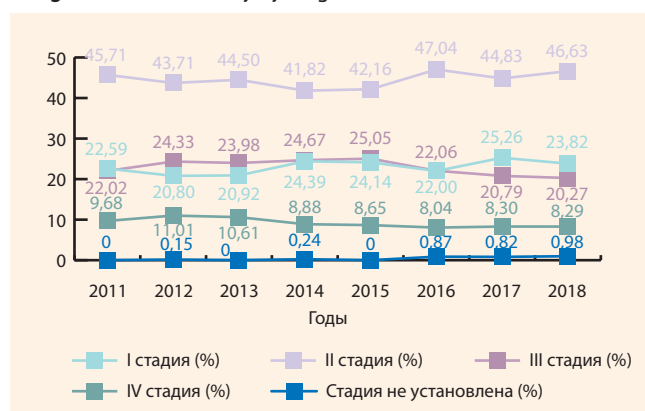
III стадия РМЖ была диагностирована в 2011 г. у 22,02% больных, в 2012 г. – у 24,33%, в 2013 г. – у 23,98%, в 2014 г. – у 24,67%, в 2015 г. – у 25,05%, в 2016 г. – у 22,06%, в 2017 г. – у 20,79% и в 2018 г. – у 20,27%.

IV стадия заболевания зарегистрирована в 2011 г. у 9,68% больных, в 2012 г. – у 11,01%, в 2013 г. – у 10,61%, в 2014 г. – у 8,88%, в 2015 г. – у 8,65%, в 2016 г. – у 8,04%, в 2017 г. – у 8,3% и в 2018 г. – у 8,29% (табл. 6, рис. 6, 7).

Обращает на себя внимание группа пациенток, которым не удалось определить стадию заболевания. В 2011 г.

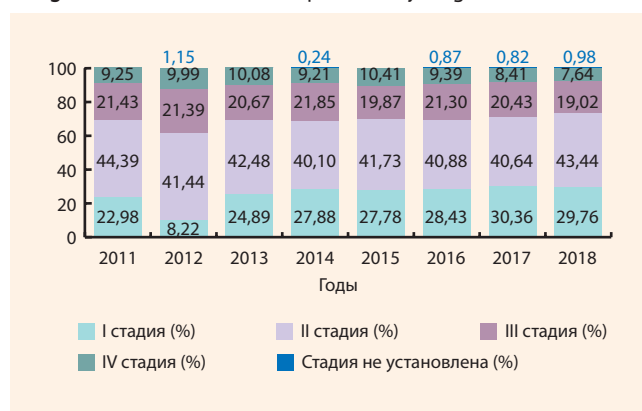
● **Рисунок 5.** Заболеваемость РМЖ по стадиям

● **Figure 5.** BC morbidity by stages



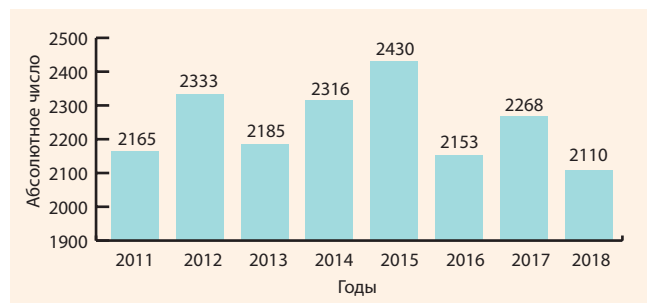
● **Рисунок 6.** Распределение больных РМЖ по стадиям

● **Figure 6.** Distribution of BC patients by stage



● **Рисунок 7.** Завершенность проводимой специальной терапии с 2011 по 2018 г.

● **Figure 7.** Completion of conducted special therapy from 2011 to 2018



таких больных было 0%, в 2012 г. эта цифра составила 0,15%, в 2013 г. – 0%, в 2014 г. – 0,24%, в 2015 г. – 0%, в 2016 г. – 0,87%, в 2017 г. – 0,82%, в 2018 г. – 0,98%.

Как продемонстрировано на рис. 6, показатели выявления I и III стадий у пациенток с РМЖ остаются стабильными за весь период наблюдения. Для II стадии заболевания характерна высокая степень выявления и тенденция к некоторому увеличению числа больных, что может свидетельствовать о более высокой обращаемости пациенток и о более тщательном обследовании в онкологических учреждениях МО. В группе пациенток с IV стадией РМЖ выявлено снижение показателей заболеваемости с 9,68% в 2011 г. до 8,29% в 2018 г. (рис. 6, 7).

Широкое внедрение в МО скрининговых программ по наблюдению за женским населением старше 45 лет также привело к увеличению числа больных с ранними стадиями заболевания (табл. 7).

Распределение пациенток по степени завершенности проводимой специальной терапии в каждом отчетном году в период с 2011 г. по 2018 г. представлено на рис. 7, 8, в табл. 8.

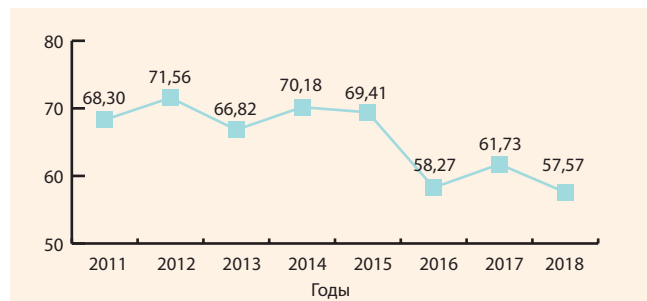
● **Таблица 9.** Показатели одногодичной летальности среди больных РМЖ в МО за период с 2011 по 2018 г.

● **Table 9.** Annual lethality rates among patients with BC in the period from 2011 to 2018

Летальность	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Одногодичная летальность (абс.)	187	216	174	177	197	192	141	186
Одногодичная летальность (%)	6,33	6,91	5,43	5,56	6,12	5,65	3,89	5,32

● **Рисунок 8.** Закончено радикальное лечение в отчетном году (2011–2018 гг.)

● **Figure 8.** Radical treatment was completed in the reporting year (2011–2018)



● **Таблица 8.** Завершение радикального лечения по подгруппам

● **Table 8.** Completion of radical treatment by subgroups

Завершение лечения	2011–2014 гг.	2015–2018 гг.	
Закончено радикальное лечение в отч. году (АБС.)	2249,8	2240,3	
Закончено радикальное лечение в отч. году (%)	69,2	61,7	$p < 0,001$

За последние 5 лет в лечении больных РМЖ произошли значительные изменения в плане более широкого использования специальных методов лечения (неоадьювантных, адьювантных режимов химиотерапии, гормональной терапии, лучевой терапии), а это может увеличивать время пребывания пациентов в стационарах или время нахождения под наблюдением у районных онкологов. Подобный подход, в свою очередь, увеличивает число больных, которые продолжают длительное лечение и не могут быть включены в графу «завершившие радикальное лечение в отчетном году» (табл. 8, рис. 8). Анализ данных по подгруппам (табл. 8) также подтверждает это предположение.

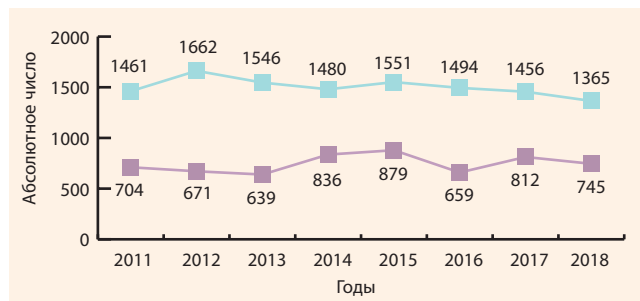
Как показано на рис. 8, законченное радикальное лечение в 2011 г. составило 68,3%, в 2012 г. – 71,56%, в 2013 г. – 66,82%, в 2014 г. – 70,18%, в 2015 г. – 69,41%, в 2016 г. – 58,77%, в 2017 г. – 61,73%, в 2018 г. – 57,57%.

Поскольку в материалах канцер-регистра по МО отражаются данные, касающиеся только хирургического и комбинированных (кроме химиолучевого) методов лечения РМЖ (рис. 9 и 10), то в настоящей работе представлены проанализированные данные только этих позиций.

Только хирургическое лечение в 2011 г. получила 1 461 пациентка, в 2012 г. – 1 662, в 2013 г. – 1 546, в 2014 г. – 1 480, в 2015 г. – 1 551, в 2016 г. – 1 494, в 2017 г. – 1 456, в 2018 г. – 1 365 (рис. 9 и 10). Эти данные свидетель-

● **Рисунок 9.** Вид выполняемого лечения при РМЖ (2011–2018 гг.)

● **Figure 9.** Type of treatment performed in BC (2011–2018)



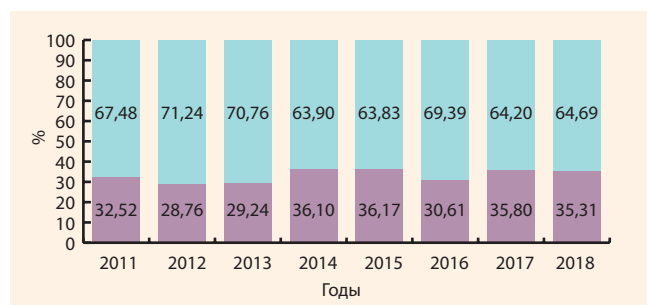
● **Таблица 10.** Одногодичная летальность от РМЖ в МО по подгруппам 2011–2014 гг. и 2015–2018 гг.

● **Table 10.** One-year mortality among patients with BC in MR by subgroups in 2011–2014 and 2015–2018

Летальность	2011–2014 гг.	2015–2018 гг.
Одногодичная летальность (абс.)	188,5	179,0
Одногодичная летальность (%)	6,1	5,2

● **Рисунок 10.** Вид выполняемого лечения у больных РМЖ в 2011–2018 гг.

● **Figure 10.** Type of treatment performed in BC patients in 2011–2018



ствуют о наметившейся тенденции более осторожного применения хирургического вмешательства в качестве единственного метода лечения больных с РМЖ.

Что касается комбинированного лечения, то в МО за 8-летний период наблюдения прослеживается все более широкое его использования. Так, в 2011 г. комбинированную терапию в МО получили 704 пациентки, в 2012 г. – 671, в 2013 г. – 630, в 2014 г. – 836, в 2015 г. – 879, в 2016 г. – 659, в 2017 г. – 812, в 2018 г. – 745. На графике (рис. 9 и 10) отражена тенденция к более широкому использованию комбинированных методов лечения РМЖ. Ранее мы указали, что под «комбинированным лечением» в данной статье подразумеваются хирургические и комбинированные методы лечения, кроме химиолучевой терапии.

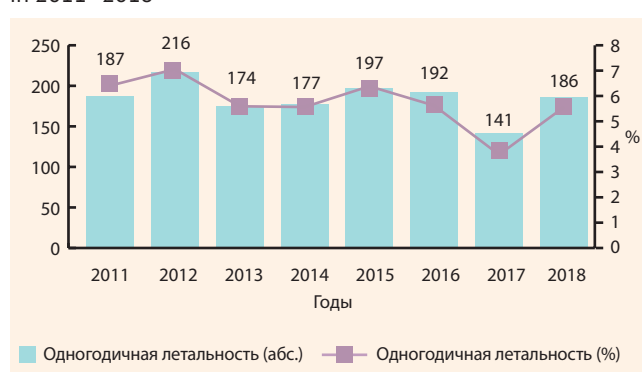
Нами проанализированы показатели одногодичной летальности от РМЖ в МО за период с 2011 по 2018 г. (табл. 9).

Так, в 2011 г. этот показатель составил 6,33%, в 2012 г. – 9,91%, в 2013 г. – 5,43%, в 2014 г. – 5,56%, в 2015 г. – 6,12%, в 2016 г. – 5,56%, в 2017 г. – 3,89%, в 2018 г. – 5,32%. Представленные данные свидетельствуют о некотором снижении уровня одногодичной летальности за 8 лет: с 6,33% в 2011 г. до 5,32% в 2018 г. (табл. 9).

Как представлено в табл. 9, 10, показатели одногодичной летальности имеют тенденцию к неуклонному снижению (рис. 11).

● **Рисунок 11.** Одногодичная летальность больных РМЖ в МО в 2011–2018 гг.

● **Figure 11.** One-year mortality among patients with BC in MR in 2011–2018



Как следует из табл. 10, одногодичная летальность уменьшилась со 188,5 (6,1%) в первой подгруппе (2011–2014 гг.) до 179,0 (5,2%) во второй (2015–2018 гг.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Московской области за период с 2011 по 2018 г. было взято на учет 26 755 больных с впервые выявленным РМЖ. В течение рассматриваемого периода число ежегодно впервые выявляемых случаев заболевания увеличилось на 550 (17,3%): с 3 172 (2011 г.) до 3 722 (2018 г.). Анализ абсолютного числа заболевших в эти годы свидетельствует о неуклонном росте показателей заболеваемости в течение 8 лет.

Зафиксирована устойчивая тенденция к увеличению числа больных со II стадией заболевания. Это может свидетельствовать о более высокой своевременной обращаемости в лечебные учреждения МО, а также являться результатом улучшения диагностических подходов.

Анализ данных за период с 2011 по 2018 г. (8 лет) позволил выявить увеличение числа пациенток с РМЖ, которые находятся под диспансерным наблюдением 5 лет и более.

Представленные данные также свидетельствуют о некотором снижении уровня одногодичной летальности за рассматриваемый период: с 6,33% в 2011 г. до 5,32% в 2018 г.

Полученные нами результаты, касающиеся показателей первичной выявляемости, заболеваемости, диагностики, одногодичной летальности в МО, представляют интерес и могут быть использованы для сравнительной оценки ситуации в отдельной территориально-административной единице МО.

Поступила / Received 04.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 26.10.2020
Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы

- 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.
- Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов дыхания в Томской области (2005–2016 гг.). *Вопросы онкологии.* 2018;64(6):732–738. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-6-732-738.
- Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П. Злокачественные новообразования у населения Сибири и Дальнего Востока. *Сибирский онкологический журнал.* 2015;1(1):68–75. Режим доступа: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/112>.
- Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. *Сибирский онкологический журнал.* 2019;18(6):5–11. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.

5. Когония Л.М. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в CAO и CЗАО Москвы (в сравнении с Россией и Москвой). *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012;(3):5. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/408/30>.
6. Когония Л.М. Анализ смертности злокачественными новообразованиями в CAO и CЗАО г. Москвы за 2004–2010 гг. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012;(4):5. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/418/30/lang.ru>.
7. Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. *BMJ*. 2017;359:j5224. doi: 10.1136/bmj.j5224.
8. Clift A.K. Breast screening controversy and the 'mammography wars' – two sides to every story. *Hong Kong Med J*. 2018;24(3):320–321. doi: 10.12809/hkmj187405.
9. Myers E.R., Moorman P., Gierisch J., Havrilesky L.J., Grimm L.J., Ghatge S. et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(15):1615–634. doi: 10.1001/jama.2015.13183.
10. Smith R.A., Andrews K.S., Fedewa S.A., Manassaram-Baptiste D., Saslow D., Wende R.C. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(3):184–210. doi: 10.3322/caac.21557.
11. Морозов С.П., Ветшева Н.Н., Овсянников А.Г., Ледихова Н.В., Панина Н.В., Полищук Н.С. Пушкова О.С. Московский скрининг: организация маммографического скрининга как способ повысить выявляемость рака молочной железы на ранних стадиях. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(5):623–629. doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-si1-623-629.
12. Самородская И.В., Семенов В.Ю. Смертность населения от злокачественных новообразований в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах. *Современная онкология*. 2020;22(3):79–84. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200192.
13. Тихомирова Т.М., Гордеева В.И. К вопросу оценки рисков онкологической заболеваемости и смертности с учетом половозрастной структуры населения. *Вопросы онкологии*. 2014;60(5):571–577. Режим доступа: <https://voprosy-onkologii.ru/index.php/journal/article/view/179/179>.
14. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Колчин А.С. Распространенность факторов трудового процесса, ассоциированных с риском развития злокачественных новообразований. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(9):814–815. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-814-815.
15. Драпкина О.М., Семенов В.Ю., Самородская И.В. Десять ведущих причин смертности населения в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 г. и 2018 г. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):18–24. doi: 10.17116/profmed20202305118.
16. Хижа В.В., Мовчан К.Н., Кузин А.А., Попов С.В., Скрябин О.Н., Гриненко О.А. и др. Основные медико-статистические данные о случаях злокачественных новообразований в Санкт-Петербурге в 2015–2016 гг. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017;(4):120–122. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32268906>.
17. Бойцов С.А., Самородская И.В., Семенов В.Ю. Влияние медицинских и немедицинских факторов на смертность населения: экономические факторы. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2016;24(6):335–340. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27638885>.
18. Pedersen J.H., Sørensen J.B., Saghir Z., Flotten O., Brustugun O.T., Ashraf H. et al. Implementation of lung cancer CT screening in the Nordic countries. *Acta Oncol*. 2017;56(10):1249–1257. doi: 10.1080/0284186X.2017.1329592.

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. Choyzonov E.L., Pisareva L.F., Zhuikova L.D., Ananina O.A., Odintsova I.N. Incidence of respiratory system cancer in the Tomsk region (2005–2016). *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2018;64(6):732–738. (In Russ.) doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-6-732-738.
3. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Boyarkina A.P. Cancer incidence among population of Siberia and Far East. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2015;(1):68–75. (In Russ.) Available at: <https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/112>.
4. Zhuikova L.D., Choyzonov E.L., Ananina O.A., Odintsova I.N. Oncological morbidity in the Siberian and Far Eastern federal districts. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(6):5–11. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.
5. Kogoniya L.M. Survey of cancers morbidity in the northern and north-western administrative districts of Moscow in comparison with all-Moscow and all-Russian values. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2012;(3):5. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/408/30>.
6. Kogoniya L.M. Study of changes in mortality from malignant neoplasm in two municipal districts of Moscow (Northern one and North-Eastern one) from 1990 to 2005 (with special focus on situation in 2004). *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2012;(4):5. (In Russ.) Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/408/lang.ru/>.
7. Autier P, Boniol M, Koechlin A, Pizot C, Boniol M. Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study. *BMJ*. 2017;359:j5224. doi: 10.1136/bmj.j5224.
8. Clift A.K. Breast screening controversy and the 'mammography wars' – two sides to every story. *Hong Kong Med J*. 2018;24(3):320–321. doi: 10.12809/hkmj187405.
9. Myers E.R., Moorman P., Gierisch J., Havrilesky L.J., Grimm L.J., Ghatge S. et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(15):1615–634. doi: 10.1001/jama.2015.13183.
10. Smith R.A., Andrews K.S., Fedewa S.A., Manassaram-Baptiste D., Saslow D., Wende R.C. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(3):184–210. doi: 10.3322/caac.21557.
11. Morozov S.P., Vetsheva N.N., Ovsyannikov A.G., Ledihova N.V., Panina E.V., Polishchuk N.S., Puchkova O.S. Moscow screening: breast cancer screening with mammography as a method of improving early stage cancer detection. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor Med*. 2019;27(Special Issue):629. (In Russ.) doi: 10.32687/0869-866X-2019-27-si1-623-629.
12. Samorodskaya I.V., Semenov V.Yu. Malignant neoplasms mortality rates in Moscow and Saint Petersburg in 2015 and 2018. *Sovremennaya Onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):79–84. (In Russ.) doi: 10.26442/18151434.2020.3.200192.
13. Tikhomirova T.M., Gordeeva V.I. On the issue of assessing the risks of cancer morbidity and mortality, taking into account the age and sex structure of the population. *Voprosy onkologii = Oncology Issues*. 2014;60(5):571–577. (In Russ.) Available at: <https://voprosy-onkologii.ru/index.php/journal/article/view/179/179>.
14. Shirina N.G., Stasenko V.L., Kolchin A.S. The prevalence of factors of the labor process associated with the risk of developing malignant neoplasms. *Meditsina truda i promyshlennaya ehkologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(9):814–815. (In Russ.) doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-814-815.
15. Drapkina O.M., Semenov V.Iu., Samorodskaya I.V. Top ten causes of mortality in Moscow and St-Petersburg in 2015 and 2018. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2020;23(5):18–24. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed20202305118.
16. Khizha V.V., Movchan K.N., Kuzin A.A., Popov S.V., Skryabin O.N., Grinenko O.A. et al. Statistical data of cancer cases in Saint-Petersburg within 2015–2016. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(4):120–122. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32268906>.
17. Boitsov S.A., Samorodskaya I.V., Semenov V.Iu. The impact of medical and non-medical factors on population mortality: the economic factors. *Problemy sotsialnoi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny = Problems of Social Hygiene, Health Care and the History of Medicine*. 2016;24(6):335–340. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27638885>.
18. Pedersen J.H., Sørensen J.B., Saghir Z., Flotten O., Brustugun O.T., Ashraf H. et al. Implementation of lung cancer CT screening in the Nordic countries. *Acta Oncol*. 2017;56(10):1249–1257. doi: 10.1080/0284186X.2017.1329592.

Информация об авторах:

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор кафедры онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15; e-mail: Lali51@yandex.ru

Асташов Владимир Леонидович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15; e-mail: Astashov095@mail.ru

Минаков Сергей Николаевич, ассистент кафедры онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 15; e-mail: sn@minakov@yandex.ru

Information about the authors:

Lali M. Kogoniya, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 15, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: Lali51@yandex.ru

Vladimir L. Astashov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 15, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: Astashov095@mail.ru

Sergey N. Minakov, Assistant of the Department of Oncology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 15, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; e-mail: sn@minakov@yandex.ru

Трастузумаб эмтанзин в терапии HER2-положительного рака молочной железы с метастазами в головной мозг

Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова, Н.А. Абрамова, М.А. Теплякова[✉], e-mail: teplyakova0308@gmail.com, Н.М. Тихановская, К.А. Новоселова, А.А. Лянова, Л.А. Рядинская, М.О. Ежова, В.С. Мягкова, Л.К. Страхова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Резюме

Пациенты с метастазами в головной мозг HER2-положительного рака молочной железы (ПМЖ) представляют собой особую группу больных, которые трудно поддаются лечению и имеют небольшую продолжительность жизни. Возможности тотального облучения головного мозга (ТОГМ), стереотаксической радиохирургии и хирургического вмешательства у таких пациентов достаточно ограничены. Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) показал потенциальную активность в этой подгруппе пациентов. T-DM1 представляет собой конъюгат антитела и химиопрепарата (ADC), доставляющий последний непосредственно в HER2-положительные раковые клетки, благодаря чему ограничивается повреждение здоровых тканей. К настоящему времени эффективность трастузумаба эмтанзина была продемонстрирована в нескольких рандомизированных исследованиях в качестве терапии второй и последующих линий лечения распространенного рака молочной железы при достаточно благоприятном профиле токсичности препарата. В данной работе приведено описание клинического случая пациентки с люминальным В, HER-2-позитивным раком молочной железы, которой после трастузумаб-/пертузумаб-содержащей терапии во второй линии лечения по поводу прогрессирования заболевания с метастатическим поражением головного мозга проведена стереотаксическая радиохирургия и лечение препаратом трастузумаб эмтанзин. Достигнута частичная регрессия метастазов с длительным сохранением эффекта на фоне продолжающегося лечения трастузумабом эмтанзином в течение 24 мес. Отмечается удовлетворительная переносимость терапии: среди основных побочных эффектов – тромбоцитопения 2-й ст. Пациентка сохраняет полученный результат в течение 2 лет и продолжает лечение. Проведено обсуждение результатов реальной клинической практики и сравнение полученных данных с известными исследованиями.

