

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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | №4s

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОНКОЛОГИЯ

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

Приложение к журналу «Медицинский совет» №4
Supplement to the Journal Medical Council No. 4



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко,
Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105005, Россия, г. Москва,
набережная Академика Туполева, дом 15, корп. 2
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. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»

Адрес: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 30 апреля 2021 г.

Тираж 7 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного
аудита АВС

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, 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 редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2021
№2	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2021
№3	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2021
№4	Терапия <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2021
№5	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2021
№6	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2021
№7	Эндокринология <i>Гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	30.04.2021
№8	Дерматология/косметология <i>Гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна</i>	31.05.2021
№9	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2021
№10	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2021
№11	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2021
№12	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2021
№13	Акушерство и гинекология <i>Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2021
№14	Кардиология <i>Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2021
№15	Гастроэнтерология <i>Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2021
№16	Пульмонология <i>Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.10.2021
№17	Педиатрия <i>Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2021
№18	Оториноларингология <i>Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	30.11.2021
№19	Неврология/ревматология <i>Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.11.2021
№20	Онкология <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i> при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2021
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2021



Главный редактор журнала:

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 им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

Гарашченко 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*)

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

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

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 РАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

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

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

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

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

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

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишера 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*)

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

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

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

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования им. академика В.И. Кулакова (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 Kolasek; 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*)

Фасахов 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*)

Шляhto 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:

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

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenas, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vazel, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

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

O.V. Zhukova, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

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

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhivskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltitshev 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. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. 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.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. 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. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

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

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. 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. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD Sci. (Med.), Assistant-Prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) (*Surgery*)

Sanja Kolaček (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

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

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

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

Содержание

Иммунотерапия в онкологии

И.А. Джанян, М.В. Натрусова, В.В. Бредер

Первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. 8

Таргетная терапия опухолей

К.К. Лактионов, С.Ю. Крутелева, Е.В. Реутова

Современные подходы к терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. 16

А.