Ключевые слова: трастузумаб эмтанзин, T-DM1, метастатический HER2-позитивный рак, молочная железа, метастазы, головной мозг

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Лянова А.А., Рядинская Л.А., Ежова М.О., Мягкова В.С., Страхова Л.К. Трастузумаб эмтанзин в терапии HER2-положительного рака молочной железы с метастазами в головной мозг (клиническое наблюдение). *Медицинский совет.* 2020;(20):174–180. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-174-180.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Trastuzumab emtansine of the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases

Lubov Yu. Vladimirova, Irina L. Popova, Natalia A. Abramova, Maria A. Teplyakova[✉], e-mail: teplyakova0308@gmail.com, Natalya M. Tikhonovskaya, Kristina A. Novoselova, Aza A. Lyanova, Ludmila A. Ryadinskaya, Maria O. Ezhova, Valeria S. Myagkova, Larisa K. Strakhova

National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Abstract

Patients with brain metastases of HER2-positive breast cancer (BC) is a special group of patients who are difficult to treat and have a short life expectancy. The possibilities of whole brain radiotherapy, stereotactic radiosurgery and surgery in such patients are rather limited. Trastuzumab emtansine (T-DM1) showed potential activity in this subset of patients. T-DM1 is an antibody-chemical conjugate (ADC) that delivers directly to HER2-positive cancer cells, thereby limiting damage to healthy tissue. At this point, the efficacy of trastuzumab emtansine has been demonstrated in several randomized trials as a second and subsequent lines of therapy for advanced breast cancer with a favorable toxicity profile of the drug. This article describes a clinical case of a patient with luminal B HER-2 positive breast cancer who, underwent stereotactic radiosurgery and was treated with trastuzumab emtansine as a the second line of treatment for disease progression with metastatic brain lesions after trastuzumab/pertuzumab-containing therapy. Partial regression of metastases with long-term duration of the effect was achieved treatment with trastuzumab emtansine has been continued for 24 months. Tolerability of therapy was good: thrombocytopenia 2 degree was the main among side effects. The effect has been persisted for 2 years and the patient continues the treatment. Discussion of the results of real clinical practice with well-known studies was carried out.

Keywords: trastuzumab emtansine, T-DM1, metastatic HER2-positive, breast cancer, metastases, brain

For citation: Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Abramova N.A., Teplyakova M.A., Tikhonovskaya N.M., Novoselova K.A., Lyanova A.A., Ryadinskaya L.A., Ezhova M.O., Myagkova V.S., Strakhova L.K. Trastuzumab emtansine of the treatment of HER2-positive breast cancer with brain metastases (case report). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(20):174–180. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-174-180.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли молочной железы являются ведущей онкологической патологией у женского населения, метастазы в головной мозг выявляются у 10–20% пациенток. Продолжительность жизни этих больных составляет в среднем около года [1, 2]. Симптоматические метастазы в головной мозг (МГМ) встречаются у 8–10% онкологических больных. Считают, что со временем частота регистрации МГМ будет возрастать, поскольку общая выживаемость онкологических пациентов увеличивается в связи с совершенствованием лекарственного лечения [3–5]. Интервал от установления диагноза РМЖ до манифестации МГМ составляет в среднем 32–34 мес. [6–8]. Метастазирование в головной мозг у пациентов с РМЖ является катастрофическим событием, предсказывающим плохой прогноз; медиана выживаемости, несмотря на лечение, колеблется от 2 до 25,3 мес. [9–11].

Отмечаются различия в появлении МГМ у больных раком молочной железы в зависимости от подтипа. Так, при Her-2/неу-положительном раке молочной железы интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования в центральной нервной системе (ЦНС) составляет в среднем 21 мес., при Her-2/неу-отрицательном – 48 мес. [12, 13]. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением головного мозга составляет 5–9,5 мес. Количество больных, переживших год после обнаружения метастазов в головном мозге, не превышает 40%. 5-летняя выживаемость составляет 10%, полное излечение отмечается в единичных случаях [14, 15].

Новые молекулярно-генетические и иммуногистохимические маркеры, а также их корреляция позволяют индивидуализировать тактику лечения больных [16, 17]. Сегодня определение биологического подтипа опухоли при РМЖ является обязательным для всех стадий заболевания и необходимо для оценки прогноза и выработки оптимального лечебного алгоритма [13, 18–21]. Пациенты с HER-2-положительным раком молочной железы имеют высокий риск развития метастазов в центральной нервной системе, особенно в головной мозг. С МГМ связаны неблагоприятные исходы, т. к. варианты лечения для пациентов с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы ограничены. Накопленные данные указывают на то, что системное лечение, включающее препараты, нацеленные на HER2, может улучшить прогноз пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастазами в головной мозг. По некоторым данным, выживаемость таких пациентов составляет примерно 11–30 мес. [22].

Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) представляет собой конъюгат антитела и химиопрепарата (ADC), доставляющий последний непосредственно в HER2-положительные раковые клетки, благодаря чему ограничивается повреждение здоровых тканей [13, 23].

Механизм противоопухолевого действия T-DM1 складывается из эффектов трастузумаба и DM1 и является многоступенчатым: на I этапе трастузумаб, связываясь с HER2-рецептором, осуществляет весь спектр своего проти-

воопухолевого воздействия, а именно вызывает блокаду сигнальных путей HER2, активирующих рост опухоли, и маркирует опухолевую клетку для иммунной системы. Далее образовавшиеся комплексы поступают внутрь клетки посредством обычного эндоцитоза, где при участии внутриклеточных ферментов происходит разрушение линкера и высвобождение химиопрепарата DM1, который вызывает гибель клетки за счет нарушения полимеризации микротрубочек и остановки клеточного цикла [24, 25].

Результаты лечения пациентов с метастазами рака молочной железы в мозг все еще остаются неудовлетворительными, особенно при использовании системной терапии. T-DM1 одобрен в нескольких странах в качестве единственного препарата для терапии HER2-положительного метастатического рака молочной железы после проведенного ранее лечения трастузумабом и таксанами. При прогрессировании HER2-позитивного метастатического рака молочной железы после трастузумаба и таксанов было доказано преимущество нового препарата T-DM1, в т. ч. у больных с метастазами в головном мозге [26, 27].

В исследовании III фазы EMILIA T-DM1 значительно увеличивал медиану выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП; коэффициент риска (КР) = 0,65; $P < 0,001$; 9,6 против 6,4 мес.) и медиану общей выживаемости (ОВ; КР = 0,68; $P < 0,001$; 30,9 против 25,1 мес.). Абсолютный выигрыш в медиане общей выживаемости в подгруппе с метастазами в головной мозг достиг 13,9 мес. Выявлена меньшая частота нежелательных явлений ≥ 3 ст. по сравнению с капецитабином и лапатинибом у пациентов с предлеченным HER2-положительным местнораспространенным или метастатическим РМЖ [24].

Представленные данные крупных исследований (TH3RESA, KAMILLA) говорят о том, что современная терапия HER2-положительного РМЖ позволила перевести фатальное течение заболевания в длительно контролируемую форму [25–27]. В исследовании TH3RESA ВБП была значительно выше при применении трастузумаба эмтанзина по сравнению с терапией по выбору врача (медиана 6,2 мес. (95% ДИ 5,59–6,87) против 3,3 мес. (2,89–4,14); коэффициент риска 0,528 (0,422–0,661); $p < 0,0001$). Финальный анализ общей выживаемости показал значимое преимущество в пользу трастузумаба эмтанзина (медиана ОВ составила 22,7 мес. в группе T-DM1 и 15,8 мес. в группе терапии по выбору врача, ОР = 0,68 (95% ДИ: 0,54–0,85), $p = 0,0007$) [28]. При использовании трастузумаба эмтанзина наблюдалась меньшая частота нежелательных явлений 3-й ст. и выше, чем при терапии по выбору врача (130 случаев (32%) у 403 пациентов против 80 случаев (43%) у 184 пациентов). Нейтропения (10 (2%) против 29 (16%)), диарея (3 (<1%) против 8 (4%)) и фебрильная нейтропения (1 (<1%) против 7 (4%)) были самыми распространенными – 3-й или более степени тяжести нежелательными явлениями, которые чаще встречались в группе выбора врача, чем в группе трастузумаба эмтанзина. Тромбоцитопения (19 (5%) против 3 (2%)) являлась нежелательным явлением 3-й или более степени тяжести, которое чаще встречалось в группе трастузумаба эмтанзина.

74 (18%) пациентов в группе трастузумаба эмтанзина и 38 (21%) в группе выбора врача сообщили о серьезных нежелательных явлениях [26].

Эффективность системного и местного лечения (хирургия, стереотаксическая радиохирургия и тотальное облучение головного мозга (ТОГМ)) у пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг были проанализированы в реальной клинической практике у 873 пациентов с 1999 по 2012 г. Медианы общей выживаемости (ОВ) и времени до прогрессирования в головном мозге после выявления метастазов в головной мозг составили 9,1 и 7,1 мес. соответственно. ТОГМ увеличивало ОВ у пациентов с множественными МГМ (коэффициент риска 0,68; 95% ДИ, 0,52–0,88; $P = 0,004$). Стереотаксическая радиохирургия и хирургическое вмешательство или стереотаксическая радиохирургия с последующим ТОГМ были эквивалентны по ОВ и времени до прогрессирования в головном мозге (медиана ОВ, 14,9 против 17,2 мес.; медиана времени до прогрессирования в головном мозге 8,2 против 8,6 мес.). Продолжение химиотерапии увеличивало ОВ (КР, 0,35; 95% ДИ, 0,30–0,41; $P < 0,001$) и время до прогрессирования в головном мозге (КР, 0,48; 95% ДИ, 0,33–0,70; $p < 0,001$), однако без каких-либо преимуществ капецитабина по сравнению с другой химиотерапией (медиана ОВ 11,8 против 12,4 мес.; медиана времени до прогрессирования в головном мозге 7,2 против 7,4 мес.). У пациентов, получавших трастузумаб при метастазах в головной мозг, продолжение терапии анти-HER2 увеличивало ОВ (КР, 0,53; 95% ДИ, 0,34–0,83; $P = 0,005$) и время до прогрессирования в головном мозге (КР, 0,41; 95% ДИ, 0,23–0,74; $p = 0,003$); при переходе с трастузумаба на лапатиниб дополнительных преимуществ не наблюдалось (медиана ОВ 18,4 против 22,7 мес.; медиана времени до прогрессирования в головном мозге: 7,4 против 8,7 мес.). Стереотаксическая радиохирургия или хирургия/стереотаксическая радиохирургия + ТОГМ были эквивалентны по ОВ. Продолжение системной химиотерапии, включая терапию анти-HER2, улучшило ОВ и время до прогрессирования в головном мозге без явного преимущества капецитабина и лапатиниба перед другими препаратами по выбору врачей [22].

Имеющиеся в международной базе данные определили актуальность случая из практики, который с согласия пациентки мы хотим предложить вниманию читателей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка С. 55 лет находилась на обследовании и лечении в нашем учреждении с 28.05.2015 г.

Особенности течения заболевания

В течение года отмечала дискомфорт и отек в правой молочной железе. Обратилась в мае 2015 г., когда была выполнена трепанобиопсия правой молочной железы. Получен гистологический анализ №18661/15 – инфильтрирующая карцинома, при проведении иммуногистохимического исследования №18661/15 – 28.05.2015 г. – инвазивная карцинома молочной железы с наличием

экспрессии рецепторов эстрогена – 3 балла, прогестерона – 3 балла, с пролиферативной активностью Ki-67 3–5%, гиперэкспрессией белка HER2/neu 3+.

При СРКТ шеи, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 28.05.15 г. выявлено: выраженная инфильтрация, отек правой молочной железы, в ней опухолевые узлы до 3,3 см, аксиллярные лимфоузлы справа до 2,4 см. Висцеральные органы и костная система без онкопатологии.

В результате проведенного обследования пациентке был выставлен диагноз: «Рак правой молочной железы, люминальный тип В, Her-2 neu-позитивный T4aN1M0, ст. III В, кл. гр. II».

С июня 2015 г. по декабрь 2015 г. проведено 2 курса химиотерапии с антрациклинами без эффекта и 7 курсов таксанами и карбоплатином в стандартных дозах в комбинации с трастузумабом. Эффект по RECIST – 20% (стабилизация).

4.12.2015 г. выполнена радикальная мастэктомия справа, послеоперационный гистологический анализ №101037-38/15 – инвазивный дольковый рак с выраженным склерозом и дистрофическим изменением опухолевых клеток, №101039-43 – в лимфоузлах метастазов нет. RCB-I.

С 19.01.2016 г. по 5.02.2016 г. – курс ДГТ на область послеоперационного рубца и пути лимфотока, СОД 46 Гр.

С февраля 2016 г. продолжила трастузумаб (общее число – 20 введений) и антиэстрогены в адьювантном режиме вплоть до мая 2017 г.

При контрольной СРКТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза от 16.05.2017 г.: по плевре слева метастатические узлы до 1,3 см, в печени на фоне выраженного гепатоза в правой доле немногочисленные метастатические очаги до 2,9 см. Придатки справа солидной структуры до 5 см. В C1-L5, костях таза множественные остеолитические метастатические очаги.

При остеосцинтиграфии от 18.05.2017 г. – признаки множественных остеодеструктивных изменений костей скелета, костей таза, C1-L5, в/3 правой бедренной кости.

В связи с генерализацией процесса, появлением метастазов по плевре, ткани легких, печени, костях скелета пациентке с мая 2017 г. по сентябрь 2017 г. проведено 8 курсов полихимиотерапии препаратами пертузумаб, трастузумаб, доцетаксел в стандартных дозах.

При контрольном СРКТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза от 14.09.2017 г.: данных за метастатическое поражение висцеральных органов не выявлено, в костях множественные смешанные метастатические очаги. Констатирована полная регрессия.

Эхокардиография от 18.08.2017 г.: фракция выброса 62,9%.

В связи с ремиссией у пациентки с октября 2017 г. по август 2018 г. проводилось лечение ингибиторами ароматазы, золедроновой кислотой, трастузумабом. Находилась под динамическим наблюдением. Каждые 3–4 мес. пациентке выполняли контрольную СРКТ головного мозга,

органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, эхокардиографию.

При очередном СКРТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза от 24.08.2018 г. выявлено прогрессирование заболевания: левосторонний гидроторакс, гидроперикард, слева в лобной области метастатический очаг 1,6 см, в костях множественные смешанные метастатические очаги.

При МРТ головного мозга от 27.08.18 г.: МР-картина солитарного метастатического поражения левой лобной доли (рис. 1а).

С 4.09.2018 г. проведен курс стереотаксической радиохирургии на метастатический очаг в левой лобной доле головного мозга, РОД 20 Гр на очаг.

При контрольной МРТ головного мозга от 24.09.18 г.: МР-картина солитарного метастатического поражения левой лобной доли, незначительное сокращение размеров очага и перифокального отека.

С 01.10.2018 г. принято решение о назначении пациентке препарата трастузумаб эмтанзин в дозе 3,6 мг/кг внутривенно один раз в 21 день, продолжить золедроновую кислоту 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней.

На этапах лечения выполнялось контрольное обследование: МРТ головного мозга: в головном мозге сокращение зоны вазогенного отека, без отрицательной динамики (рис. 1б).

После 6 курсов лечения на СКРТ ОГК, ОБП, МТ: патологических изменений со стороны грудной клетки и брюшной полости не обнаружено, регресс левого гидроторакса и гидроперикарда, в костях множественные смешанные метастатические очаги. ЭхоКГ – фракция выброса стабильная.

На текущий момент проведено 30 циклов терапии препаратом Т-DM1, эффект сохраняется в течение 24 мес. по настоящее время. Последнее МРТ головного мозга от 30.06.2020 г.: сокращение зоны вазогенного отека, без отрицательной динамики (рис. 1с).

Лечение пациентки переносила удовлетворительно, из нежелательных явлений, связанных с терапией, после 25-го цикла отмечалась тромбоцитопения 2-й ст., других побочных эффектов не выявлено. Лечение продолжается, пациентка ведет активный образ жизни.

Основные временные этапы данного клинического случая представлены в таблице. Время до прогрессирования в головной мозг у этой больной составило 50,5 мес., бессобытийная выживаемость от начала лечения трастузумабом эмтанзином равна 24 мес., ОВ к настоящему моменту составляет 76 мес.

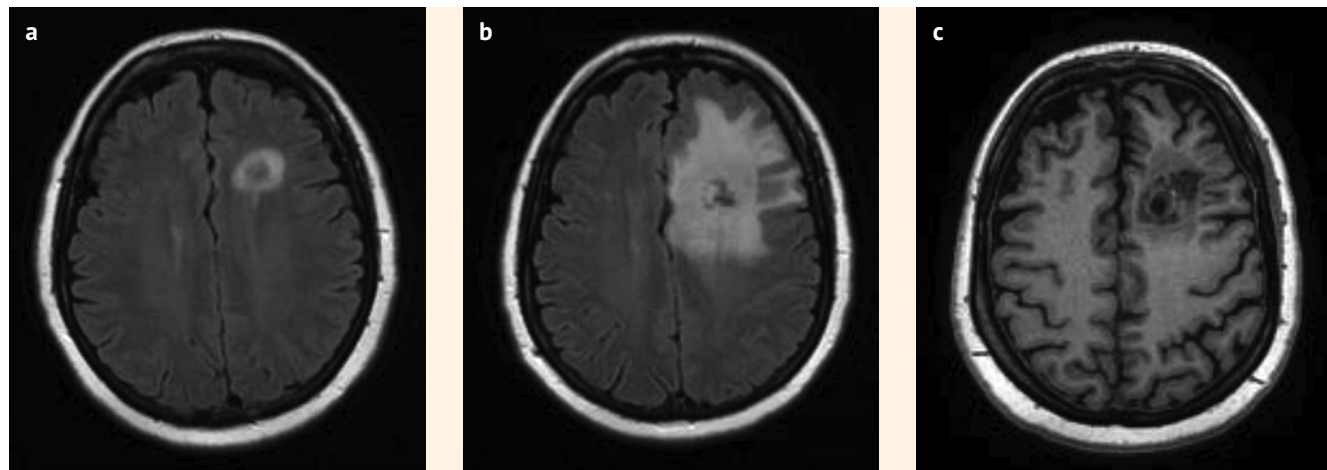
● **Таблица.** Временные этапы клинического случая

● **Table.** Temporal stages of the clinical case

Дата	Событие
05.2015	Установлен диагноз
06.2015–12.2015	Лечение: антрациклины + таксаны + трастузумаб
04.12.2015	Радикальная мастэктомия справа
19.01.2016–05.02.2016	ДГТ на область послеоперационного рубца и пути лимфооттока
02.2016–05.2017	Адьювантная терапия (трастузумаб (до 20 циклов), антиэстрогены)
16.05.2017	Прогрессирование 1: метастазы в плевру, печень, кости
05.2017–09.2017	Лечение: 8 курсов – доцетаксел + пертузумаб + трастузумаб
10.2017–08.2018	Поддерживающая терапия: ингибиторы ароматазы, золедроновая кислота, трастузумаб
24.08.2018	Прогрессирование 2: левосторонний плеврит, гидроперикард, солитарный метастатический очаг в левой лобной доле
09.2018	Стереотаксическая радиохирургия
10.2018 – настоящее время	Трастузумаб эмтанзин, золедроновая кислота

● **Рисунок.** Больная С. МРТ-картина метастатического поражения левой лобной доли: а – до лечения; б – после стереотаксической радиохирургии; с – после 24 курсов лечения трастузумабом эмтанзином

● **Figure.** Patient S. MRI of metastatic lesion of the left frontal lobe: a – before treatment; b – after stereotactic radiosurgery; c – after 24 courses of trastuzumab emtansine treatment



ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное нами клиническое наблюдение применения препарата T-DM1 показало, что он обладает достаточно высокой эффективностью у пациенток с HER-2-положительным метастатическим РМЖ с поражением головного мозга при достаточно благоприятном профиле токсичности. Это позволяет значимо увеличить продолжительность и качество жизни при таком неблагоприятном метастатическом поражении, как интракраниальное распространение болезни. Данное клиническое наблюдение подтверждает, а в определенной мере даже превосходит имеющиеся данные представленных крупных рандомизированных исследований. Так, по данным исследования EMILIA применение T-DM1 в монотерапии во второй линии лечения метастатического HER2-позитивного рака молочной железы позволяет добиться существенного увеличения общей выживаемости до 2,5 лет и увеличить медиану времени до прогрессирования заболевания на 50% в сравнении со стандартной комбинацией лапатиниба и капецитабина. Среди пациентов с метастазами в ЦНС медиана ОВ составила 26,8 мес. и медиана выживаемости без прогрессирования 5,9 мес. [24]. В исследовании TH3RESA медиана ОВ достигла 22,7 мес., а данные подгруппового анализа при наличии метастатического поражения головного мозга демонстрируют медиану в 17,3 мес. [25].

Относительно переносимости лечения наш случай хорошо соотносится с данными исследования, представленными S. Verma et al., в котором серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 76 пациентов (15,5%). Наиболее частыми НЯ 3-й или 4-й ст., связанными с T-DM1, были тромбоцитопения (12,9%) и повышение аспартатамино-трансферазы (4,3%) и аланинаминотрансферазы (2,9%) [29]. В исследовании TH3RESA сообщалось о более высокой частоте тромбоцитопении 3-й ст. или более тяжелой степени в группе трастузумаба эмтанзина (5%), чем при терапии по выбору врача (2%) [25]. Среди 2002 пролеченных пациентов в исследовании KAMILLA нежелательные явления и серьезные НЯ встречались у 1862 (93,0%) и 427 (21,3%) пациентов соответственно. НЯ степени ≥ 3 имели место у 751 (37,5%) пациента; тремя наиболее распространенными были анемия (3,0%), тромбоцитопения (2,7%) и утомляемость (2,5%). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) соста-

вила 6,9 мес. (95%-ный доверительный интервал (ДИ), 6,0–7,6). Медиана общей выживаемости составила 27,2 мес. (95% ДИ 25,5–28,7) [26, 27].

Отдельно хотим обратить внимание на возможность сочетания локальных методов терапии и лекарственной терапии в реальной клинической практике. Приведенный клинический случай применения T-DM1 в сочетании со стереотаксической радиохирургией при метастазах РМЖ в головной мозг показал эффективную возможность такого сочетания.

В когортном исследовании Ch. Gao et al., проведенном в 2014 г., продемонстрировано, что у пациентов, получавших трастузумаб при диагнозе «МГМ», продолжение терапии анти-HER2 увеличивало ОВ. Медиана ОВ составила 9,1 мес. (95% ДИ, 8,2–10,0 мес.) после выявления МГМ. Местная терапия значительно улучшила ОВ на 7,4 мес. по сравнению с отсутствием местной терапии (медиана 9,7 против 2,3 мес.; $p < 0,001$; КР, 0,49; 95% ДИ, 0,40–0,62; $p < 0,001$). Для пациентов, которые получали терапию на основе трастузумаба при постановке диагноза «МГМ», продолжение терапии на основе анти-HER2 привело к увеличению ОВ на 7,8 мес. по сравнению с прекращением лечения (медиана 19,0 против 11,2 мес.; $p = 0,004$; КР 0,53; 95% ДИ 0,34–0,83; $p = 0,005$). Однако не было различий в ОВ между пациентами, которые перешли на лапатиниб, и теми, кто продолжал прием трастузумаба (медиана 22,7 против 18,4 мес.; $p = 0,98$) [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя нами описан единичный случай, мы считаем его ценным, поскольку перед каждым врачом стоит задача в определении оптимальной стратегии лечения для каждого пациента с HER2-позитивным РМЖ с метастазами в головной мозг индивидуально, опираясь на максимально эффективные опции в лечении этого, прогностически неблагоприятного и трудно поддающегося лечению метастазирования. Дальнейшие клинические исследования могут ответить на вопрос, как оптимально сочетать и в каком порядке применять различные виды терапии для получения наилучшего результата лечения.

Поступила / Received 01.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2020
Принята в печать / Accepted 22.10.2020

Список литературы

1. Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Кучук П.В. Диагностика церебральных метастазов рака молочной железы. *Лучевая диагностика и терапия*. 2011;(1):47–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16395840>.
2. Насхлеташвили Д.Р. Таргетная терапия у больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2 и с метастазами в головном мозге. Какой вариант лечения имеет преимущество? В: *Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи 2017»*. Санкт-Петербург, 22–24 июня 2017 г. СПб.: Вопросы онкологии; 2017. С. 232. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30656752>.
3. Банов С.М., Голанов А.В., Ветлова Е.Р., Ильялов С.В., Осинцов И.К., Костюченко В.В. Результаты радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2017;63(1):52–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28863234>.
4. Поддубная И.В. Достижения современной химиотерапии. *Современная онкология*. 2003;5(2):47–58. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26497>.
5. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vignneau F.D., Lai P., Sawaya R.E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865–2872. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
6. Chang E.L., Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist*. 2003;8(5):398–410. doi: 10.1634/theoncologist.8-5-398.
7. Никитина М.В. Клинические случаи рака молочной железы с метастазами в головной мозг. *Тюменский медицинский журнал*. 2011;(3–4):74. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20382192>.
8. Leone J.P., Lee A.V., Brufsky A.M. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy. *Cancer Med*. 2015;4(7):989–994. doi: 10.1002/cam4.439.
9. Lee S.S., Ahn J.H., Kim M.K., Sym S.J., Gong G., Ahn S.D. et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3):523–530. doi: 10.1007/s10549-007-9806-2.
10. Sperduto P.W., Kased N., Roberge D., Xu Z., Shanley R., Luo X. et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):2111–2117. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.027.

11. Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазова Т.Ю., Топузов Э.Э., Палтуев Р.М. и др. Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER-2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016;12(1):46–51. doi: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-46-51.
12. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А., Бекашев А.Х., Карахан В.Б., Михина З.П., Медведев С.В. Лекарственная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. *Злокачественные опухоли*. 2014;3(3):116–120. doi: 10.18027/2224-5057-2014-3-116-120.
13. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER-2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современная онкология*. 2014;16(4):10–20. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26956>.
14. Зайцев А.М., Куржупов М.И., Потапова Е.А., Кирсанова О.Н. Лечение метастатического поражения головного мозга. *Исследования и практика в медицине*. 2015;2(2):8–14. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-8-14.
15. Takeshima H., Kuratsu J., Nishi T., Ushio Y. Prognostic factors in patients who survived more than 10 years after undergoing surgery for metastatic brain tumors: report of 5 cases and review of the literature. *Surg Neurol*. 2002;58(2):118–123. doi: 10.1016/S0090-3019(02)00753-X.
16. Владимиров Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Тихановская Н.М., Новоселова К.А. и др. Трастузумаб эмтанзин в терапии HER-2-положительного метастатического рака молочной железы у пациентов с висцеральным кризом. *Фарматека*. 2019;26(7):58–63. doi: 10.18565/pharmateca.2019.7.58-63.
17. Владимиров Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Тихановская Н.М., Рядинская Л.А. и др. Опыт применения препарата трастузумаб эмтанзин у молодых пациентов her-2 положительным метастатическим раком молочной железы. В: *Тезисы X съезда онкологов России*. Нижний Новгород, 17–19 апреля 2019 г. М.: Медицинское маркетинговое агентство; 2019. С. 25.
18. Стенина М.Б. Персонализированный подход к терапии распространенного HER2-положительного рака молочной железы. *Современная онкология*. 2014;16(3):21–26. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26946>.
19. Семиглазова Т.Ю., Дашян Г.А., Семиглазов В.В., Жабина А.С., Осипов М.А., Котова З.С. и др. Качество жизни – принципиальный критерий эффективности таргетной терапии метастатического HER2-положительного рака молочной железы. *Современная онкология*. 2015;17(1):19–24. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26985>.
20. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных разного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2013;7(3):560–564. Режим доступа: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32055>.
21. Стенина М.Б. Her2 как мишень современной противоопухолевой терапии рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;1(1):24–31. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/her2_kak_mishen_sovremennoy_protivopukholevoy_terapii_raka_molochnoy_zhelezy.html.
22. Gao C., Wang F., Suki D., Strom E., Li J., Sawaya R. et al. Effects of systemic therapy and local therapy on outcomes of 873 breast cancer patients with metastatic breast cancer to brain: MD Anderson Cancer Center experience. *Int J Cancer*. 2020. doi: 10.1002/ijc.33243.
23. Сидорова С.С., Панферова Е.В., Пономаренко Д.М., Юкальчук Д.Ю., Рыбкина Е.А., Середкин Е.В. Применение T-DM1 (Кадсила) при метастатическом HER2-позитивном раке молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;3(3):16–18. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/primenenie_tdm1_kadsila_pri_metastaticheskom_her2pozitivnom_rake_molochnoy_zhelezy.html.
24. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K., Guardino E., Huober J., Lu M. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. 2015;26(1):113–119. doi: 10.1093/annonc/mdl486.
25. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Smitt M. et al. TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):689–699. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
26. Montemurro F., Ellis P., Anton A., Wuerstlein R., Delaloge S., Bonnetterre J. et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: Primary results from the KAMILLA study cohort 1. *Eur J Cancer*. 2019;109:92–102. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.022.
27. Montemurro F., Delaloge S., Barrios C.H., Wuerstlein R., Anton A., Brain E. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1350–1358. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.020.
28. Krop I.E., Kim S.B., Martin A.G., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Badovinac-Crnjevic T. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):743–754. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30313-3.
29. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1784–1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
1. Ternovoy S.K., Abduraimov A.B., Kuchuk P.V. Diagnosis of cerebral metastases of breast cancer. *Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2011;1(1):47–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16395840>.
2. Naskhletashvili D.R. Targeted therapy in breast cancer patients with HER-2 overexpression and brain metastases. Which treatment option has benefit? In: *White Nights 2017: Collection of scientific papers of the III St Petersburg International Oncological Forum*. St Petersburg, June 22–24, 2017. St Petersburg: Problems in oncology; 2017, pp. 232. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30656752>.
3. Banov S.M., Golanov A.V., Vetlova E.R., Ilyalov S.V., Osinov I.K., Kostyuchenko V.V. Results of radiosurgical treatment of patients with metastatic brain lesion. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2017;63(1):52–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28863234>.
4. Poddubnaya I.V. Advances in modern chemotherapy. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2003;5(2):47–58. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26497>.
5. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G., Vignea F.D., Lai P., Sawaya R.E. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865–2872. doi: 10.1200/JCO.2004.12.149.
6. Chang E.L., Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist*. 2003;8(5):398–410. doi: 10.1634/theoncologist.8-5-398.
7. Nikitina M.V. Clinical cases of breast cancer with brain metastases. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal = Tyumen Medical Journal*. 2011;3(4):74. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20382192>.
8. Leone J.P., Lee A.V., Brufsky A.M. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy. *Cancer Med*. 2015;4(7):989–994. doi: 10.1002/cam4.439.
9. Lee S.S., Ahn J.H., Kim M.K., Sym S.J., Gong G., Ahn S.D. et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3):523–530. doi: 10.1007/s10549-007-9806-2.
10. Sperduto P.W., Kased N., Roberge D., Xu Z., Shanley R., Luo X. et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(5):2111–2117. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.027.
11. Dashyan G.A., Semiglavov V.F., Krivorotko P.V., Semiglavova T.Yu., Topuzov E.E., Paltuev R.M. et al. Role of targeted therapy in the treatment of HER-2-positive breast cancer brain metastases. *Opukholi zhenskoy reproduk-tivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2016;12(1):46–51. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-46-51.
12. Naskhletashvili D.R., Gorbuнова V.A., Moskvin A.A., Bekyashev A.K., Karakhan V.B., Mikhina Z.P., Medvedev S.V. Drug therapy of breast cancer patients with metastatic brain lesions. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours*. 2014;3(3):116–120. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2014-3-116-120.
13. Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Modern possibilities of HER2 positive breast cancer treatment (based on clinical trials). *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2014;16(4):10–20. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26956>.
14. Zaytsev A.M., Kurzhupov M.I., Potapova E.A., Kirsanova O.N. Treatment of metastatic brain lesion. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal*. 2015;2(2):8–14. (In Russ.) doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-2-8-14.
15. Takeshima H., Kuratsu J., Nishi T., Ushio Y. Prognostic factors in patients who survived more than 10 years after undergoing surgery for metastatic brain tumors: report of 5 cases and review of the literature. *Surg Neurol*. 2002;58(2):118–123. doi: 10.1016/S0090-3019(02)00753-X.
16. Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Abramova N.A., Storozhakova A.E., Tikhonovskaya N.M., Novoselova K.A. et al. Trastuzumab emtanzin in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer in patients with visceral crisis. *Farmateka*. 2019;26(7):58–63. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2019.7.58-63.
17. Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Abramova N.A., Storozhakova A.E., Tikhonovskaya N.M., Ryadinskaya L.A. et al. Experience of using trastuzumab emtansine in young patients with her-2 positive metastatic breast cancer. In: *Abstracts of the X Congress of Russian Oncologists*. Nizhny Novgorod, April 17–19, 2019. Moscow: Meditsinskoe marketingovoe agentstvo; 2019, pp. 25. (In Russ.)
18. Stenina M.B. Personalized approach to HER2-positive advanced breast cancer therapy. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2014;16(3):21–26. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26946>.
19. Semiglavova T.Y., Dashyan G.A., Semiglavov V.V., Zhabina A.S., Osipov M.A., Kotova Z.S. et al. Quality of life is the fundamental criterion of the efficacy of targeted therapy in patients with metastatic Her2-positive breast cancer. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(1): 19–24. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26985>.
20. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovalina V.A., Shatova Y.S., Komarova E.F., Vereskuнова M.I., Kuchkina L.P. The sex hormone's and prolactin's level in the tissue of breast cancer among the patients of different age. = *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2013;7(3):560–564. (In Russ.) Available at: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32055>.

References

21. Stenina M.B. HER2 as a Target for Modern Anti-Tumor Therapy of Breast Cancer. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015;(1):24–31. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/her2_kak_mishen_sovremennoy_protivopukhchivoy_terapii_raka_molochnoy_zhelezy.html.
22. Gao C., Wang F., Suki D., Strom E., Li J., Sawaya R. et al. Effects of systemic therapy and local therapy on outcomes of 873 breast cancer patients with metastatic breast cancer to brain: MD Anderson Cancer Center experience. *Int J Cancer*. 2020. doi: 10.1002/ijc.33243.
23. Sidorova S.S., Panferova Ye.V., Ponomarenko D.M., Yukalchuk D.Yu., Rybkina E.A., Seredkin Ye.V. The Use of T-DM1 (Kadsila) in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2018;(3):16–18. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/primeneniye_tdm1_kadsila_pri_metastaticheskoy_her2pozitivnoy_rake_molochnoy_zhelezy.html.
24. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K., Guardino E., Huober J., Lu M. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol*. 2015;26(1):113–119. doi: 10.1093/annonc/mdl486.
25. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Smitt M. et al. TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):689–699. doi: 10.1016/S1473-2445(14)70178-0.
26. Montemurro F., Ellis P., Anton A., Wuerstlein R., Delaloge S., Bonnetterre J. et al. Safety of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive advanced breast cancer: Primary results from the KAMILLA study cohort 1. *Eur J Cancer*. 2019;109:92–102. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.022.
27. Montemurro F., Delaloge S., Barrios C.H., Wuerstlein R., Anton A., Brain E. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1350–1358. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.020.
28. Krop I.E., Kim S.B., Martin A.G., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Badovinac-Crnjevic T. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):743–754. doi: 10.1016/S1473-2445(17)30313-3.
29. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1784–1791. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.

Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4236-6476; SPIN-code 4857-6202; e-mail: vlu@aaanet.ru

Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4865-8832; e-mail: sofira09@rambler.ru

Абрамова Наталья Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 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

Новоселова Кристина Александровна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 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, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-5964-2513; e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Тихановская Наталья Михайловна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-5139-2639; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Льянова Аза Ахметовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-8723-5897; SPIN-code: 5292-6017; e-mail: blackswan-11@mail.ru

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-1957-4931; e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Ежова Мария Олеговна, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; e-mail: masha_vrach@mail.ru

Мягкова Валерия Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-8481-8795; e-mail: karnauhova.valeria@gmail.com

Страхова Лариса Константиновна, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-9517-246X; e-mail: strachova@outlook.com

Information about the authors:

Lubov Yu. Vladimirova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Section of Tumor Medical Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4236-6476; e-mail: vlu@aaanet.ru

Irina L. Popova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Section of Tumor Medical Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4865-8832; e-mail: sofira09@rambler.ru

Natalia A. Abramova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Section of Tumor Medical Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-7793-9794; Scopus Author ID: 57215521055; e-mail: pylulkin@mail.ru

Kristina A. Novoselova, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No.1, National Medical Research Centre for Oncology; 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, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-5964-2513; e-mail: riadinskaya10@mail.ru

Natalya M. Tikhonovskaya, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No.1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-5139-2639; e-mail: ntihanovskaya@mail.ru

Aza A. Lyanova, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No.1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-8723-5897; e-mail: blackswan-11@mail.ru

Maria A. Teplyakova, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No.1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-1957-4931; e-mail: teplyakova0308@gmail.com

Maria O. Ezhova, Oncologist, Diagnostical Department, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; e-mail: masha_vrach@mail.ru

Valeria S. Myagkova, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No.1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-8481-8795; e-mail: karnauhova.valeria@gmail.com

Larisa K. Strakhova, Junior Researcher Head of Section of Tumor Medical Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-9517-246X; e-mail: strachova@outlook.com

Опыт таргетной терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого: клинический случай

А.В. Султанбаев^{1✉}, e-mail: rkodrb@yandex.ru, Ш.И. Мусин^{1,2}, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹, Б.А. Ибрагимов¹, А.Г. Нигматуллин¹, Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измайлов^{1,2}, Н.И. Султанбаева¹

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Рак легкого во всем мире занимает лидирующую позицию в структуре смертности от злокачественных новообразований. Появление знаний о драйверных мутациях ознаменовало новую эру таргетной терапии легочных карцином. Среди больных с немелкоклеточным раком легкого транслокация гена ALK встречается в 5–7% случаев. ALK-позитивные аденокарциномы легкого ассоциированы со специфическими клиническими особенностями, включая отсутствие или легкий анамнез курения, более молодой возраст. Новый ALK-ингибитор алектиниб удостоился статуса «прорывная терапия», присвоенного ему FDA для ускоренной регистрации в качестве препарата второй линии после прогрессии на кризотинибе.

В статье представлен клинический случай применения препарата алектиниб у пациента с метастатической ALK-позитивной аденокарциномой легкого. Молекулярно-генетическое тестирование на наличие драйверных мутаций позволяет персонализировать подходы к противоопухолевой лекарственной терапии. При этом подобранная таргетная терапия чаще сопровождается значимыми объективными ответами и умеренными проявлениями токсичности, что актуально для пациентов в тяжелом состоянии. Опыт применения алектиниба демонстрирует возможность его продолжительного приема при высокой эффективности и контролируемом профиле безопасности.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, ALK-транслокация, ингибиторы ALK, алектиниб, выживаемость без прогрессирования

Для цитирования: Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Ибрагимов Б.А., Нигматуллин А.Г., Аюпов Р.Т., Измайлов А.А., Султанбаева Н.И. Опыт таргетной терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого: клинический случай. *Медицинский совет.* 2020;(20):181–186. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-181-186.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of targeted therapy for ALK positive non-small cell lung cancer – a clinical case

Aleksandr V. Sultanbaev^{1✉}, e-mail: rkodrb@yandex.ru, Shamil I. Musin^{1,2}, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Ainur F. Nasretidinov¹, Bulat A. Ibragimov¹, Arthur G. Nigmatullin¹, Rustam T. Ayupov¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Nadezda I. Sultanbaeva¹

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia

Abstract

Lung cancer holds a leading position in the cancer mortality pattern worldwide. The emergence of knowledge about driver mutations heralded a new era in the targeted therapy for lung carcinomas. ALK translocation is identified in 5–7% of non-small cell lung cancer cases. ALK-positive lung adenocarcinomas are associated with specific clinical features, including no or light smoking history and younger age. Alectinib is a novel ALK inhibitor that has been granted a breakthrough therapy status by the FDA to accelerate approval as a second-line therapy after progression during crizotinib therapy.

Here, the case of a patient with metastatic ALK-positive lung adenocarcinoma treated with alectinib has been discussed. Molecular genetic testing for driver mutations makes it possible to personalize approaches to anticancer drug therapy. At the same time, the custom-compounded targeted therapy is more often accompanied by significant objective responses and moderate symptoms of toxicity, which is relevant for patients in critical condition. The experience in using alectinib demonstrates the possibility of its long-term administration with high efficiency and a controlled safety profile.

Keywords: Non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, ALK translocation, ALK inhibitors, alectinib, progression-free survival

For citation: Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikov K.V., Nasretidinov A.F., Ibragimov B.A., Nigmatullin A.G., Ayupov R.T., Izmailov A.A., Sultanbaeva N.I. Experience of targeted therapy for ALK positive non-small cell lung cancer – a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(20):181–186. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-181-186.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) во всем мире занимает лидирующую позицию в структуре злокачественных новообразований, а также является ведущей причиной смертности от рака. Показатели и тенденции развития рака легкого существенно различаются в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности, социально-экономического статуса, а также географического региона, что объясняется различиями в исторических моделях курения, всегда бывшего основной причиной заболеваемости данной нозологией [1]. Однако в условиях ослабления моды на курение во всем мире все более важную роль приобретают опухоли некурильщиков – аденокарциномы легкого.

В данной ситуации гетерогенность немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) требует проведения молекулярно-генетического тестирования, которое способствует выбору наиболее надежной терапевтической стратегии [2]. Проводимые в последние годы генетические исследования позволили определить множество драйверных мутаций, к каждой из которых возможно подобрать соответствующую и наиболее выгодную опцию противоопухолевой таргетной терапии. Применение препаратов с качественно новым механизмом воздействия на опухоль сопровождается лучшей эффективностью и меньшей частотой побочных эффектов.

Одной из рассматриваемых мутаций является транслокация ALK.

Транслокация ALK характеризуется внутривнутрихромосомной перестройкой II хромосомы, приводящей к образованию химерного белка EML4-ALK. При образовании химерного белка ALK попадает под влияние регулирующих последовательностей EML4 и переходит в активное состояние, становится независимым от своих лигандов и передает постоянный пролиферативный сигнал, запуская механизм канцерогенеза. Среди больных с НМРЛ ALK-транслокация встречается в 5–7% случаев (в зависимости от популяции и используемого метода выявления) [3–6]. ALK-позитивные аденокарциномы легкого ассоциированы со специфическими клиническими особенностями, включая отсутствие или легкий анамнез курения, более молодой возраст. Также у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ отмечается метастазирование в головной мозг в 50–60% случаев [7]. Применение таргетных препаратов позволило улучшить прогноз больных с транслокацией ALK, что стало прорывом в терапии НМРЛ.

Первым анти-ALK-ингибитором тирозинкиназ в данной группе препаратов стал кризотиниб, который продемонстрировал преимущество перед химиотерапией у больных с распространенным НМРЛ: медиана выживаемости без прогрессирования составила 10,9 мес. и 7,0 мес. соответственно [6].

В дальнейшем был разработан препарат второго поколения – церитиниб. Противоопухолевая эффективность церитиниба в лечении распространенного ALK+ НМРЛ была представлена в исследованиях I и II фазы: ASCEND-1 и ASCEND-3 [8–10].

С течением времени появлялись новые ингибиторы ALK: церитиниб, лорлатиниб, бригатиниб и алектиниб. Каждый из них демонстрировал определенные преимущества перед предыдущим поколением.

Алектиниб удостоился статуса «прорывная терапия», присвоенного FDA для ускоренной регистрации в качестве препарата второй линии после прогрессии на кризотинибе.

При этом особенностью алектиниба является накопление в ликворе, позволяющее проявить противоопухолевую эффективность в группе пациентов с метастазами в головной мозг [11].

Кроме того, рандомизированные клинические исследования указали на явное преимущество алектиниба в первой линии. Исследование ALEX, в свою очередь, показало беспрецедентную выживаемость без прогрессирования (ВБП) в 34,8 мес., а также снижение риска прогрессирования на 57% по сравнению с кризотинибом [12]. Комбинация ВБП с высокой частотой противоопухолевых ответов сделала препарат привлекательной опцией для лечения ALK-позитивных опухолей легкого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Республиканском клиническом онкологическом диспансере (ГАУЗ РКОД МЗ Республики Башкортостан) таргетная терапия ALK-положительных пациентов НМРЛ – это относительно новое явление. Долгое время ALK-диагностика и таргетная терапия были малодоступны на территории Республики Башкортостан. Однако в последние годы благодаря федеральным программам развития и поддержки учреждений, занимающихся молекулярно-генетической диагностикой, стало возможным как определение всех драйверных мутаций, так и применение препаратов, их ингибирующих.

В данной работе мы хотим поделиться опытом анти-ALK-терапии в ГАУЗ РКОД МЗ РБ и представить клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной А., 65 лет, в апреле 2019 г. обратился в поликлинику по месту жительства. На момент обращения пациент отмечал жалобы на потерю веса, одышку, слабость, боли в грудной клетке и спине. На рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) было определено объемное образование левого легкого.

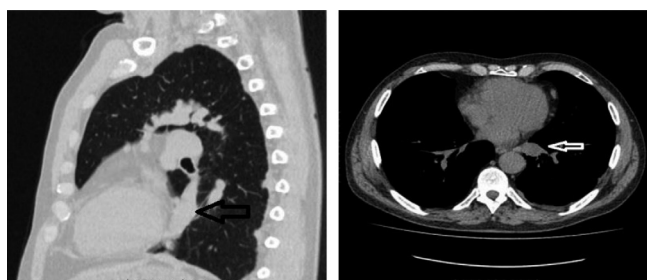
Пациент направлен в ГАУЗ РКОД МЗ РБ с подозрением на опухоль легкого. В анамнезе у пациента отмечалось цереброваскулярное заболевание, церебральный атеросклероз. В 2018 г. перенес инфаркт миокарда, в связи с чем в последующем из-за имеющегося электрофизиологического разобщения между предсердиями и желудочками (атриовентрикулярная блокада) установлен кардиостимулятор (водитель ритма). Рассматриваемый пациент в связи с перенесенными заболеваниями и установленным кардиостимулятором должен соблюдать некоторые ограничения по применению для исследования МРТ. По анамнезу

пациент определен как некурильщик. На базе РКОД пациент прошел обследование с определением распространенности опухолевой ткани и морфологической верификацией. Пациенту проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и фибробронхоскопия. 24 апреля 2019 г. выполнена видеоторакоскопическая биопсия опухоли плевры слева.

По результатам гистологического исследования от 29.04.2019 определена низкодифференцированная аденокарцинома легкого. Учитывая клинические данные, КТ-картину (рис. 1), установлена стадия IV, T₃N₂M₁, канцероматоз плевры.

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки перед химиотерапией (опухоль показана стрелкой)

● **Figure 1.** Chest CT scan before chemotherapy (the tumour is indicated by the arrow)



На этапе обследования нижней доли левого легкого S8 определялось объемное образование размерами 30 x 20 x 31 мм, с неровными контурами, мягкотканной структуры, плотностью +40 ед.Х. Также дифференцированы множественные сходные очаги по костальной плевре левого легкого размерами от 5 до 15 мм, частично сливающиеся между собой (рис. 1).

В соответствии с клиническими рекомендациям по диагностике и лечению больных неплоскоклеточным раком легкого [13], необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на наличие активирующих мутаций, в т. ч. транслокации ALK. При выявлении активирующих мутаций оптимальным является назначение таргетной терапии, а в период ожидания результатов молекулярно-генетического тестирования рекомендована химиотерапия [13, 14].

Полученный опухолевый материал был отправлен на молекулярно-генетическую диагностику, а пациенту назначена химиотерапия в режиме карбоплатин АУС 6 + паклитаксел 175 мг/м² с интервалом в 21 день. В период с 30.04.2019 по 11.06.2019 выполнено 3 курса рекомендованной химиотерапии. На контрольном КТ-исследовании ОГК от 22.06.2019 отмечается отрицательная динамика в виде увеличения размеров первичного очага до 38 x 23 x 33 мм, увеличения количества очагов по костальной плевре левого легкого, появление левостороннего плеврального выпота (рис. 2).

В июне 2019 г. пациент начал отмечать головные боли. Выполнено КТ-исследование головного мозга, где выявлен метастатический очаг. На рис. 3 представлен результат КТ головного мозга от 22.06.2019.

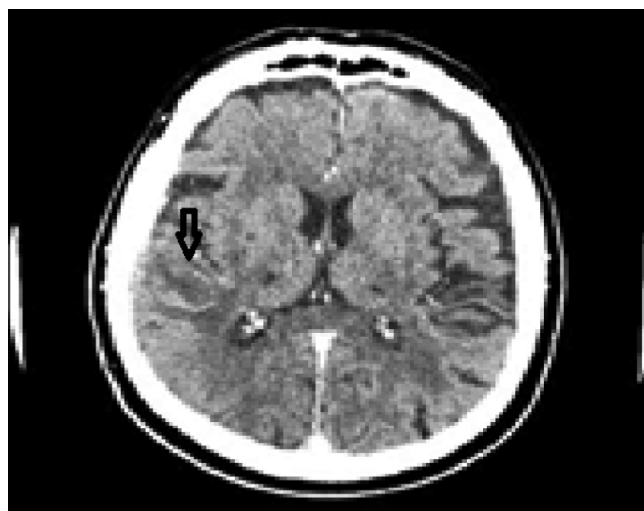
● **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов грудной клетки после 3 курсов химиотерапии (опухоль показана стрелкой)

● **Figure 2.** Chest CT scan after 3 courses of chemotherapy (the tumour is indicated by the arrow)



● **Рисунок 3.** Метастатический очаг в правой гемисфере головного мозга (опухоль показана стрелкой)

● **Figure 3.** Metastatic lesion in the right cerebral hemisphere of the brain (the tumour is indicated by the arrow)



На КТ головного мозга в правой гемисфере определяется опухоль размерами 27 x 17 x 22 мм с зоной невыраженного перифокального отека. Пациенту выполнялось КТ головного мозга в связи с ограничением по применению МРТ, обусловленным установкой электрокардиостимулятора.

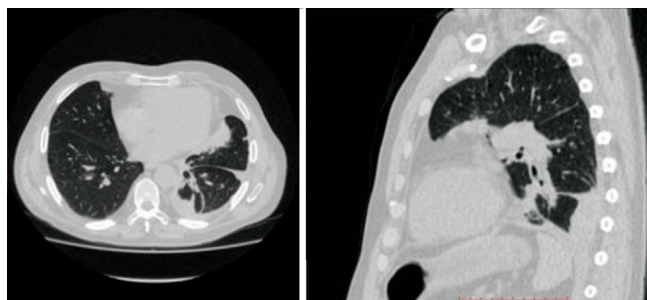
В июне 2019 г. получены результаты молекулярно-генетического тестирования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова – выявлена ALK-транслокация EML4ex6/ALKex20 в опухоли. Ввиду определения ALK-мутации в опухолевой ткани, с учетом данных о препаратах, обладающих превосходящим преимуществом среди ингибиторов тирозинкиназы, пациент с июня переведен на терапию алектинибом в дозе 600 мг 2 раза в сутки. С 2019 г. по настоящее время пациент проходит терапию алектинибом.

На четвертом месяце терапии алектинибом у пациента полностью исчезли головные боли и одышка. Сохранился умеренно выраженный кашель. Каких-либо побочных эффектов от приема алектиниба не зарегистрировано: лабораторные анализы без клинически значимых отклонений, клинически побочные эффекты не зарегистрированы. По данным контрольного КТ-исследования от 25.10.2019 отмечается положительная динамика в виде

уменьшения размеров первичного очага и пораженных лимфоузлов (рис. 4). Зарегистрирован частичный ответ по RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumors).

● **Рисунок 4.** Результаты КТ ОГК от 25.10.2019. Частичный ответ по RECIST 1.1

● **Figure 4.** Chest CT scan findings of October 25, 2019. Partial response according to RECIST 1.1



На фоне проводимой терапии алектинибом отмечалось уменьшение размеров основного очага до 18 x 15 x 16 мм, уменьшение размеров и количества метастатических очагов по плевре, уменьшение левостороннего плеврального выпота.

На контрольном обследовании метастазов в головном мозге – КТ головного мозга от 25.10.2019 – зарегистрирована стабилизация заболевания (рис. 5).

При описании КТ головного мозга с внутривенным болюсным усилением от 25.10.2019 в задних отделах правой височной доли визуализировалось объемное образование размерами 25 x 13 x 18 мм с зоной умеренного перифокального отека, несколько неровными контурами, активной васкуляризацией по периферии.

● **Рисунок 5.** КТ-контроль головного мозга после 4 мес. терапии алектинибом

● **Figure 5.** Brain CT scan after 4 months of alectinib therapy



Клинически отмечалось исчезновение всех связанных с опухолевой прогрессией симптомов: одышки, кашля, головных болей.

На контрольном исследовании от 30.06.2020 определяется исчезновение метастатических очагов по плевре. Отмечается стабилизация размеров основного очага до 15 x 13 x 13 мм (рис. 6).

● **Рисунок 6.** КТ ОГК после 1 года терапии алектинибом. Частичный ответ по RECIST 1.1

● **Figure 6.** Chest CT scan after 1 year of alectinib therapy. Partial response according to RECIST 1.1



На контрольном КТ-обследовании головного мозга от 30.06.2020 зарегистрирована стабилизация заболевания (рис. 7).

На КТ головного мозга с внутривенным болюсным усилением от 30.06.2020 в задних отделах правой височной доли сохраняется объемное образование. Размеры метастатического очага 24 x 13 x 17 мм, с зоной умеренного перифокального отека, несколько неровными контурами, активной васкуляризацией по периферии.

● **Рисунок 7.** КТ головного мозга через 1 год после начала терапии алектинибом. Частичный ответ по RECIST 1.1

● **Figure 7.** Brain CT scan 1 year after the initiation of alectinib therapy. Partial response according to RECIST 1.1



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациент более 12 мес. находится на терапии алектинибом. За это время зарегистрирован частичный ответ, отмечено улучшение функционального статуса пациента и отсутствие клинически значимых побочных эффектов. Представленный клинический случай показывает эффективность применения ингибиторов тирозинкиназ 3-го поколения при запущенной форме аденокарциномы с ALK-транслокацией. Несмотря на то что в целом эффекты терапии алектинибом вполне ожидаемы, клинические примеры ценны для практикующих онкологов, т. к. расширяют представление об опыте применения анти-ALK-терапии.

В случае развития клинически значимых побочных эффектов или при прогрессировании заболевания будет рассмотрена комбинация, включающая карбоплатин, атезолизумаб, паклитаксел и бевацизумаб, продемонстрировавшая неплохие результаты у пациентов в первой линии терапии НМРЛ независимо от EGFR- или ALK-мутации [15]. Некоторые литературные источники также описывают предпосылки эффективности церитиниба после прогрессии на алектинибе [16, 17]. В случае невозможности применения стандартной цитотоксической терапии вышеназванный вариант может быть рассмотрен врачебной комиссией при планировании последующей тактики лечения.

Поступила / Received 28.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2020

Принята в печать / Accepted 16.10.2020

Список литературы / References

1. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol*. 2016;893:1–19. doi: 10.1007/978-3-319-24223-1_1.
2. Barlesi F., Mazieres J., Merlio J.P., Debieuvre D., Mosser J., Lena H. et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415–1426. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
3. Demidova I., Grinevich V., Avdalian A., Imyanov E., Gikalo M., Savelov N. et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches. *Lung Cancer*. 2017;103:17–23. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.001.
4. Chan B.A., Hughes B.G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36–54. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
5. 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.
6. 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.
7. Zhang I., Zaorsky N.G., Palmer J.D., Mehra R., Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):e510–e521. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00013-3.
8. Shaw A.T., Kim D.W., Mehra R., Tan D.S., Felip E., Chow L.Q. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1189–1197. doi: 10.1056/NEJMoa1311107.
9. Kim D.W., Mehra R., Tan D.S.W., Felip E., Chow L.Q.M., Camidge D.R. et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):452–463. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2.
10. Nishio M., Felip E., Orlov S., Park K., Yu C.J., Tsai C.M. et al. Final Overall Survival and Other Efficacy and Safety Results From ASCEND-3: Phase II Study of Ceritinib in ALK-Positive Patients With ALK-Rearranged NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2020;15(4):609–617. doi: 10.1016/j.jtho.2019.11.006.
11. Burudpakdee C., Wong W., Seetasth A., Corvino F.A., Yeh W., Gubens M. Economic impact of preventing brain metastases with alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;119:103–111. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.03.008.
12. Gadgeel S., Peters S., Mok T., Shaw A.T., Kim D., Ou S.I. et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol*. 2018;29(11):2214–2222. doi: 10.1093/annonc/mdy405.
13. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю. и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации*. М., 2020. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/900>.
14. Laktionov K.K., Artamonova E.V., Borisova T.N., Breder V.V., Bychkov Yu.M., Vladimirova L.Yu. et al. *Malignant neoplasm of the bronchi and lung: clinical recommendations*. Moscow, 2020. (In Russ.) Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/900>.
15. Ryser C.O., Diebold J., Gautschi O. Treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: update and perspectives. *Curr Opin Oncol*. 2019;31(1):8–12. doi: 10.1097/CCO.0000000000000494.
16. 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.
17. Makuuchi Y., Hayashi H., Haratani K., Tanizaki J., Tanaka K., Takeda M. et al. A case of ALK-rearranged non-small cell lung cancer that responded to ceritinib after development of resistance to alectinib. *Oncotarget*. 2018;9(33):23315–23319. doi: 10.18632/oncotarget.25143.
18. Yoshida H., Kim Y.H., Ozasa H., Sakamori Y., Tsuji T., Nomizo T. et al. Efficacy of Ceritinib After Alectinib for ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. *In Vivo*. 2018;32(6):1587–1590. doi: 10.21873/in vivo.11418.

Информация об авторах:

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-0996-5995; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0003-1185-977X; e-mail: musin_shamil@mail.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-3734-2779; e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Насретдинов Айнура Фанатович, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-8340-7962; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Ибрагимов Булат Айдарович, врач-рентгенолог отдела интраскопии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-4586-7375; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Нигматуллин Артур Галеевич, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-4326-276X; e-mail: Antibiotikmed@mail.ru

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-6769-7194; e-mail: ru2003@bk.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., профессор кафедры урологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0002-8461-9243; e-mail: ufa.rkod@doctorrb.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0001-5926-0446; e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Information about the authors:

Aleksandr V. Sultanbaev, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of anticancer drug therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-0996-5995; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Candidate of Medical Sciences, Head of the Surgery Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Chair of Oncology and Pathology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; ORCID: 0000-0003-1185-977X; e-mail: musin_shamil@mail.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair of Oncology with oncology and pathology courses of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; Oncologist at the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-3734-2779; e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist at the Outpatient department of anticancer drug therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-8340-7962; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Bulat A. Ibragimov, Radiologist in the interscope department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-4586-7375; e-mail: rkodrb@yandex.ru

Arthur G. Nigmatullin, Oncologist at the Outpatient Surgery Department No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-4326-276X; e-mail: Antibiotikmed@mail.ru

Rustam T. Ayupov, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-6769-7194; e-mail: ru2003@bk.ru

Adel A. Izmailov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Chair of Urology of the Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; chief medical officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0002-8461-9243; e-mail: ufa.rkod@doctorrb.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist at the Department of anticancer drug therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-5926-0446; e-mail: nd.sultan@rambler.ru

Абскопальный эффект у пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, возникший после курса лучевой терапии на головной мозг

Е.С. Денисова¹, К.К. Лактионов^{1,2}, Т.Н. Борисова¹, М.С. Ардзинба^{1✉}, e-mail: merabii@mail.ru, А.А. Федорова¹, Д.И. Юдин¹, С.С. Магамедова¹, М.С. Ардзинба³

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 Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Абскопальный эффект был описан более 50 лет назад и представляет собой явление, при котором лучевая терапия способствует регрессии метастатических очагов, удаленных от места облучения. В течение десятилетий данный эффект характеризовался как редкий, необъяснимый феномен у пациентов, получавших лучевую терапию. На сегодняшний день абскопальный эффект все еще остается исключительным явлением: механизм, лежащий в его основе, до сих пор до конца не изучен. Считается, что он, вероятнее всего, связан с системными иммунными реакциями, возникающими под воздействием лучевой терапии.

Мы приводим случай 63-летнего пациента с распространенным периферическим раком верхней доли левого легкого, прогрессированием заболевания в виде метастатического поражения головного мозга и регрессией опухолевых очагов в легких после проведенной лучевой терапии на головной мозг, при этом пациент не получал дополнительного лечения в виде иммунотерапии. В статье рассматривается история абскопального эффекта, делается попытка понять механизмы его возникновения, что может помочь в дальнейшем улучшении результатов лечения больных с НМРЛ с помощью лучевой терапии и современных подходов к комплексному лечению рака.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, аденокарцинома, абскопальный эффект, метастатическое поражение, головной мозг, клинический случай

Для цитирования: Денисова Е.С., Лактионов К.К., Борисова Т.Н., Ардзинба М.С., Федорова А.А., Юдин Д.И., Магамедова С.С., Ардзинба М.С. Абскопальный эффект у пациента с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, возникший после курса лучевой терапии на головной мозг: клинический случай. *Медицинский совет*. 2020;(20):188–193. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-188-193.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Abscopal effect in a patient with metastatic NSCLC following a course of radiation therapy to the brain

Elena S. Denisova¹, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Tatiana N. Borisova¹, Merab S. Ardzinba^{1✉}, e-mail: merabii@mail.ru, Anna A. Fedorova¹, Denis I. Yudin¹, Sultanat S. Magamedova¹, Milada A. Ardzinba³

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 Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The abscopal effect was described more than 50 years ago and is a phenomenon in which radiation therapy promotes the regression of metastatic foci remote from the site of radiation. For decades, this effect has been described as a rare, unexplained phenomenon in patients receiving radiation therapy. Today, the abscopal effect is still an exceptional phenomenon: the mechanism underlying it is still not fully understood. It is believed that the abscopal effect is most likely associated with systemic immune responses that occur under the influence of radiation therapy.

We present the case of a 63-year-old patient with advanced peripheral cancer of the upper lobe of the left lung, disease progression in the form of metastatic brain lesions and regression of tumor foci in the lungs after radiation therapy to the brain, while the patient did not receive additional treatment in the form of immunotherapy.

The article examines the history of the abscopal effect, an attempt is made to understand the mechanisms of its occurrence, which can help to further improve the results of treatment of patients with NSCLC using radiation therapy and modern approaches to complex cancer treatment.

Keywords: non small cell lung cancer, radiation therapy, adenocarcinoma, abscopal effect, brain metastasis, case report

For citation: Denisova E.S., Laktionov K.K., Borisova T.N., Ardzinba M.S., Fedorova A.A., Yudin D.I., Magamedova S.S., Ardzinba M.A. A case report: Abscopal effect in a patient with metastatic NSCLC following a course of radiation therapy to the brain. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):188–193. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-188-193.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия, наряду с хирургическими и лекарственными методами лечения, играет одну из ведущих ролей в борьбе со злокачественными новообразованиями. Более 60% всех онкологических пациентов получают лучевую терапию на одном из этапов лечения [1].

Принято считать, что она позволяет добиваться локального контроля над опухолью в облученной зоне. Тем не менее в некоторых случаях лучевая терапия может одновременно вызывать регрессию опухолевых очагов, удаленных от области облученного участка. Этот феномен был назван абскопальным эффектом. Впервые термин «абскопальный эффект» (лат.: ab = положение вдали от, scopus = цель) был введен Р.Х. Модем в 1953 г. для описания радиационных эффектов «на расстоянии от облучаемого объема, но в пределах одного и того же организма» [2].

В данной работе приводится клинический случай абскопального эффекта у пациента с метастатическим НМРЛ после лучевой терапии на весь объем головного мозга. По сравнению с предыдущими описанными клиническими случаями возникновения абскопального эффекта при НМРЛ представленный нами случай довольно редок в том смысле, что пациент не получал дополнительного лечения в виде иммунотерапии.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Ш., мужчина, 1957 г. р., наблюдается в НМИЦ им. Н.Н. Блохина с 02.08.2018 г. При плановом обследовании в июле 2017 г. установлен диагноз «Периферический рак верхней доли левого легкого, метастазы в легкие, T4N3M1a, стадия IV». Цитологическое заключение: аденокарцинома. В августе 2017 г. выявлена активирующая мутация в 18-м экзоне гена EGFR типа G719X. С сентября 2017 г. по июль 2018 г. пациент получал таргетную терапию: гефитиниб (250 мг/сут).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от июня 2018 г. отмечено прогрессирование заболевания: в легких с обеих сторон сохраняются множественные, без возможности подсчета, очаги с неровными четкими контурами, размеры от 0,3 до 2,7 x 2,0 см. Периферическое образование С1-2 левого легкого с динамикой роста. Внутригрудные лимфоузлы паратрахеальной группы размером 21 x 31,8 мм (ранее 17,3 x 26 мм), аортопюльмональной группы – до 28,4 мм (ранее 20 мм), бронхопюльмональной группы справа – 29 мм (ранее до 23 мм).

По данным молекулярно-генетического исследования плазмы крови от июля 2018 г. ранее выявленная активирующая мутация EGFR отсутствует. На КТ от августа 2018 г. отмечается увеличение некоторых лимфоузлов в средостении, в остальном – без динамики (рис. 1). По данным МРТ от августа 2018 г. поражения вещества головного мозга не выявлено. Гистологическое исследование от октября 2018 г.: полученный материал представлен разрастаниями инвазивной аденокарциномы ацинарного субтипа G-II, мутации T790M, CMET не обнаружены.

Учитывая полученные данные, с ноября по февраль 2019 г. было проведено четыре курса 2-й линии ПХТ по схеме «винорелбин 25 мг/м² в 1-й, 8-й дни + карбоплатин AUC5 в 1-й день».

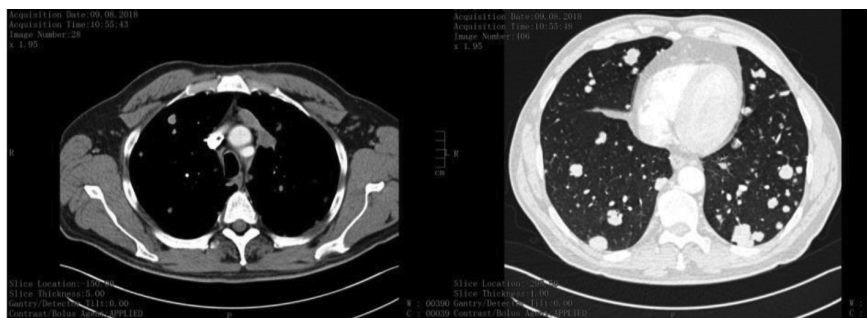
По данным КТ от марта 2019 г. в обоих легких отмечается уменьшение большей части ранее описанных метастазов, увеличение числа очагов с полостями распада по сравнению с предыдущим исследованием (рис. 2). Новых очагов не обнаружено. Лимфатические узлы средостения: конгломерат лимфоузлов в аортопюльмональном окне уменьшился с 6,8 x 3,7 до 5,9 x 2,5 см, правый нижний паратрахеальный уменьшился с 3,8 x 2,5 до 3,1 x 2,3 см, бифуркационный – с 2,4 x 1,4 до 2,2 x 1,1 см, под левым главным бронхом уменьшился с 2,8 x 1,1 до 2,1 x 1,1 см. В корне правого легкого конгломерат лимфоузлов сохраняется до 3,8 x 2,7 см, в корне левого легкого – до 2,2 x 1,5 см.

В августе 2019 г. пациента начали беспокоить слабость и судороги в левой руке и ноге.

По данным КТ от августа 2019 г. отмечается отрицательная динамика: в обоих легких увеличились на 2–4 мм все ранее описанные метастазы, в субплевральных отделах S10 нижней доли левого легкого метастаз с 1,9 x 1,6 см

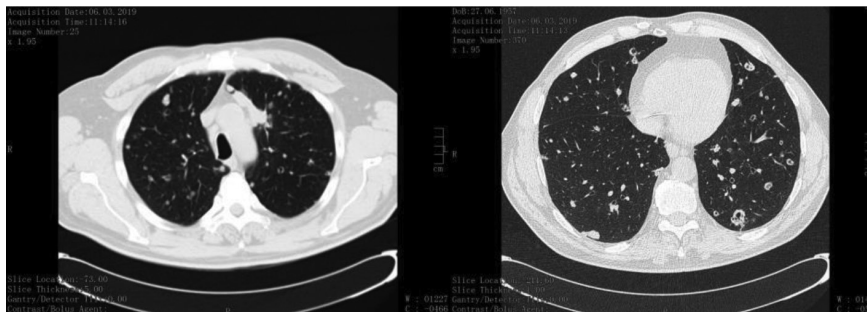
● Рисунок 1. КТ органов грудной клетки от 09.08.2020 г.

● Figure 1. CT scan of chest organs from 09.08.2020

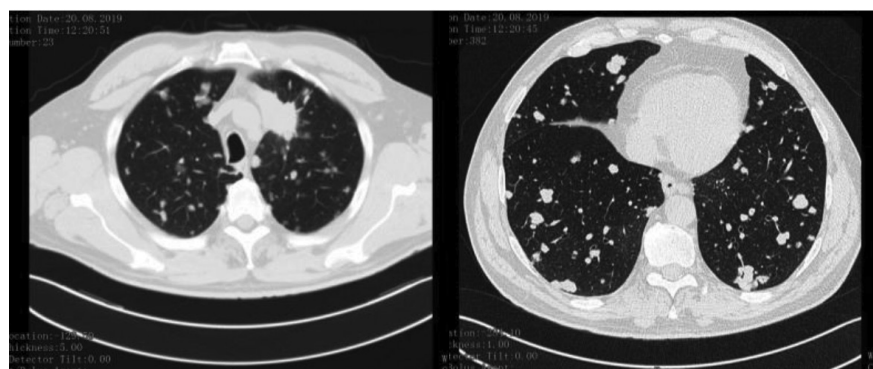


● Рисунок 2. КТ органов грудной полости от 06.03.2019 г.

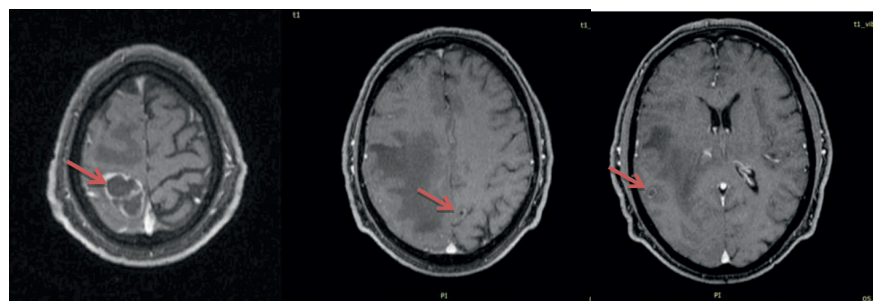
● Figure 2. CT scan of chest organs from 06.03.2019



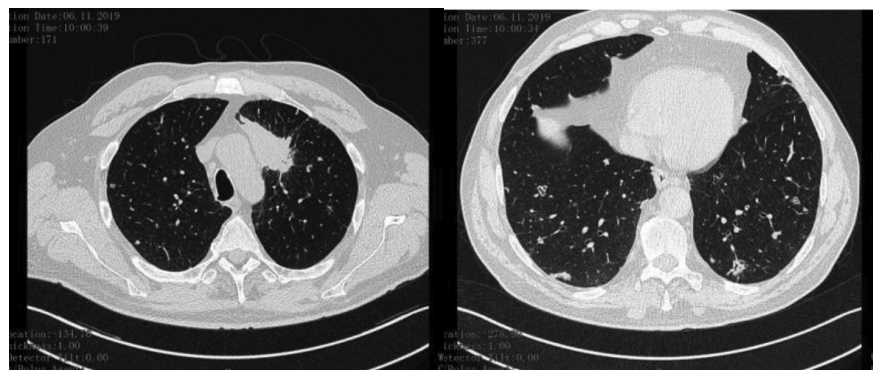
- **Рисунок 3.** КТ органов грудной полости от 20.08.2019 г.
 ● **Figure 3.** CT scan of chest organs from 20.08.2019



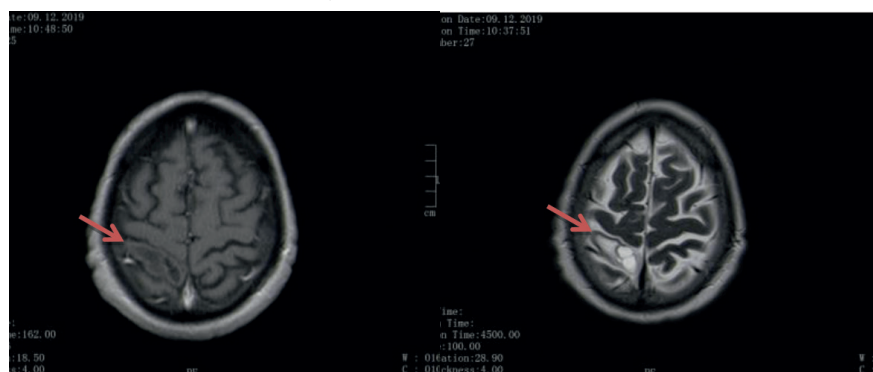
- **Рисунок 4.** МРТ головного мозга от 05.09.2019 г.
 ● **Figure 4.** MRI of the brain from 05.09.2019



- **Рисунок 5.** КТ органов грудной полости от 06.11.2019 г.
 ● **Figure 5.** CT scan of chest organs from 06.11.2019



- **Рисунок 6.** МРТ головного мозга от 09.12.2019 г. (1. T1 с в/в контрастированием. 2. T2-ВИ метастаз с кистозной трансформацией)
 ● **Figure 6.** MRI of the brain from 09.12.2019 (1. T1 with IV contrast. 2. T2-WI metastasis with cystic transformation)



увеличился до 2,2 x 1,8 см, полость распада также увеличилась, в наддиафрагмальных отделах S10 нижней доли правого легкого опухолевый узел с 1,5 x 1,8 см увеличился до 1,7 x 2,0 см, полость распада осталась прежней. Лимфатические узлы средостения: конгломерат лимфоузлов в аортопульмональном окне с 5,9 x 2,5 см увеличился до 6,2 x 3,8 см, правый нижний паратрахеальный с 3,1 x 2,3 см увеличился до 3,5 x 3,0 см, бифуркационный с 2,2 x 1,1 см увеличился до 2,4 x 1,6 см, под левым главным бронхом с 2,1 x 1,1 см увеличился до 2,5 x 1,6 см. В корне правого легкого конгломерат лимфоузлов до 3,8 x 2,7 см, в корне левого легкого лимфоузлы сохраняются до 2,2 x 1,5 см. Заключение: увеличение всех метастазов в легочной ткани, частичное увеличение лимфоузлов в средостении (рис. 3).

По данным МРТ головного мозга от сентября 2019 г. выявлено три объемных метастатических образования: в правой теменной доле размером до 2,8 x 2,5 x 2,6 см, в левой теменной доле до 0,4 x 0,4 см, в правой лобно-височной области 0,2 x 0,2 см с признаками гиперцеллюлярности, гиперваскулярности (рис. 4).

С сентября по октябрь 2019 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на весь объем головного мозга (РОД 3 Гр, СОД 30 Гр).

В октябре 2019 г. также проведен курс стереотаксической радиотерапии в режиме гиподифракционирования на метастатические очаги в головном мозге локально (РОД 5 Гр, СОД 20 Гр) за 4 фракции.

В исследуемом материале плазмы крови пациента от октября 2019 г. ранее выявленная активирующая мутация EGFR, мутация T790M не обнаружены.

При этом по данным КТ органов грудной клетки от ноября 2019 г. по сравнению с исследованием от августа 2019 г. отмечено уменьшение всех ранее описанных метастазов в обоих легких (рис. 5).

По данным МРТ головного мозга с контрастированием от декабря 2019 г. (рис. 6), а также от февраля 2020 г. отмечается уменьшение очага и зоны перифокального отека в правой теменной доле.

По данным КТ органов грудной клетки, проведенной пациенту в феврале 2020 г., опухолевый узел в парамедиастинальных отделах S1-3 левого легкого без динамики. Большая часть метастазов в паренхиме обоих легких уменьшились, часть метастазов исчезла. Лимфатические узлы средостения: конгломерат лимфоузлов в аортопульмональном окне без явной динамики; правый нижний паратрахеальный уменьшился с 2,4 x 1,8 до 2,2 x 1,4 см; бифуркационный уменьшился с 2,2 x 1,3 до 1,5 x 1,1 см; под левым главным бронхом уменьшился с 1,8 x 1,2 до 1,6 x 0,5 см.

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм, лежащий в основе абскопального эффекта, пока до конца не ясен. Принято считать, что лучевая терапия вызывает гибель клеток через повреждения ДНК, а также в результате образования свободных радикалов, что, в свою очередь, приводит к апоптозу [3, 4].

При этом предполагается, что абскопальный эффект связан с системными иммунными реакциями, возникающими под воздействием лучевой терапии [5, 6].

Традиционно считалось, что лучевая терапия обладает иммуносупрессивным эффектом. Это может быть связано с тем, что лимфоциты являются одними из самых радиочувствительных клеток в организме [7]. Лучевая терапия может приводить к лимфоцитопении [8], а также вызывать подавление костимуляции поверхностных маркеров CD80 и CD86 на незрелых дендритных клетках (ДК), препятствуя, таким образом, активации Т-клеток [9].

Тем не менее накапливаются доказательства того, что ЛТ, напротив, способна стимулировать активацию иммунных реакций, т. к. активирует ядерный фактор-каппа В (NF-κB) [10]. Разрушение опухоли под воздействием ЛТ индуцирует высвобождение циркулирующих опухолевых антигенов и вызывает каскад воспаления, который, в свою очередь, приводит к активации дендритных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов [11, 12].

В работах разных авторов есть четкие доказательства того, что абскопальный эффект в значительной степени зависит именно от Т-клеток. Это было продемонстрировано в многочисленных исследованиях по истощению Т-клеток [13–21].

CD8+Т-лимфоциты продемонстрировали важную роль в абскопальном эффекте [22, 23]. При этом были опубликованы противоречивые данные о CD4+Т-лимфоцитах [13–18, 24]. Несколько исследований показали, что другие факторы также могут способствовать возникновению абскопального эффекта. Предполагается, что NK-клетки и супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) играют в данном процессе далеко не последнюю роль [14, 17, 25], тогда как В-клетки не продемонстрировали здесь свою значимость [26].

Сообщается также о белке – супрессоре опухоли p53 как медиаторе абскопального эффекта. Так, в исследовании, проведенном на мышах, опухоли легких и фибро-

саркомы регрессировали при облучении отдаленных здоровых тканей у дикого типа, но не у мутантных мышей p53 [27].

Подавляющее большинство исследований в этой области указывает на ключевую роль CD8+ и/или CD4+Т-лимфоцитов в возникновении противоопухолевого иммунитета и абскопального эффекта. Однако при сочетании лучевой терапии с инъекциями мезенхимальных стволовых клеток у трансгенных мышей NOD/SCID, испытывающих дефицит как В-, так и Т- и NK-клеток, также были описаны абскопальные эффекты при меланоме человека [28].

Таким образом, влияние лучевой терапии на отдаленные опухоли зависит не исключительно от Т-клеток.

С точки зрения клинициста, абскопальный эффект является феноменальным и одновременно многообещающим явлением. За последние десятилетия он был зарегистрирован в нескольких типах опухолей. Интересно отметить, что большинство из задокументированных случаев приходится на лимфому, меланому, почечно-клеточный рак, которые традиционно считаются наиболее иммуногенными опухолями [29]. Однако сообщения об абскопальном эффекте при НМРЛ крайне редки [30].

В то же время описан ряд клинических случаев возникновения данного эффекта при злокачественных новообразованиях с метастатическим поражением головного мозга [31, 32]. Это заставляет задуматься о том, имеет ли абскопальный эффект особенности в случае вовлечения в опухолевый процесс головного мозга (при метастазах, а также первичных опухолях головного мозга), ведь из-за особой анатомии и наличия гематоэнцефалического барьера его доступность для лекарств и клеток иммунной системы *отличается от доступности других органов и систем организма*.

Насколько нам известно, до сих пор не было зарегистрировано ни одного случая регрессии метастазов в головном мозге при облучении периферических опухолевых поражений. Однако описано возникновение абскопального эффекта после лучевой терапии на головной мозг [31–33]. В одной из опубликованных работ было рассмотрено 46 зарегистрированных случаев абскопального эффекта с 1969 по 2014 г., при этом средняя доза облучения составила 31 Гр (диапазон 0,45–60,75 Гр) с медианой дозы 3 Гр на фракцию (диапазон 0,15–26 Гр). Среднее задокументированное время до возникновения абскопального эффекта составило 2 мес. (диапазон 0–24 мес.), медиана выживаемости без прогрессирования – 6 мес. (диапазон 0,7–14 мес.) [29].

На сегодняшний день существуют данные о том, что лучевая терапия способствует усилению иммунного ответа, когда ионизирующее излучение сопровождается введением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [34, 35] и других иммуномодуляторов, таких как агонистические моноклональные антитела, воздействующие на CD40, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и интерлейкин-12 [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абскопальный эффект у больных НМРЛ может проявиться после облучения метастатических поражений и без химиотерапевтического или иммунотерапевтического лечения. За 16 лет, прошедших с момента демонстрации Демарием и Форменти иммунологической основы абскопального эффекта лучевой терапии [6], мы стали лучше понимать механизмы, лежащие в его основе. Однако, несмотря на эти достижения, абскопальный

эффект все еще остается исключительным явлением. Дальнейшее внедрение современных комплексных подходов к лечению рака может позволить абскопальному эффекту стать не просто интересным и редким случаем в практике врачей, но и клинически полезным результатом и действительно ожидаемой целью терапии злокачественных новообразований.



Поступила / Received 09.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2020

Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы / References

- Orth M., Lauber K., Niyazi M., Friedl A., Li M., Maihöfer C. et al. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiat Environ Biophys.* 2014;53(1):1–29. doi: 10.1007/s00411-013-0497-2.
- Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* 1953;26(305):234–241. doi: 10.1259/0007-1285-26-305-234.
- Sklar G.N., Eddy H.A., Jacobs S.C., Kyprianou N. Combined antitumor effect of suramin plus irradiation in human prostate cancer cells: the role of apoptosis. *J Urol.* 1993;150(5 Pt 1):1526–1532. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35835-4.
- Schaue D., McBride W.H. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(9):527–540. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.120.
- Reynders K., Illidge T., Siva S., Chang J.Y., De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(6):503–510. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.03.011.
- Demaria S., Ng B., Devitt M.L., Babb J.S., Kawashima N., Liebes L., Formenti S.C. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(3):862–870. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
- Trowell O.A. The sensitivity of lymphocytes to ionising radiation. *J Pathol Bacteriol.* 1952;64(4):687–704. doi: 10.1002/path.1700640403.
- Hoppe R.T., Fuks Z.Y., Strober S., Kaplan H.S. The long term effects of radiation of T and B lymphocytes in the peripheral blood after regional irradiation. *Cancer.* 1977;40(5):2071–2078. doi: 10.1002/1097-0142(197711)40:5<2071::aid-cnrcr2820400513>3.0.co;2-v.
- Cao M.D., Chen Z.D., Xing Y. Gamma irradiation of human dendritic cells influences proliferation and cytokine profile of T cells in autologous mixed lymphocyte reaction. *Cell Biol Int.* 2004;28(3):223–228. doi: 10.1016/j.cellbi.2003.12.006.
- Li N., Karin M. Ionizing radiation and short wavelength UV activate NF- κ B through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(22):13012–13017. doi: 10.1073/pnas.95.22.13012.
- Weichselbaum R.R., Liang H., Deng L., Fu Y.X. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(6):365–379. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.211.
- Demaria S., Formenti S.C. Role of T lymphocytes in tumor response to radiotherapy. *Front Oncol.* 2012;2:95. doi: 10.3389/fonc.2012.00095.
- Younes E., Haas G.P., Dezzo B., Ali E., Maughan R.L., Kukuruga M.A. et al. Local tumor irradiation augments the response to IL-2 therapy in a murine renal adenocarcinoma. *Cell Immunol.* 1995;165(2):243–251. doi: 10.1006/cimm.1995.1211.
- Filatenkov A., Baker J., Mueller A., Kenkel J., Ahn G., Dutt S. et al. Ablative Tumor Radiation Can Change the Tumor Immune Cell Microenvironment to Induce Durable Complete Remissions. *Clin Cancer Res.* 2015;21(16):3727–3739. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2824.
- Zeng J., See A., Phallen J., Jackson C., Belcaid Z., Ruzevick J. et al. Anti-PD-1 blockade and stereotactic radiation produce long-term survival in mice with intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):343–349. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.12.025.
- Vanpouille-Box C., Diamond J.M., Pilonis K.A., Zavadil J., Babb J.S., Formenti S.C. et al. TGF β Is a Master Regulator of Radiation Therapy-Induced Antitumor Immunity. *Cancer Res.* 2015;75(11):2232–2242. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3511.
- Rodriguez-Ruiz M.E., Rodriguez I., Garasa S., Barbes B., Solorzano J.L., Perez-Gracia J.L. et al. Abscopal Effects of Radiotherapy Are Enhanced by Combined Immunostimulatory mAbs and Are Dependent on CD8 T Cells and Crosspriming. *Cancer Res.* 2016;76(20):5994–6005. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0549.
- Shiraishi K., Ishiwata Y., Nakagawa K., Yokochi S., Taruki C., Akuta T. et al. Enhancement of antitumor radiation efficacy and consistent induction of the abscopal effect in mice by ECI301, an active variant of macrophage inflammatory protein-1 α . *Clin Cancer Res.* 2008;14(4):1159–1166. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4485.
- Park S.S., Dong H., Liu X., Harrington S.M., Krco C.J., Grams M.P. et al. PD-1 Restrains Radiotherapy-Induced Abscopal Effect. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(6):610–619. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0138.
- Lee Y., Auh S., Wang Y., Burnette B., Wang Y., Meng Y. et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8 $^{+}$ T cells: changing strategies for cancer treatment. *Blood.* 2009;114(3):589–595. doi: 10.1182/blood-2009-02-206870.
- Yoshimoto Y., Suzuki Y., Mimura K., Ando K., Oike T., Sato H. et al. Radiotherapy-induced anti-tumor immunity contributes to the therapeutic efficacy of irradiation and can be augmented by CTLA-4 blockade in a mouse model. *PLoS One.* 2014;9(3):e92572. doi: 10.1371/journal.pone.0092572.
- Tang C., Welsh J.W., de Groot P., Massarelli E., Chang J.Y., Hess K.R. et al. Ipilimumab with Stereotactic Ablative Radiation Therapy: Phase I Results and Immunologic Correlates from Peripheral T Cells. *Clin Cancer Res.* 2017;23(6):1388–1396. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1432.
- Wang R., Zhou T., Liu W., Zuo L. Molecular mechanism of bystander effects and related abscopal/cohort effects in cancer therapy. *Oncotarget.* 2018;9(26):18637–18647. doi: 10.18632/oncotarget.24746.
- Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi S., Hwu W.J., Kefford R. et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369(2):134–144. doi: 10.1056/NEJMoa1305133.
- Gaipl U.S., Multhoff G., Scheithauer H., Lauber K., Hehlhans S., Frey B., Rödel F. Kill and spread the word: stimulation of antitumor immune responses in the context of radiotherapy. *Immunotherapy.* 2014;6(5):597–610. doi: 10.2217/imt.14.38.
- Habets T.H., Oth T., Houben A.W., Huijskens M.J., Senden-Gijsbers B.L., Schrijderberg M.C. et al. Fractionated Radiotherapy with 3 x 8 Gy Induces Systemic Anti-Tumour Responses and Abscopal Tumour Inhibition without Modulating the Humoral Anti-Tumour Response. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159515. doi: 10.1371/journal.pone.0159515.
- Camphausen K., Moses M.A., Ménard C., Sproull M., Beecken W.D., Folkman J., O'Reilly M.S. Radiation abscopal antitumor effect is mediated through p53. *Cancer Res.* 2003;63(8):1990–1993. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702593>.
- de Araújo Farias V., O'Valle F., Lerma B.A., Ruiz de Almodóvar C., López-Peñalver J.J., Nieto A. et al. Human mesenchymal stem cells enhance the systemic effects of radiotherapy. *Oncotarget.* 2015;6(31):31164–31180. doi: 10.18632/oncotarget.5216.
- Abuodeh Y., Venkat P., Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer.* 2016;40(1):25–37. doi: 10.1016/j.cuprocancer.2015.10.001.
- Siva S., Callahan J., MacManus M.P., Martin O., Hicks R.J., Ball D.L. Abscopal [corrected] effects after conventional and stereotactic lung irradiation of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(8):e71–2. doi: 10.1097/JTO.0b013e318292c55a.
- Hamilton A.J., Seid J., Verdecchia K., Chuba P. Abscopal Effect after Radiosurgery for Solitary Brain Metastasis from Non-small Cell Lung Cancer. *Cureus.* 2018;10(12):e3777. doi: 10.7759/cureus.3777.
- Chuang C.H., Hsu J.F., Shen Y.T., Yang C.J. Regression of a metastatic lung mass after receiving whole brain irradiation: Can the abscopal effect cross the blood-brain barrier? *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018;14(5):e548–e550. doi: 10.1111/ajco.13051.
- Okwan-Duodu D., Pollack B.P., Lawson D., Khan M.K. Role of radiation therapy as immune activator in the era of modern immunotherapy for metastatic malignant melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(1):119–125. doi: 10.1097/COC.0b013e3182940dc3.

34. Bitran J. The Abscopal Effect Exists in Non-small Cell Lung Cancer: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus*. 2019;11(2):e4118. doi: 10.7759/cureus.4118.
35. Liu Y., Dong Y., Kong L., Shi F., Zhu H., Yu J. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):104. doi: 10.1186/s13045-018-0647-8.
36. Shi F., Wang X., Teng F., Kong L., Yu J. Abscopal effect of metastatic pancreatic cancer after local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(3):137–141. doi: 10.1080/15384047.2016.1276133.
37. Deplanque G., Shabafrouz K., Obeid M. Can local radiotherapy and IL-12 synergise to overcome the immunosuppressive tumor microenvironment and allow “in situ tumor vaccination”? *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(7):833–840. doi: 10.1007/s00262-017-2000-4.

Информация об авторах:

Денисова Елена Сергеевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-3710-137X; e-mail: denielena95@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Борисова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Федорова Анна Андреевна, врач-онколог радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru

Магамедова Султанат Сиражутдиновна, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-2014-586X; e-mail: sultanat0111@mail.ru

Ардзинба Милада Сергеевна, студент 4-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (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:

Elena S. Denisova, Graduate Student of the Drug Therapy Department (Chemotherapeutic No. 17), Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-3710-137X; e-mail: denielena95@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) №17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Tatiana N. Borisova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiological Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 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 Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17 (Chemotherapeutic), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Anna A. Fedorova, Oncologist of the Radiological Department of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0620-2696; e-mail: yudinden@mail.ru; e-mail: yudinden@mail.ru

Sultanat S. Magamedova, Radiologist of the X-ray diagnostic department of the Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-2014-586X; e-mail: sultanat0111@mail.ru

Milada S. Ardzinba, fourth year Student of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8371-3617; e-mail: ardzinba.milada@mail.ru

Клинический случай применения осимертиниба у пациентки с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена EGFR в первой линии терапии

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

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

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

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

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

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

Резюме

Осимертиниб был первым ингибитором тирозинкиназы (TKI) рецептора эпидермального фактора роста третьего поколения (EGFR), получившим одобрение для лечения пациентов с метастатическим EGFR-мутированным немелкоклеточным раком легкого (HМРЛ), а также пациентов с мутацией резистентности T790M. Метастатическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) является частым осложнением у пациентов с мутацией гена EGFR и одним из неблагоприятных факторов прогноза, существенно ограничивающим возможности терапии. Почти у 25% пациентов на момент постановки диагноза обнаруживается метастатическое поражение ЦНС. Лечение метастазов в ЦНС требует мультидисциплинарного подхода, но оптимальная последовательность этапов терапии пока не определена и в каждом конкретном случае подбирается индивидуально. Многие системные методы лечения имеют низкую эффективность в отношении ЦНС из-за проблем с преодолением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что заставляет исследователей искать новые агенты, способные решить эту проблему. В целом ряде клинических исследований осимертиниб продемонстрировал высокую способность проникновения через ГЭБ и высокую концентрацию в спинномозговой жидкости. Совокупность этих факторов позволяет не только достигнуть клинического контроля над уже развившимися метастазами в головной мозг, но и предотвратить появление новых. Это является еще одним серьезным аргументом в пользу назначения осимертиниба в качестве первой линии лечения.

Ключевые слова: ингибиторы тирозинкиназы EGFR, осимертиниб, метастазы, головной мозг, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого

Для цитирования: Саранцева К.А., Лактионов К.К., Реутова Е.В., Юдин Д.И., Бредер В.В. Клинический случай применения осимертиниба у пациентки с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена EGFR в первой линии терапии. *Медицинский совет*. 2020;(20):194–198. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-194-198.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of use of osimertinib in a patient with disseminated EGFR-mutated non-small cell lung cancer in the first-line therapy

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

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

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

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

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

Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Osimertinib is a third-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI) of the epidermal growth factor receptor (EGFR) that has been approved for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) positive for the secondary T790M mutation of EGFR. Central nervous system (CNS) metastases are a common complication in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC), resulting in a poor prognosis and limited treatment options. Almost 25% of patients present with accompanying central nervous system (CNS) metastases at the first diagnosis. Treatment of CNS metastases requires a multidisciplinary approach, and the optimal treatment options and sequence of therapies are yet to be established. Many systemic therapies have poor efficacy in the CNS due to the challenges of crossing the blood-brain barrier (BBB), creating a major unmet need for the development of agents with good BBB-penetrating biopharmaceutical properties. Although the CNS penetration of first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is generally low, EGFR-TKI treatment has been shown to delay time to CNS progression in patients with

CNS metastases from EGFR-mutated disease. As a CNS active EGFR-TKI, osimertinib offers clinical benefit both in preventing or delaying the onset of CNS metastases, and in leading to intracranial response of preexisting CNS lesions. This is one of the arguments in favor of starting osimertinib upfront rather than initiating treatment with first- or second-generation EGFR-TKIs.

Keywords: EGFR tyrosine kinase inhibitors, osimertinib, metastases, brain, lung cancer, non-small cell lung cancer

For citation: Sarantseva K.A., Laktionov K.K., Reutova E.V., Yudin D.I., Breder V.V. Clinical case of use of osimertinib in a patient with disseminated EGFR-mutated non-small cell lung cancer in the first-line therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):194–198. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-194-198.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR-TKI) обеспечивают значительное клиническое преимущество пациентам с мутациями EGFR [1, 2]. До последнего времени в лечении этих больных основным подходом было последовательное применение ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) I поколения и назначение химиотерапии либо осимертиниба при выявлении мутации резистентности T790M [3]. Осимертиниб, ингибитор тирозинкиназы III поколения (EGFR), был первоначально одобрен как препарат второй линии таргетной терапии, а недавно получил одобрение для лечения пациентов с мутациями в 19-м и 21-м экзонах гена *EGFR* в качестве первой линии терапии [4, 5].

Эффективность и безопасность препарата были подтверждены в исследовании FLAURA, в которое были включены 556 ранее не леченных пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ, с делецией в 19-м экзоне либо мутацией L858R гена EGFR. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно больше при использовании осимертиниба, чем при использовании стандартных EGFR-TKI (18,9 мес. против 10,2 мес.; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,46; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,37 до 0,57; $p < 0,001$). Частота объективного ответа была сходной в двух группах: 80% в группе осимертиниба и 76% в группе стандартных EGFR-TKI (отношение шансов 1,27; 95% ДИ 0,85–1,90; $p = 0,24$). Средняя продолжительность ответа составила 17,2 мес. (95% ДИ, 13,8–22,0) при применении осимертиниба и 8,5 мес. (95% ДИ, 7,3–9,8) при использовании стандартных EGFR-TKI. Медиана общей выживаемости составила 38,6 мес. (95% ДИ, от 34,5 до 41,8) в группе осимертиниба и 31,8 мес. (95% ДИ, от 26,6 до 36,0) в группе сравнения (отношение рисков смерти, 0,80; 95% ДИ от 0,64 до 1,00; $p = 0,046$). Через 3 года 79 из 279 пациентов (28%) в группе осимертиниба и 26 из 277 (9%) в группе сравнения продолжали получать исследовательский препарат; медиана длительности лечения составила 20,7 и 11,5 мес. соответственно. Нежелательные явления 3-й степени и выше были зарегистрированы у 42% пациентов в группе осимертиниба и у 47% пациентов в группе сравнения. На момент среза данных зафиксирована 321 смерть (зрелость 58%), что соответствует запланированному количеству событий и зрелости [6]. Преимущество осимертиниба было очевид-

ным во всех подгруппах независимо от пола, этнической принадлежности, функционального статуса, типа генетического нарушения, наличия или отсутствия метастатического поражения головного мозга. Ниже приведен случай из собственной клинической практики, демонстрирующий эффективность применения осимертиниба в первой линии лечения у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Н. 62 лет, жительница Казахстана, стаж курения 20 лет, обратилась в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в марте 2019 г. с жалобами на головокружение, головные боли, нарушение памяти и речи, шаткость походки. Из анамнеза заболевания известно, что в 2017 г. при прохождении обследования в Корею было выявлено образование правого легкого, предложено оперативное вмешательство. От предложенного лечения отказалась. В ноябре 2018 г. в Израиле повторно проходила обследование с целью диспансеризации. При ПЭТ-КТ выявлено увеличение размеров опухолевого узла в правом легком по сравнению с 2017 г., появление очагов накопления РФП в головном мозге, яичниках. От предложенного дообследования и лечения пациентка также отказалась. В феврале 2019 г. отметила нарушение памяти, затруднение речи, появились головные боли, головокружения. В марте 2019 г. родственниками привезена на консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Госпитализирована в онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 для верификации диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

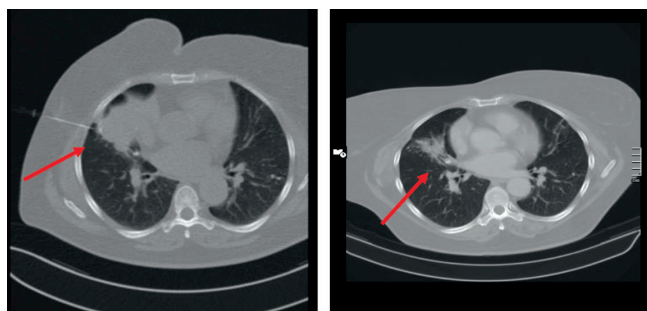
При поступлении – состояние средней степени тяжести, обусловленное выраженной неврологической симптоматикой. По данным КТ ОГК от 12.03.2019 – в средней доле правого легкого определяется объемное образование округлой формы размерами до 5,7 x 4,4 см с обтурацией просветов сегментарных бронхов и формированием участка безвоздушного уплотнения. По данным МРТ головного мозга от 29.03.2020 в веществе головного мозга определяются множественные образования (количеством не менее 5) от 0,6 до 2,8 x 2,7 см с зоной перифокального отека, смещением срединных структур. При осмотре офтальмолога выявлен выраженный застой диска зрительного нерва. Начатая дегидратационная терапия не имела значимого эффекта.

В день поступления выполнена трансторакальная биопсия опухоли правого легкого под КТ-навигацией. По данным иммуногистохимического исследования верифицирована аденокарцинома легкого.

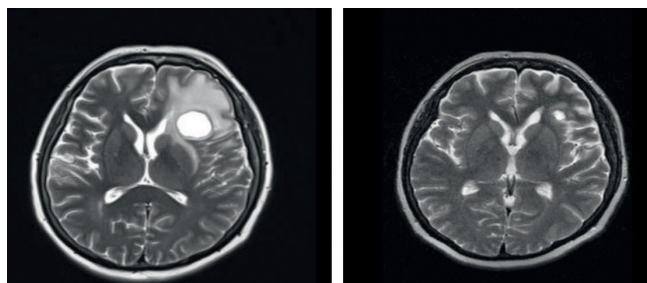
На консилиуме с участием нейрохирурга и лучевого терапевта пришли к мнению, что ввиду выраженного перифокального отека и дислокации структур головного мозга проведение пациентке оперативного лечения сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений; проведение лучевой терапии возможно после проведения дегидратационной терапии. По данным молекулярно-генетического исследования от 21.03.2019 г. у пациентки выявлена мутация в 21-м экзоне гена EGFR. С учетом поражения головного мозга принято решение о попытке таргетной терапии Тагриссо (осимертиниб) 80 мг/сут. Лечение было начато с 22.03.2019 г. Клиническое улучшение в виде уменьшения неврологической симптоматики было отмечено уже через сутки.

При контрольном обследовании 28–29.03.2019 отмечено сокращение очага в средней доле правого легкого с 5,7 x 4,4 до 3,6 x 3,5 см, уменьшение лимфоузлов средостения; сокращение очагов в головном мозге и уменьшение выраженности перифокального отека (рис. 1, 2).

- **Рисунок 1.** Опухоль в средней доле правого легкого
- **Figure 1.** Tumour in the middle lobe of the right lung



- **Рисунок 2.** Очаги в головном мозге
- **Figure 2.** Brain metastases



Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. При дальнейшем динамическом наблюдении отмечено нарастание положительного эффекта по всем очагам (рис. 3). Пациентка полностью восстановила привычный образ жизни.

По данным обследования от 07.2020 г. достигнута полная регрессия опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

В европейской популяции частота активирующих мутаций в гене EGFR у больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) составляет от 11 до 16% [7–10]. В подавляющем большинстве случаев (около 90%) они представлены двумя вариантами – делецией в 19-м экзоне и точечной мутацией L858R в 21-м экзоне [11]. В российской популяции частота мутаций в гене EGFR для аденокарцином составляет 20% [12]. В течение последнего 10-летия ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) EGFR I поколения (гефитиниб и эрлотиниб), а также II поколения (афатиниб) были стандартом 1-й линии таргетной терапии EGFR-позитивных больных НМРЛ [13].

Несмотря на более высокую эффективность EGFR-TKI первого и второго поколения в лечении экстракраниального EGFR-мутированного рака легкого (НМРЛ) по сравнению с традиционной химиотерапией, лечение метастазов в ЦНС представляет проблему из-за ограниченной способности этих препаратов преодолевать гематоэнцефалический барьер [14–17]. Соответственно, на фоне таргетной терапии одним из частых вариантов прогрессирования является поражение ЦНС [18, 19], которое не только ухудшает общий прогноз заболевания, но и значительно влияет на качество жизни пациента [20].

Осимертиниб значительно лучше проникает через ГЭБ, а его активность в отношении костного мозга у пациентов с прогрессированием заболевания на EGFR-TKI первого и второго поколения была продемон-

- **Рисунок 3.** Минимальное накопление РФП в очаге в легком и головном мозге по данным ПЭТ-КТ от 16.09.2019
- **Figure 3.** PET-CT scans of September 16, 2019 revealed the minimum RPH accumulation in the focus in the lung and brain



стрирована недавними клиническими испытаниями [21, 22]. Это позволяет не только достигнуть контроля над уже существующими метастазами в головном мозге, но и предотвратить либо отсрочить появление новых очагов. Это один из аргументов в пользу назначения в качестве первой линии терапии препарата осимертиниба, а не ингибиторов EGFR-TKI первого или второго поколения.

Этот случай иллюстрирует несколько важных клинических наблюдений. Во-первых, осимертиниб в качестве лечения первой линии при множественном поражении головного мозга позволяет достичь полной ремиссии без назначения лучевой терапии. Эти данные подтверждаются целой серией клинических исследований: 2-й фазы AURA extension [23, 24], 2-й фазы AURA2 [2] и 3-й фазы AURA3 [4] у T790M-положительной популяции, а также в исследовании 3-й фазы FLAURA [5] у ранее не леченных пациентов, куда включались пациенты со стабильными бессимптомными метастазами в ЦНС.

Пациенты с симптоматическими или нестабильными метастазами в ЦНС включались только в том случае, если они были стабильными в течение ≥ 2 нед. после завершения курса лучевой терапии и кортикостероидов. Среди пациентов с метастазами в ЦНС 25% в группе осимертиниба и 24% в группе стандартной терапии EGFR-TKI получали предшествующую лучевую терапию головного мозга в течение 6 мес. после участия в исследовании. Анализ полученных данных продемонстрировал статистически и клинически значимое улучшение ВБП в этой группе пациентов при применении осимертиниба по сравнению с подгруппой, получавшей gefитиниб или эрлотиниб (медиана ВБП: не достигнута по сравнению с 13,9 мес., соотношение рисков (HR) = 0,48; $p = 0,014$), что снижает риск прогрессирования поражения ЦНС на 52%. Отдельно проводился анализ эффективности в отношении измеряемых (сEFR) поражений головного мозга и неизмеряемых (сFAS) поражений.

Частота объективного ответа в ЦНС составила 66% (сFAS) и 91% (сEFR) в группе осимертиниба и 43% (сFAS) и 68% (сEFR) в стандартной группе EGFR-TKI. Частота полного ответа ЦНС составила 41% (сFAS; $n = 25$) и 23% (сEFR; $n = 5$) в группе осимертиниба и 24% (сFAS; $n = 16$) и 0% (сEFR) в стандартной группе EGFR-TKI. Полный ответ со стороны ЦНС был достигнут без предварительного облучения головного мозга у всех пяти пациентов в группе сEFR, принимавших осимертиниб. Максимальный диаметр поражения головного мозга в этом случае составлял 12 мм, что было классифицировано как измеримые метастазы в ЦНС. Предполагается, что полный ответ по очагам в ЦНС может быть получен примерно в четверти случаев независимо от размера, количества метастатических поражений и проведения лучевой терапии. Также предполагается, что более полный ответ может быть достигнут при меньших поражениях, как это наблюдается при наличии множественного мелкого (неизмеряемого) поражения.

Во-вторых, проведение лучевой терапии на головной мозг может быть отложено или даже отменено, особенно

когда осимертиниб используется в качестве лечения первой линии, потому что полная ремиссия ЦНС иногда может быть достигнута уже через один месяц даже при множественных поражениях (описана полная регрессия при наличии двадцати очагов поражения). Среднее время развития ответа составило 6 нед. в группе осимертиниба в исследовании FLAURA [25]. Можно рассмотреть стратегию лечения, включающую предварительный прием осимертиниба с последующей лучевой терапией, если необходимо. Лучевая терапия может быть приостановлена, особенно в случае полной ремиссии. Таким образом, следует учитывать преимущества и риски сочетания лучевой терапии с EGFR-TKI.

Отдельно стоит сказать об эффективности осимертиниба при таком серьезном осложнении, как лептоменингеальный канцероматоз (ЛМК). Это фатальное осложнение диссеминированного рака, частота которого растет по мере увеличения продолжительности жизни пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получающих эффективное лекарственное лечение, прежде всего таргетную терапию [26]. ЛМК развивается у 10% пациентов с мутацией гена EGFR.

В исследовании BLOOM I фазы 21 пациента, страдающего распространенным НМРЛ с мутантом EGFR, с прогрессированием болезни на фоне таргетной терапии и цитологически подтвержденным наличием ЛМС лечили осимертинибом в дозе 160 мг в день (19). У 5 пациентов улучшилось неврологическое состояние. МРТ показала радиологическое улучшение у 7 пациентов (33%) и стабильное заболевание у 9 пациентов (43%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай показывает, что осимертиниб может представлять собой эффективный вариант лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга либо без поражения головного мозга при EGFR-мутантном НМРЛ, даже при T790M-отрицательном заболевании. Развитие полного эффекта в отношении метастазов в головном мозге подтверждают результаты, полученные в рамках клинических исследований. Пересмотр тактики лечения в данной группе больных позволит в дальнейшем не только улучшить результаты общей выживаемости, но и сохранить когнитивные функции и высокое качество жизни пациентов. Поскольку пациенты с поражением головного мозга исходно имеют более низкий статус ECOG, то еще одним требованием к выбору тактики лечения является минимальное время до реализации клинического ответа и невысокая частота развития нежелательных явлений. В описанном нами случае проиллюстрированы все преимущества осимертиниба в качестве первой линии лечения перед ингибиторами 1–2-го поколения либо лучевой терапией.



Поступила / Received 12.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2020
Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы / References

1. Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S., Sunpaweravong P., Leong S.S., Sriuranpong V. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866–2874. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4235.
2. Zhou C., Wu Y.L., Chen G., Feng J., Liu X.-Q., Wang C. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):735–742. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
3. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Юдин Д.И., Нелюбина Л.А., Горохова Г.К., Егорова А.В. Осимертиниб в 1-й линии терапии EGFR-позитивного немелкоклеточного рака легкого. *Современная онкология*. 2019;21(3):17–20. doi: 10.26442/18151434.2019.3.190659.
4. Reutova E.V., Laktionov K.P., Iudin D.I., Neliubina L.A., Gorokhova G.K., Egorova A.V. Osimertinib for the first-line treatment of EGFR-positive non-small cell lung cancer. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2019;21(3):17–20. (In Russ.) doi: 10.26442/18151434.2019.3.190659.
5. Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629–640. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
6. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskuliyong B., Lee K.H. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113–125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137.
7. Ramalingam S.S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B.C., Gray J.E., Ohe Y. et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
8. Suda K., Mizuuchi H., Maehara Y., Mitsudomi T. Acquired resistance mechanisms to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation – diversity, ductility, and destiny. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(3–4):807–814. doi: 10.1007/s10555-012-9391-7.pub4.
9. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):169–181. doi: 10.1038/nrc2088.
10. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W. et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *NEJM*. 2004;350(21):2129–2139. doi: 10.1056/NEJMoa040938.
11. Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497–1500. doi: 10.1126/science.1099314.
12. Cheng L., Alexander R.E., MacLennan G.T., Cummings O.W., Montironi R., Lopez-Beltran A. et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol*. 2012;25(3):347–369. doi: 10.1038/modpathol.2011.215.
13. Tjulandin S., Imyanitov E., Moiseyenko V., Ponomarenko D., Gurina L., Koroleva I., Karaseva V. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(6):1117–1127. doi: 10.1185/03007995.2015.1036015.
14. Planchard D., Popat S., Kerr K., Novello S., Smit E.F., Faivre-Finn C. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(4 Suppl.):iv192–iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275.
15. Ballard P., Yates J.W., Yang Z., Kim D.W., Yang J.C., Cantarini M. et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5130–5140. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399.
16. Togashi Y., Masago K., Masuda S., Mizuno T., Fukudo M., Ikemi Y. et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;70:399–405. doi: 10.1007/s00280-012-1929-4.
17. Hoffknecht P., Tufman A., Wehler T., Pelzer T., Wiewrodt R., Schütz M. et al. Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. *J Thorac Oncol*. 2015;10(1):156–163. doi: 10.1097/JTO.0000000000000380.
18. Batra U., Lokeshwar N., Gupta S., Shirsath P. Role of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in the management of central nervous system metastases in epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer patients. *Indian J Cancer*. 2017;54(Suppl.):S37–S44. doi: 10.4103/ijc.IJC_S32_17.
19. Park S.J., Kim H.T., Lee D.H., Kim K.P., Kim S.W., Suh C., Lee J.S. Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. *Lung Cancer*. 2012;77(3):556–560. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.05.092.
20. Lee Y.J., Choi H.J., Kim S.K., Chang J., Moon J.W., Park I.K. et al. Frequent central nervous system failure after clinical benefit with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in Korean patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(5):1336–1343. doi: 10.1002/cncr.24877.
21. Peters S., Bexelius C., Munk V., Leigh N. The impact of brain metastasis on quality of life, resource utilization and survival in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:139–162. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.03.009.
22. Goss G., Tsai C.M., Shepherd F.A., Ahn M.J., Bazhenova L., Crinò L. et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann Oncol*. 2018;29(3):687–693. doi: 10.1093/annonc/mdx820.
23. Wu Y.L., Ahn M.J., Garassino M.C., Han J.Y., Katakami N., Kim H.R. et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2702–2709. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9363.
24. Yang J.C., Ahn M.J., Kim D.W., Ramalingam S.S., Sequist L.V., Su W.C. et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1288–1296. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3223.
25. Goss G., Tsai C.M., Shepherd F.A., Bazhenova L., Lee J.S., Chang G.C. et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1643–1652. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30508-3.
26. Reungwetwattana T., Nakagawa K., Cho B.C., Cobo M., Cho E.K., Bertolini A. et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with Untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(33):3290–3297. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118.
27. Lee S.J., Lee J.L., Nam D.H., Ahn Y.C., Han J.H., Sun J.M. et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol*. 2013;8(2):185–191. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182773f21.

Информация об авторах:

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: lkoskos@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: evreutova@rambler.ru

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: yudinden@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; SPIN-код: 9846-4360; e-mail: vbreder@yandex.ru

Information about the authors:

Ksenia A. Sarantseva, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No.17, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: evreutova@rambler.ru

Denis I. Yudin, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: yudinden@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Blokhin Russian Cancer Research Center; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: vbreder@yandex.ru

Пример эффективного назначения рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больного диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике

Т.А. Титова¹, ORCID: 0000-0002-5039-6360, e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Н.С. Бесова^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

Е.В. Артамонова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovaE@mail.ru

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

Резюме

Рамуцирумаб – антиангиогенный препарат, являющийся антителом к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов 2-го типа (VEGFR-2). Его применение в монотерапии и в комбинации с паклитакселем или FOLFIRI является стандартом второй линии лечения пациентов ДРЖ. Внедрение в рутинную клиническую практику режимов на основе рамуцирумаба позволило увеличить МОВ во второй линии лечения до 9,6 мес. Чем больше времени мы работаем с препаратом, тем шире становится спектр нежелательных явлений, выявленных при его применении. Побочными эффектами, наблюдающимися на фоне терапии рамуцирумабом, являются нарушение заживляемости ран, артериальная гипертензия, кровотечения и перфорации. В некоторых работах описано также развитие мукозитов и кожной токсичности на фоне лечения, проявляющейся в виде сыпи, крайне редким осложнением является поражение голосовых связок.

В статье представлен клинический случай высокой эффективности комбинации FOLFIRI и рамуцирумаба у пациента ДРЖ и опыт лечения такого нежелательного явления, как мукозит голосовых связок, развившейся на фоне терапии. Явления дисфонии регрессировали на фоне адекватной и своевременной симптоматической терапии.

Ключевые слова: рак желудка, рамуцирумаб, вторая линия лечения, FOLFIRI, отек связок гортани

Для цитирования: Титова Т.А., Бесова Н.С., Артамонова Е.В. Пример эффективного назначения рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больного диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике. *Медицинский совет*. 2020;(20):201–206. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-201-206.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of effective disease control of advanced gastric cancer following ramucirumab plus FOLFIRI in second line treatment in clinical practice

Tatyana A. Titova¹, ORCID: 0000-0002-5039-6360, e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Natalia S. Besova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-1693-0523, e-mail: besovans@mail.ru

Elena V. Artamonova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7728-9533, e-mail: artamonovaE@mail.ru

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

Abstract

Ramucirumab is a human anti-vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) monoclonal antibody that acts on vascular endothelial cells to inhibit angiogenesis. Ramucirumab in monotherapy or in combination with paclitaxel or FOLFIRI has proven to prolong overall survival in patients with pretreated metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma. In clinical practice combination with ramucirumab showed promising efficacy with median overall survival in 9.6 months and manageable toxicities. Most common specific adverse events in ramucirumab were impaired wound healing, hypertension, bleeding and perforation. In several articles describe dysphonia induced by anti-angiogenic compounds.

Herein, we report on a case a high activity ramucirumab in combination with FOLFIRI. This report aims to present a long-term survivor of recurrent gastric cancer and describe dysphonia induced by ramucirumab.

Keywords: gastric cancer, ramucirumab, second line treatment, FOLFIRI, edema on vocal folds

For citation: Titova T.A., Besova N.S., Artamonova E.V. A case of effective disease control of advanced gastric cancer following ramucirumab plus FOLFIRI in second line treatment in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):201–206. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-201-206.

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 злокачественных новообразований РЖ занимает 5-е место по заболеваемости и 3-е место по смертности [1]. Несмотря на активное внедрение скрининговых программ, расширение показаний к периоперационной и адъювантной химиотерапии 5-летняя общая выживаемость (ОВ) больных локализованным РЖ составляет 36–45%, при диссеминированном РЖ (ДРЖ) – 5% [2].

Исследования, посвященные изучению молекулярной биологии РЖ, показали, что неоангиогенез является одним из ключевых факторов прогрессирования и метастазирования болезни¹. Клетки РЖ продуцируют и секретируют различные факторы неоангиогенеза, основным из которых является сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF [3]. Высокий уровень VEGF в плазме крови наблюдается у 43% больных ДРЖ и ассоциирован с массивным опухолевым процессом, низкой чувствительностью к химиотерапии и короткой ОВ [4, 5]. Назначение рамуцирумаба, ингибитора рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2 (VEGFR2), во второй линии лечения как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом приводит к значимому увеличению МОВ [6, 7]. В настоящее время «золотым стандартом» второй линии терапии является комбинация рамуцирумаба с паклитакселом, позволяющая достигать медианы ОВ (МОВ) в 9,6 мес. [6].

В рутинной клинической практике противопоказания к рамуцирумабу наблюдаются редко, в отличие от полинейропатии, которая развивается у 43–72,7% больных после первой линии, что делает назначение паклитаксела затруднительным [8–10]. Кроме того, в первой линии терапии ДРЖ в комбинации с фторпиримидинами и производными платины все чаще применяется доцетаксел, что ставит под сомнение эффективность и целесообразность назначения паклитаксела в случае прогрессирования процесса на фоне или в течение 4 мес. после завершения первой линии лечения [11, 12].

Альтернативой паклитакселу во второй линии терапии в таких случаях является иринотекан в монорежиме (МВБП – 4,0 мес.) или в комбинации с 5-фторурацилом в режиме 48-часовой инфузии (FOLFIRI) (МВБП – 4,3 мес.) [13–15].

Результаты исследований рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка отражены в *таблице*.

В представленных работах добавление рамуцирумаба к FOLFIRI позволило увеличить МВБП до 5,9–7,6 мес., что может косвенно указывать на их синергизм [16–19].

Наиболее частыми побочными эффектами, наблюдающимися на фоне терапии рамуцирумабом, являются нарушение заживляемости ран, артериальная гипертен-

● **Таблица.** Результаты исследований рамуцирумаба в комбинации с FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка

● **Table.** Results of the studies of ramucirumab in combination with FOLFIRI in the second-line chemotherapy for disseminated gastric cancer

Исследование	Режим	Фаза	n	ЧОО, %	МВБП, мес.	МОВ, мес.
S.J. Klempner et al. [16]	FOLFIRI + R	-	29	20,7	6,0	13,4
RAMIRIS [17]	FOLFIRI + R	2	72	21	3,9	6,8
	паклитаксел + R		38	11	3,6	7,6
					p=0,89	p=0,14
M.U. Vogl [18]	FOLFIRI + R	-	18	23,1	4,4	8,3
	паклитаксел + R		38	9,4	2,9	5,9
					p=0,05	НД
Бесова Н.С. [19]	FOLFIRI/XELIRI + R		38	17,9	7,6	НД

R – рамуцирумаб, FOLFIRI – иринотекан + 5-ФУ, НД – нет данных.

зия, кровотечения и перфорации. В некоторых работах описано также развитие мукозитов и кожной тошкочности на фоне лечения, проявляющейся в виде сыпи, крайне редким осложнением является поражение голосовых связок [14].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Под наблюдением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2017 г. находится больной Д. 42 лет. В 2017 г. пациент с жалобами на боли в эпигастриальной области, изжогу, слабость, потерю веса (20 кг) обратился в поликлинику по месту жительства, где при эзофагогастродуоденоскопии верифицирована низкодифференцированная аденокарцинома тела желудка. Для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В онкологическом отделении абдоминальной хирургии торакоабдоминального отдела НИИ КО им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова 10.02.2017 пациенту выполнена гастрэктомия, спленэктомия, лимфодиссекция D2.

При гистологическом исследовании операционного материала выявлена низкодифференцированная аденокарцинома желудка, прорастающая в субсерозный слой. В краях резекции элементов опухолевого роста не обнаружено, в 19 лимфатических узлах малого сальника и в 6 лимфатических узлах большого сальника элементов опухолевого роста не выявлено.

Таким образом, у пациента в соответствии с 8-й редакцией TNM от 2017 г. была установлена IIA-стадия рака желудка, pT3N0M0. В соответствии с рекомендациями 2017 г. адъювантная химиотерапия больному назначена не была.

Через 22 мес., в январе 2019 г., у пациента зарегистрировано прогрессирование болезни, при МРТ брюшной полости в проекции левого латерального канала на

¹ Зорькин В.Т. Исследование биомолекулярных маркеров и активности неоангиогенеза при раке желудка: автореф. канд. мед. наук. Томск; 2010. 21 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/issledovanie-biomolekulyarnykh-markero-v-i-ativnosti-neoangiogeneza-pri-rake-zheludka>.

расстоянии 5,0 см от крыла подвздошной кости выявлен опухолевый конгломерат 5,5 x 3,6 x 4,2 см. Значения опухолевых маркеров РЭА, СА 19-9, СА 72-4 находились в пределах референсных значений.

Под контролем УЗИ 26.02.2019 больному выполнена коге-биопсия забрюшинного новообразования. При гистологическом исследовании биоптата подтвержден метастаз рака желудка (гистологическое исследование – фрагмент ткани с разрастаниями умеренно- и низкодифференцированной аденокарциномой желудка, HER2/neu – отрицательный, MSS, PD-L1 CPS = 0).

Решением междисциплинарного консилиума с учетом молодого возраста больного, функционального статуса по шкале ECOG = 0, отсутствия клинически значимых сопутствующих заболеваний рекомендована 1-я линия терапии по схеме FLOT.

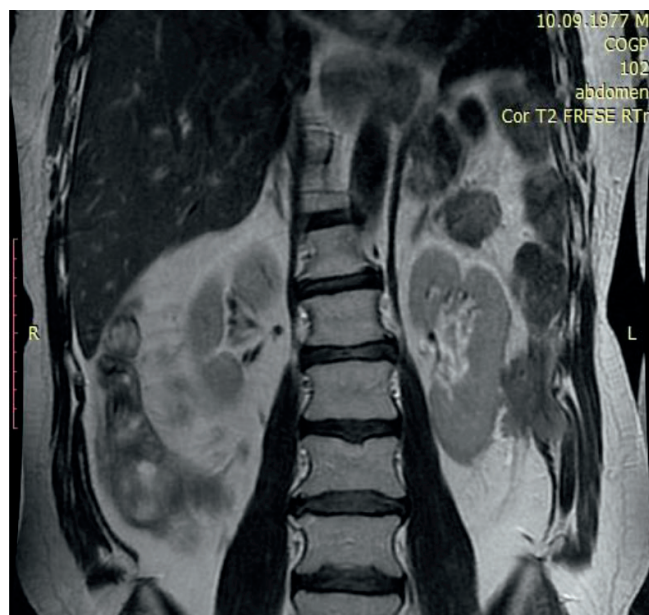
С 26.03.2019 по 22.08.2019 проведено 9 курсов химиотерапии 1-й линии в режиме FLOT (доцетаксел 50 мг/м² + оксалиплатин 85 мг/м² + лейковорин 200 мг/м² + 5-ФУ 2600 мг/м² в/в инфузия 24 ч). В результате лечения была достигнута стабилизация болезни. Лечение осложнилось ладонно-подошвенным синдромом 2–3-й ст., полинейропатией 3-й ст.

Через 4 нед. после завершения 9-го курса терапии пациенту выполнено МРТ брюшной полости.

Данные МРТ от 21.09.2019: в проекции левого латерального канала, на расстоянии около 5,0 см от крыла подвздошной кости, на брюшине определяется конгломерат суммарными размерами 9,0 x 6,3 x 7,0 см (ранее 7,0 x 2,9 x 6,3 см). По ходу брюшины слева от уровня хвоста поджелудочной железы визуализируются образования от 0,3 см до 1,7 см. Аналогичные зоны определяются паравертебрально в виде участков слабого ограничения диффузии и накопление контрастного препарата (рис. 1).

● **Рисунок 1.** МРТ брюшной полости от 21.09.2019

● **Figure 1.** Abdominal MRI scan of September 21, 2019



Таким образом, у больного выявлено прогрессирующее течение болезни через 4 нед. после окончания химиотерапии первой линии.

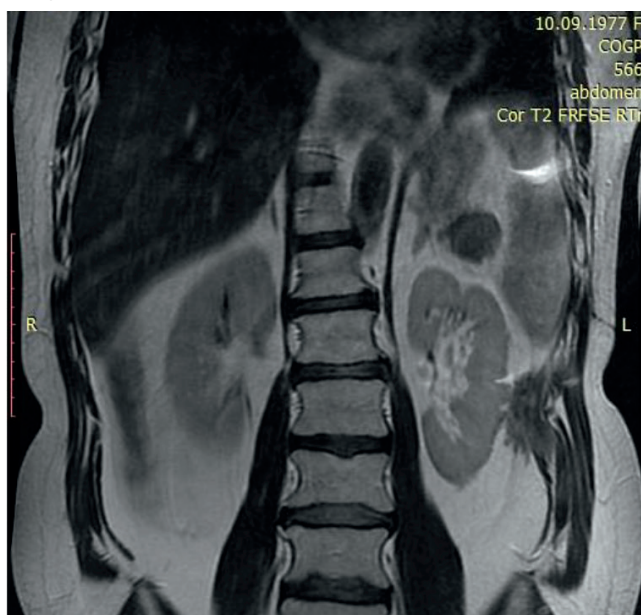
Учитывая нестойкость ремиссии, нейротоксичность 2-й степени тяжести, сохраняющуюся токсичность после 1-й линии лечения, на междисциплинарном консилиуме рекомендовано проведение химиотерапии 2-й линии по схеме FOLFIRI (ириротекан 180 мг/м² + лейковорин 400 мг + 5-ФУ 400 мг/м² в/в стр + 5-ФУ 2400 мг/м² в/в инфузия 48 ч) в комбинации с рамуцирумабом по 8 мг/кг – в 1 и 15 дни, цикл 28 дней.

С 01.10.2019 пациенту было начато лечение по схеме FOLFIRI + рамуцирумаб.

При обследовании после 2 циклов лечения на МРТ от 15.12.2020 определяемый в проекции левого латерального канала конгломерат уменьшился с 9,0 x 6,3 x 7,0 см до 8,3 x 7,9 x 5,6 см, ранее описанные по ходу брюшины слева от уровня хвоста поджелудочной железы образования уменьшились до 0,3–1,4 см (ранее до 1,7 см) (рис. 2).

● **Рисунок 2.** МРТ брюшной полости от 15.12.2019

● **Figure 2.** Abdominal MRI scan of December 15, 2019



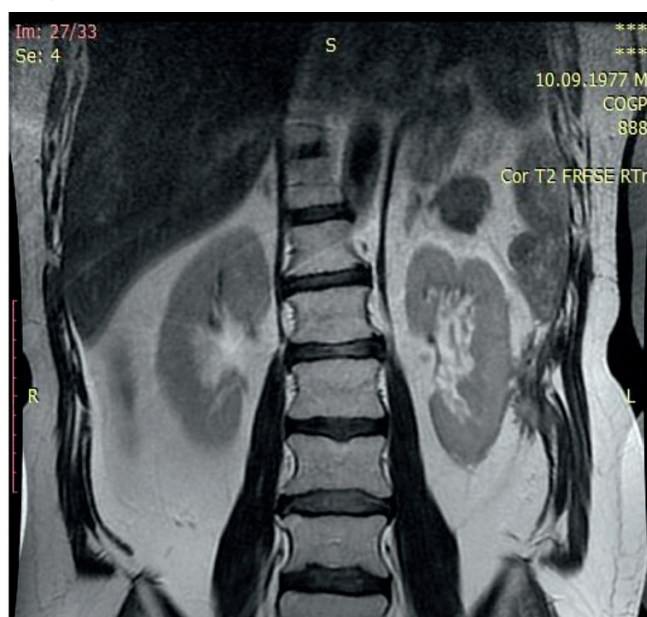
При обследовании после 5 циклов терапии достигнут частичный ответ.

МРТ от 15.05.2020: в проекции левого латерального канала определяется конгломерат суммарными размерами 5,8 x 4,8 x 3,6 см. По ходу брюшины слева от уровня хвоста поджелудочной железы определяются образования от 0,3 см до 0,7 см (рис. 3).

С 01.10.2019 по октябрь 2020 г. пациенту проведено 13 циклов терапии (12 мес.). На фоне терапии достигнут частичный ответ, нарастание которого отмечается в процессе лечения.

На 10-м цикле лекарственной терапии у пациента появилась осиплость голоса. При ларингоскопии выявлена отечность голосовых связок. Пациенту проводились щелочные ингаляции, ингаляции с дексаметазоном, на

● **Рисунок 3.** МРТ брюшной полости от 15.05.2020
 ● **Figure 3.** Abdominal MRI scan of May 15, 2020



фоне адекватной симптоматической терапии явления мукозита регрессировали.

Пациент переносит лечение с гипертензией 2-й ст., успешно контролирующейся на фоне адекватной антигипертензивной терапии, гепатотоксичностью 1–2-й ст., диареей 1-й ст. и нейтропенией 1–3-й ст. в межкурсовом интервале. Профиль токсичности был предсказуем и успешно поддается коррекции стандартной симптоматической терапии.

Таким образом, продолжительность жизни больного РЖ с момента диссеминации болезни составляет 20+ мес., выживаемость на 1-й линии 8 мес. при выживаемости на 2-й линии лечения 12+ мес. Длительность частичной ремиссии на 2-й линии достигла 4 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

РЖ у молодых больных, как правило, ассоциирован с агрессивным течением, быстрым развитием химиорезистентности и крайне неблагоприятным прогнозом. Проведение интенсивной химиотерапии этой группе пациентов позволяет достигнуть контроля над болезнью и сохранить качество жизни.

Представленный клинический случай затрагивает ряд сложных клинических вопросов, таких как применение двухкомпонентных режимов химиотерапии во второй линии лечения, повторное назначение фторпиримидинов и, конечно, назначение рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI.

В нескольких ретроспективных и проспективных исследованиях использование режима FOLFIRI во второй линии терапии у пациентов ДРЖ позволило достигнуть ОО в 10,0–29,0% случаях и МОВ в 6,2 мес. – 10,9 мес. [14–22]. Необходимо отдельно упомянуть о рандомизированном исследовании 2-й фазы (n = 59) по сравнению

ириноtekана 150 мг/м² в/в кап. 1 раз в 14 дней и mFOLFIRI (ириноtekан 150 мг/м² + лейковорин 400 мг + 5-ФУ 2000 мг/м² 24 ч) во второй линии лечения, на которое ссылаются противники комбинированного режима. В работе назначение режима FOLFIRI не привело к значимому увеличению ни МББП (2,3 мес. и 2,0 мес.), ни МОВ (5,8 мес. и 6,7 мес.). Однако дизайн исследования был разработан для сравнения ЧОО в указанных группах и при достижении ОО в 20% в группе mFOLFIRI, первичная конечная точка должна была считаться достигнутой, а режим mFOLFIRI – перспективным и требующим дальнейшего изучения. В исследовании ЧОО ответ в группе mFOLFIRI составил 20,0%, что позволяет говорить о том, что задача работы была выполнена, но объективно сравнивать МББП и МОВ в исследуемых группах преждевременно [23].

Режим FOLFIRI обладает активностью у пациентов ДРЖ, рефрактерным к режимам первой линии с использованием доцетаксела. В ретроспективном исследовании назначение FOLFIRI этой группе больных позволило достичь ЧОО в 22,8%, МББП – 3,8 мес. и МОВ в 6,2 мес. [20, 21].

В клинической практики, по данным международного ретроспективного исследования GENERATE, опубликованного в 2020 г., частота назначения двухкомпонентных режимов химиотерапии во второй линии лечения больных ДРЖ достигает 75,6%, схема FOLFIRI используется в 33,3% случаев, а реиндукция фторпиримидинов в различных комбинациях составляет 51,1%. При использовании во второй линии различных режимов монотерапии МОВ составляет 4,5 мес. (95% ДИ 3,81–5,52), назначение двухкомпонентных схем позволяет увеличить МОВ до 7,53 мес. (95% ДИ 6,41–8,74), однако статистической значимости различия не достигают [24].

В настоящий момент комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI является официальной зарегистрированной опцией терапии второй линии [25, 26]. Целесообразность ее назначения в качестве альтернативы режиму «паклитаксел + рамуцирумаб» после режимов первой линии на основе доцетаксела обоснована в рандомизированном исследовании 2-й фазы RAMIRIS. В исследование было рандомизировано 110 пациентов в соотношении 2:1, первая группа больных получала FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом, вторая – классический режим «паклитаксел + рамуцирумаб». В общей группе пациентов исследуемые режимы продемонстрировали сопоставимую эффективность, в группе FOLFIRI + рамуцирумаб МББП составила 3,9 мес. при МОВ в 6,8 мес., в группе «паклитаксел + рамуцирумаб» – 3,6 мес. и 7,6 мес. соответственно.

При анализе эффективности терапии у пациентов, получавших в первой линии лечения режимы на основе доцетаксела, ЧОО режима FOLFIRI с рамуцирумабом составила 25% против 8% для комбинации паклитаксела с рамуцирумабом, МББП в группах статистически значимо различались и достигли 4,6 мес. и 2,1 мес. (p = 0,007), однако МОВ были сопоставимы, составив 7,5 мес. и 6,6 мес. для режимов FOLFIRI + рамуцирумаб и паклитаксел + рамуцирумаб соответственно [17].

Комплаентность лечения во многом зависит от спектра нежелательных явлений, развивающихся на фоне терапии. В представленном клиническом случае продемонстрировано развитие такого редкого нежелательного явления, как повреждение голосовых связок. Ранее это явления описывалось при применении различных ингибиторов ангиогенеза, таких как бевацизумаб, афлиберцепт, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб и регорафениб [27]. Причиной такой клинической картины является регрессия капилляров слизистой оболочки верхних дыхательных путей на фоне терапии антиангиогенными препаратами [28]. Кажущаяся клиническая незначимость дисфонии может существенно ухудшать качество жизни пациента, снижая его повседневную активность и социальную адаптацию. В представленном примере явления дисфонии регрессировали на фоне адекватной и своевременной симптоматической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов ДРЖ остается сложной клинической задачей. Внедрение рамуцирумаба в монотерапию и в различных комбинациях с химиотерапией в рутинную клиническую практику позволило увеличить продолжительность жизни пациентов и сохранить ее качество. Чем больше времени мы работаем с препаратом, тем шире становится спектр нежелательных явлений, выявленных при его применении. В представленном клиническом случае продемонстрирована высокая эффективность комбинации FOLFIRI с рамуцирумабом у пациента ДРЖ и представлен опыт лечения такого редкого нежелательного явления, как мукозит голосовых связок.



Поступила / Received 16.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.11.2020

Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы / References

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Wagner A.D., Syn N.L., Moehler M., Grothe W., Yong W.P., Tai B.C. et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub4.
- Kitadai Y. Cancer-Stromal Cell Interaction and Tumor Angiogenesis in Gastric Cancer. *Cancer Microenviron.* 2010;3(1):109–116. doi: 10.1007/s12307-009-0032-9.
- Park D.J., Seo A.N., Yoon C., Ku G.Y., Coit D.G., Strong V.E. et al. Serum VEGF-A and Tumor Vessel VEGFR-2 Levels Predict Survival in Caucasian but Not Asian Patients Undergoing Resection for Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3 Suppl.):S1508–S1515. doi: 10.1245/s10434-015-4790-y.
- Maeda K., Chung Y.S., Ogawa Y., Takatsuka S., Kang S.M., Ogawa M. et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer.* 1996;77(5):858–863. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960301)77:5<858::AID-CNCR8>3.0.CO;2-A.
- Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucicromab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224–1235. doi: 10.1016/S1473-0484(14)70420-6.
- Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucicromab 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.
- 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. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1435–1442. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378.
- Ajani J.A., Fodor M.B., Tjulandini S.A., Moiseyenko V.M., Chao Y., Cabral Filho S. et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5660–5667. doi: 10.1200/JCO.2005.17376.
- Lorenzen S., Pauligk C., Homann N., Schmalenberg H., Jäger E., Al-Batran S.E. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(3):519–526. doi: 10.1038/bjc.2012.588.
- Van Cutsem E., Boni C., Tabernero J., Massuti B., Middleton G., Dane F. et al. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol.* 2015;26(1):149–156. doi: 10.1093/annonc/mdl496.
- 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.
- 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 (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
- Sym S.J., Ryu M.H., Lee J.L., Chang H.M., Kim T.W., Lee S.S. et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol.* 2008;31(2):151–156. doi: 10.1097/JCO.0b013e31815878a2.
- Thuss-Patience P.C., Kretschmar 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.
- Klemperer S.J., Maron S.B., Chase L., Lomnicki S., Wainberg Z.A., Catenacci D.V.T. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucicromab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Oncologist.* 2019;24(4):475–482. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0602.
- Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekkurt E., Etrich T.J., Lordick F. et al. FOLFIRI plus ramucicromab versus paclitaxel plus ramucicromab for patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction as second-line therapy: the RAMIRIS Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(15S):4023. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4132.
- Vogl U.M., Vormittag L., Winkler T., Kafka A., Weiser-Jasch O., Heinrich B. et al. Ramucicromab plus paclitaxel or FOLFIRI in platinum-refractory advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma – experience at two centres. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11(2):366–375. doi: 10.21037/jgo.2020.03.10.
- Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В., Юкальчук Д.Ю. и др. Переносимость рамуцирумаба во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка в рутинной клинической практике России. *Медицинский совет.* 2019;(19):104–113.
- Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Yukalchuk D.Yu. et al. Tolerance of ramucicromab in the second-line therapy of patients with disseminated gastric cancer in the routine clinical practice of Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):104–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-104-113.
- Maugeri-Saccà M., Pizzuti L., Sergi D., Barba M., Belli F., Fattoruso S. et al. FOLFIRI as a second-line therapy in patients with docetaxel-pretreated gastric cancer: a historical cohort. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32(1):67. doi: 10.1186/1756-9966-32-67.
- Kim S.G., Oh S.Y., Kwon H.C., Lee S., Kim J.H., Kim S.H., Kim H.J. A phase II study of irinotecan with bi-weekly, low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFIRI) as salvage therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(10):744–749. doi: 10.1093/jcco/hym103.
- Assersohn L., Brown G., Cunningham D., Ward C., Oates J., Waters J.S. et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15(1):64–69. doi: 10.1093/annonc/mdh007.

23. Sym S.J., Hong J., Park J., Cho E.K., Lee J.H., Park Y.H. et al. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(2):481–488. doi: 10.1007/s00280-012-2027-3.
24. Gómez-Ulloa D., Amonkar M., Kothari S., Cheung W.Y., Chau I., Zalberg J.R. et al. Real-world treatment patterns, healthcare resource use and clinical outcomes of patients receiving second line therapy for advanced or metastatic gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):133. doi: 10.1186/s12876-020-01232-z.
25. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н., Трякин А.А., Гамаюнов С.В., Козлов Н.А. и др. Рак желудка: клинические рекомендации. 2020 г. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_zheludka.pdf.
Besova N.S., Kalinin A.E., Nered S.N., Tryakin A.A., Gamayunov S.V., Kozlov N.A. et al. *Stomach cancer: Clinical recommendations.* 2020. (In Russ.) Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/Rak_zheludka.pdf.
26. Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., Chao J., Covero C., Das P. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Gastric Cancer.* 2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
27. Saavedra E., Hollebecque A., Soria J.C., Hartl D.M. Dysphonia induced by anti-angiogenic compounds. *Invest New Drugs.* 2014;32(4):774–782. doi: 10.1007/s10637-013-0049-2.
28. Kamba T., McDonald D.M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007;96(12):1788–1795. doi: 10.1038/sj.bjc.6603813.

Информация об авторах:

Титова Татьяна Александровна, врач онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: besovans@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: artamonovaE@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Titova, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin Russian Cancer Research Centre; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: tatiana.titovadoc@gmail.com

Natalia S. Besova, Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin Russian Cancer Research Centre; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; e-mail: besovans@mail.ru

Elena V. Artamonova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin Russian Cancer Research Centre; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Chair for Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: artamonovaE@mail.ru

Комбинация химиолучевой терапии с иммунотерапией в лечении пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии

Н.В. Мариниченко^{1✉}, e-mail: n.marinichenko@mail.ru, К.К. Лактионов^{1,2}, А.В. Назаренко³, Е.В. Реутова¹, М.С. Ардзинба¹, В.Л. Уткина¹, Т.Н. Борисова¹, А.А. Федорова¹, М.С. Ардзинба⁴

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 научный 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

В течение более чем 10 лет не наблюдалось существенных улучшений в результатах лечения пациентов с неоперабельным местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого. В настоящий момент стандартом лечения данной категории пациентов является одновременная химиолучевая терапия. При этом 5-летняя общая выживаемость варьирует в диапазоне 15–25%. Этот показатель способствует модернизации существующих подходов, а также поиску новых путей в лечении пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого.

Одним из перспективных направлений является комбинация химиолучевой терапии с иммунотерапией. Так, применение препарата «Имфинзи» (дурвалумаб, AstraZeneca) в качестве консолидирующей терапии в рамках клинического исследования III фазы PACIFIC продемонстрировало снижение риска смерти примерно на треть в сравнении со стандартным подходом.

Мы приводим клиническое наблюдение пациента с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, получившего лечение в рамках одновременной химиолучевой терапии с последующей иммунотерапией дурвалумабом, продолжающейся до настоящего момента. Результатом проводимой терапии является зафиксированный по данным ПЭТ-КТ полный ответ на проведенное специфическое лечение.

Таким образом, применение дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии после одновременной химиолучевой терапии у пациентов с неоперабельной III стадией немелкоклеточного рака легкого представляет собой многообещающую стратегию улучшения результатов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, местнораспространенный рак легкого, химиолучевая терапия, иммунотерапия, дурвалумаб, ингибиторы контрольных точек, анти-PD-L1, PACIFIC

Для цитирования: Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Уткина В.Л., Борисова Т.Н., Федорова А.А., Ардзинба М.С. Комбинация химиолучевой терапии с иммунотерапией в лечении пациентов с неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии. *Медицинский совет.* 2020;(20):209–214. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-209-214.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination of chemoradiation therapy with immunotherapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer

Nataliya V. Marinichenko^{1✉}, e-mail: n.marinichenko@mail.ru, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Aleksey V. Nazarenko³, Elena V. Reutova¹, Merab S. Ardzinba¹, Veronika L. Utkina¹, Tatiana N. Borisova¹, Anna A. Fedorova¹, Milada S. Ardzinba⁴

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

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

For more than 10 years, there have been no significant improvements in treatment outcomes for patients with inoperable locally advanced non-small cell lung cancer. At the moment, the standard of treatment for this category of patients is concurrent chemoradiation therapy. At the same time, the 5-year overall survival rate varies in the range of 15–25%. This indicator contributes to the modernization of existing approaches, as well as the search for new ways in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer.

One of the promising areas is the combination of chemoradiation therapy with immunotherapy. Thus, the use of Imfinzi (durvalumab, AstraZeneca) as a consolidation therapy in the Phase III clinical trial PACIFIC demonstrated a reduction in the risk of death by about one third in comparison with the standard approach.

We present a clinical case study of a patient with locally advanced non-small cell lung cancer who received treatment in the framework of concurrent chemoradiation therapy followed by immunotherapy with durvalumab, continuing until now. The result of the therapy is the complete response to the specific treatment, recorded according to PET-CT.

Thus, the use of immunotherapy as consolidation therapy represents a promising strategy for improving outcomes after concurrent chemoradiation therapy in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer

Keywords: non-small cell lung cancer, locally advanced lung cancer, chemoradiotherapy, immunotherapy, durvalumab, checkpoint inhibitors, anti-PD-L1, PACIFIC

For citation: Marinichenko N.V., Laktionov K.K., Nazarenko A.V., Reutova E.V., Ardzinba M.S., Utkina V.L., Borisova T.N., Fedorova A.A., Ardzinba M.S. Combination of chemoradiation therapy with immunotherapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):209–214. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-209-214.

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

ВВЕДЕНИЕ

Приблизительно у трети пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на момент обращения в медицинское учреждение диагностируют неоперабельную III стадию заболевания. Стандартным подходом в лечении данной категории пациентов остается дуалетная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов платины в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) [1–3]. Несмотря на радикальный метод лечения, у большинства пациентов наблюдается прогрессирование заболевания: у 40% из них – локорегионарное, а приблизительно у 50% и более – отдаленное метастазирование. При этом медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет 8–12 мес., а 5-летняя общая выживаемость остается на уровне 15–25% [1, 4, 5]. Долгое время эти показатели оставались неизменными, что, в свою очередь, способствовало поиску новых направлений в лечении больных с местнораспространенной формой НМРЛ.

Учитывая высокий риск метастазирования и непродолжительную ВБП после химиолучевой терапии (ХЛТ), одна из стратегий, направленных на улучшение результатов, – консолидирующая терапия. С 2010 г. наблюдаются значительные успехи в понимании молекулярных механизмов, связанных с иммунологией опухоли, в частности роли иммунных контрольных точек в подавлении противоопухолевого иммунного ответа. Ускользание от иммунной системы опухолевыми клетками происходит с помощью множества механизмов, включая сверхэкспрессию определенных лигандов, таких как PD-L1 [6, 7]. Открытие этих механизмов привело к разработке новых агентов – ингибиторов иммунных контрольных точек. Ингибиторы PD-L1 блокируют взаимодействия между PD-L1 на опухолевых клетках и PD-1 на иммунных клетках, тем самым позволяя иммунной системе атаковать опухолевые клетки [8, 9].

Так, дурвалумаб представляет собой человеческое селективное высокоаффинное моноклональное антитело IgG1, которое блокирует связывание лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) с белком программируемой смерти 1 (PD-1) и CD80, что дает возможность Т-клеткам уничтожать опухолевые клетки [2, 9, 10]. Существующие доклинические данные позволяют предположить, что химиотерапия и лучевая терапия могут повышать экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках, что является прогностическим фактором ответа на дурвалумаб [11–13].

Ниже приводится клинический случай пациента с местнораспространенной формой НМРЛ, получившего одновременную ХЛТ на основе препаратов платины, с последующей консолидирующей терапией дурвалумабом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Д., 68 лет, обратился в поликлинику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в марте 2018 г.

Из анамнеза известно, что пациент в феврале 2018 г. с жалобами на малопродуктивный кашель, одышку при физической нагрузке обратился в поликлинику по месту жительства, где при дообследовании диагностировано злокачественное новообразование правого легкого. Для уточнения распространенности процесса и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ.

Выполнена бронхоскопия. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак легкого. PD-L1-статус не исследовался. Пациент – курильщик, стаж курения 45 лет, индекс пачка/лет 45. На момент обследования не курил 3 года.

Результаты ПЭТ-КТ от 26.02.2018 г.: в области корня правого легкого определяется гетерогенный конгломерат первичного опухолевого образования и вторично измененных бронхолегочных лимфатических узлов справа, приблизительными размерами 29 x 45 мм с гиперфиксацией РФП (SUV max 14,53), частично ателектазирующее передние сегменты правого легкого. Визуализируются увеличенные (нижний паратрахеальный справа, субкаринальные) лимфатические узлы до 11 мм с гиперфиксацией РФП (SUV max 14,53).

По данным КТ органов грудной клетки от 23.03.2018 г.: в корне правого легкого вокруг верхнедолевого бронха определяется опухолевый узел 3,4 x 4,5 см, сливающийся с ателектазированной частью правого легкого. Опухоль обтурирует просвет правого верхнедолевого бронха, распространяется на правый главный бронх вдоль задней стенки и выступает в просвет промежуточного бронха. В средостении определяются увеличенные нижние правые паратрахеальные лимфатические узлы до 1,8 x 1,0 см, бифуркационные – до 1,7 x 1,5 см. Подмышечные, надключичные и подключичные лимфоузлы не увеличены. Выпота в плевральных полостях нет.

Отдаленные метастазы в ходе обследования не выявлены.

На основании полученных данных пациенту был выставлен диагноз: «центральный рак правого легкого, 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. Сопутствующие заболевания: ИБС: атеросклероз аорты. Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 3. Хронический бронхит. ECOG 0.

Тактика лечения пациента была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. С учетом результатов данных обследования, общего состояния пациенту было предложено проведение хирургического лечения в объеме пневмонэктомии справа. Однако пациент от предложенного хирургического вмешательства отказался, в связи с чем было принято решение о проведении ХЛТ по радикальной программе. С 27.04.18 г. по 22.05.2018 г. проведено 2 курса ПХТ в рамках одновременной ХЛТ по схеме: Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин AUC5. Лечение перенес удовлетворительно, нежелательных явлений не отмечено.

С 28.05.2018 г. по 27.06.2018 г. пациенту проведен курс дистанционной конформной ЛТ на линейном ускорителе Varian Clinac 2300 iX с применением трехмерного планирования объема облучения (3D CRT), многолепесткового коллиматора Milenium 120 и динамических клиновидных фильтров фотонами с энергией 6–18 МэВ. Первая точность укладки контролировалась с использованием технологии КТ в коническом пучке (Conebeam CT) и рентгеновских снимков в ортогональных проекциях на ускорителе Clinac 2300 iX. Область облучения: на узел в корне правого легкого РОД 2,7 Гр СОД 59,4 Гр, одновременно на пораженные лимфатические узлы РОД 2,2 Гр, СОД 48,4 Гр. Облучение проводилось ежедневно, 5 раз в неделю. Лучевые реакции не выражены.

29.06.2018 г. проведен 3-й курс ПХТ по прежней схеме: Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин AUC5. Лечение без непосредственных осложнений.

Через 1,5 мес. после завершения ХЛТ было проведено контрольное обследование – КТ органов грудной клетки. По данным КТ органов грудной клетки от 08.08.2018 г. отмечается сокращение опухолевого узла в корне правого легкого вокруг верхнедолевого бронха до 2,1 x 2,2 см. Стал частично прослеживаться просвет верхнедолевого бронха, частично восстановилась воздушность верхней доли. Перестал определяться эндо-

бронхиальный компонент в просвете правого главного бронха. В средостении увеличенные лимфатические узлы сократились: паратрахеальные до 1,1 x 0,8 см, бифуркационные до 1,2 см в диаметре (рис. 1).

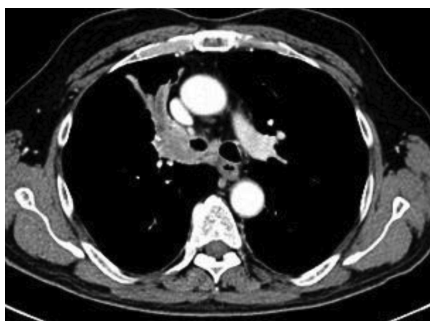
Таким образом, после проведения одновременной ХЛТ был достигнут частичный ответ (-43,3%).

Пациент находился на динамическом наблюдении. С момента завершения ХЛТ жалоб активно не предъявлял.

В сентябре 2018 г. пациенту предложено участие в персонализированной программе использования незарегистрированного лечебного препарата дурвалумаб (MEDI 4736) для терапии больных с местнораспространенным нерезектабельным НМРЛ после окончания ХЛТ при отсутствии признаков прогрессирования заболевания. Пациент дал согласие на продолжение лечения в рамках программы. С 17.10.2018 г. начато проведение иммунотерапии – введение дурвалумаба в дозировке 10 мг/кг внутривенно капельно, каждые 2 нед.

После 3 циклов иммунотерапии проведено контрольное обследование. По данным КТ органов грудной клетки от 07.12.2018 г. появилась инфильтрация легочной ткани в прикорневых отделах правого легкого, на фоне которой прослеживаются просветы мелких бронхов. Размер узла в корне правого легкого сократился до 1,6 x 1,7 см. Лимфатические узлы средостения – без динамики (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография
● **Figure 1.** CT scan



26.02.2018 г. КТ. При обращении в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, до начала терапии. Определяется опухолевый узел в корне правого легкого с распространением в главный правый бронх



08.08.2018 г. КТ. После проведения ХЛТ. Отмечается уменьшение размеров опухолевого узла в корне правого легкого

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография
● **Figure 2.** CT scan



08.08.2018 г. КТ. После проведения ХЛТ. Отмечается уменьшение размеров опухолевого узла в корне правого легкого после ХЛТ



07.12.2018 г. КТ. Уплотнение в корне правого легкого, постлучевые изменения

Таким образом, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения в размерах опухолевого узла (-51,6%), при этом отмечены постлучевые изменения, не требующие медикаментозной коррекции (пульмонт 1 ст.).

Контрольные обследования пациента в рамках данной программы лечения проводились через каждые 3–4 курса дурвалумаба. В течение длительного периода у пациента сохранялась КТ-картина без динамики (рис. 3), ECOG 0, жалоб активно не предъявлял.

С учетом отсутствия изменений со стороны опухоли, для оценки распространенности процесса принято решение о проведении ПЭТ-КТ. Согласно результатам проведенного исследования в очагах уплотнения в правом легком гиперфиксации РФП не отмечено (рис. 4).

Таким образом, с 17.10.18 г. по настоящий момент проведено 53 введения дурвалумаба. Нежелательных явлений, требующих коррекции или прекращения терапии, не отмечено, лечение переносит удовлетворительно. Общая выживаемость (ОВ) составляет 30 мес. В июне 2020 г. зафиксирован полный метаболический ответ на проводимое лечение, сохраняющийся до настоящего момента. Иммунотерапия будет продолжена до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

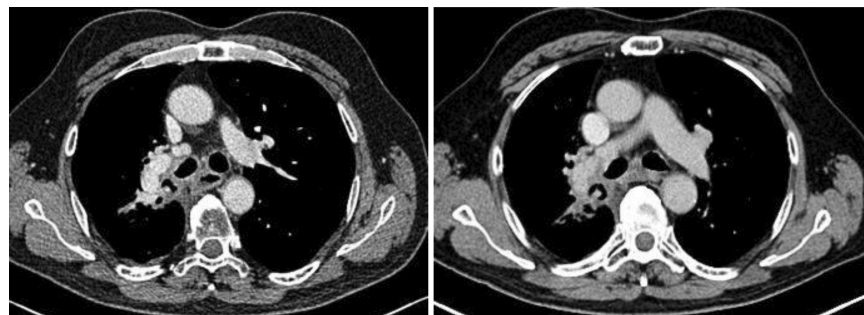
ОБСУЖДЕНИЕ

Прогноз для пациентов с местнораспространенным НМРЛ остается неудовлетворительным, что стимулирует поиск новых стратегий в лечении. Ингибиторы иммунных контрольных точек открыли новую эру в лечении НМРЛ.

В 2017 г. тактика ведения НМРЛ III стадии изменилась после публикации результатов исследования PACIFIC. В этом исследовании III фазы проводилось сравнение дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии с плацебо у пациентов с III стадией НМРЛ в отсутствие прогрессирования заболевания после, по крайней мере, 2 циклов ХЛТ на основе препаратов платины. Пациенты рандомизировались в соотношении 2:1 в группу дурвалумаба (в дозе 10 мг/кг внутривенно) или плацебо, получали лечение 1 раз в 2 нед. на протяжении 12 мес. Исследуемый препарат вводился в интервале 1–42 дней после проведения ХЛТ. Основными конечными точками были ВБП и ОВ. Вторичные конечные точки включали 12-месячную и 18-месячную ВБП, частоту объективных ответов, длительность ответов, время до смерти или появления отдаленных метастазов, а также безопасность.

Рисунок 3. Компьютерная томография

Figure 3. CT scan

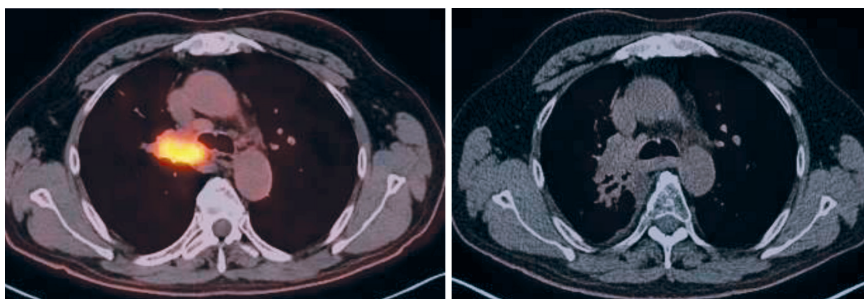


27.05.2020 г. КТ. Уплотнение в корне правого легкого и постлучевые изменения без динамики

15.06.2020 г. КТ. Уплотнение в корне правого легкого и постлучевые изменения без динамики

Рисунок 4. ПЭТ-КТ

Figure 4. PET-CT



26.02.2018 г. ПЭТ/КТ. В сопоставимых с опухолью областях визуализируется участок с повышенным уровнем накопления 18-ФДГ

15.06.2020 г. ПЭТ/КТ. Очаги уплотнения в правом легком без гиперфиксации РФП

Из 713 рандомизированных пациентов 709 получили консолидирующую терапию (473 – дурвалумаб, 236 – плацебо). Согласно обновленным данным медиана ВБП после рандомизации составила 17,2 мес. (95% ДИ 13,1–23,9) в группе дурвалумаба по сравнению с 5,6 мес. (95% ДИ 4,6–7,7) в группе плацебо (отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти с учетом стратификации составило 0,51; 95% ДИ 0,41–0,63); ОВ для группы дурвалумаба – 47,5 мес., для группы плацебо – 29,1 мес. 12-месячная ОВ составила 83,1% (95% ДИ от 79,4 до 86,2) в группе дурвалумаба по сравнению с 74,6% (95% ДИ от 68,5 до 79,7) в группе плацебо, 24-месячная ОВ выживаемость составила 66,3% (95% ДИ от 61,8 до 70,4) в группе дурвалумаба по сравнению с 55,3% (95% ДИ от 48,6 до 61,4) в группе плацебо, 36-месячная ОВ составила 57% (95% ДИ от 52,3 до 61,4) в группе дурвалумаба по сравнению с 43,5% (95% ДИ от 37,0 до 49,9).

Частота ответа была выше в группе дурвалумаба, чем в группе плацебо (30,0% и 17,8%; $P < 0,001$); также была выше и медиана длительности ответа (ответ, сохранявшийся через 18 мес., отмечался у 73,5% и 52,2% пациентов соответственно). Медиана времени до смерти или появления отдаленных метастазов также была больше в группе дурвалумаба, чем в группе плацебо (28,3 мес. и 16,2 мес. соответственно; $P < 0,001$) [14, 15].

Данные клинического исследования, как и приведенное клиническое наблюдение, демонстрируют возможность повышения эффективности лечения пациентов с неоперабельной III стадией рака легкого путем использования одновременной ХЛТ с консолидирующей иммунотерапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия является одним из новаторских системных методов лечения НМРЛ на сегодняшний день. Обнадеживающие результаты клинического исследования дурвалумаба в качестве консолидирующей терапии после стандартной ХЛТ позволяют сделать выводы об эффективности комбинации ХЛТ и иммунотерапии.

Так, обновленные результаты для вторичных конечных точек, включая время до смерти или появления отдаленных метастазов, частоту новых поражений и частоту объективного ответа, продолжают свидетельствовать о значительной противоопухолевой активности при терапии дурвалумабом после ХЛТ и его благоприятным влиянием на предотвращение распространения метастазов, что может объяснить наблюдаемое улучшение ОВ.

Вышеуказанные данные и результаты собственных клинических наблюдений позволяют предположить, что использование дурвалумаба является эффективной стратегией лечения пациентов с неоперабельной III стадией НМРЛ, значительно улучшая их прогноз.



Поступила / Received 12.10.2020

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2020

Принята в печать / Accepted 03.11.2020

Список литературы / References

1. Aupérin A., Le Pêchoux 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.
2. 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.
3. Yoon S.M., Shaikh T., Hallman M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol.* 2017;8(1):1–20. doi: 10.5306/wjco.v8.i1.1.
4. Cheema P.K., Rothenstein J., Melosky B., Brade A., Hirsh V. Perspectives on treatment advances for stage III locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2019;26(1):37–42. doi:10.3747/co.25.4096.
5. Ahn J.S., Ahn Y.C., Kim J.H., Lee C.G., Cho E.K., Lee K.C. et al. Multinational Randomized Phase III Trial With or Without Consolidation Chemotherapy Using Docetaxel and Cisplatin After Concurrent Chemoradiation in Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: KCSG-LU05-04. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2660–2666. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0130.
6. Tang C., Wang X., Soh H., Seyedin S., Cortez M.A., Krishnan S. et al. Combining radiation and immunotherapy: a new systemic therapy for solid tumors? *Cancer Immunol Res.* 2014;2(9):831–838. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0069.
7. Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974–1982. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
8. Granier C., De Guillebon E., Blanc C., Roussel H., Badoual C., Colin E. et al. Mechanisms of action and rationale for the use of checkpoint inhibitors in cancer. *ESMO open.* 2017;2(2):e000213. doi: 10.1136/esmo-open-2017-000213.
9. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
10. Stewart R., Morrow M., Hammond S.A., Mulgrew K., Marcus D., Poon E. et al. Identification and Characterization of MEDI4736, an Antagonistic Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(9):1052–1062. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0191.
11. Deng L., Liang H., Burnette B., Beckett M., Darga T., Weichselbaum R.R., Fu Y.X. Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice. *J Clin Invest.* 2014;124(2):687–695. doi: 10.1172/JCI67313.
12. Zhang P., Su D.M., Liang M., Fu J. Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis. *Mol Immunol.* 2008;45(5):1470–1476. doi: 10.1016/j.molimm.2007.08.013.
13. Dovedi S.J., Adlard A.L., Lipowska-Bhalla G., McKenna C., Jones S., Cheadle E.J. et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade. *Cancer Res.* 2014;74(19):5458–5468. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1258.
14. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R. et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
15. Gray J.E., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R. et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC: Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):288–293. doi:10.1016/j.jtho.2019.10.002.

Информация об авторах:

Мариниченко Наталия Валентиновна, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 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, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 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, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтическое), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: ereutova@rambler.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Уткина Вероника Львовна, врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-5130-140X; e-mail: utkina_veronika@mail.ru

Борисова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Федорова Анна Андреевна, врач-онколог радиологического отделения Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Ардзинба Милада Сергеевна, студент 4-го курса лечебного факультета, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (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, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Resident of the Department of Oncology of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (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 of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) №17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 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, The Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; ORCID: 0000-0003-3738-1129; e-mail: llexoff@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-2154-3376; e-mail: evreutova@rambler.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment No. 17 (Chemotherapeutic), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8967-7987; e-mail: merabii@mail.ru

Veronika L. Utkina, Radiologist of the Department of Radiological Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-5130-140X; e-mail: utkina_veronika@mail.ru

Tatiana N. Borisova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Radiological Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5570-684X; e-mail: tborisova111@gmail.com

Anna A. Fedorova, Oncologist, Department of Radiological Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0589-4299; e-mail: x-ray.lady@yandex.ru

Milada S. Ardzinba, fourth year Student of the Medical Faculty, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8371-3617; e-mail: ardzinba.milada@mail.ru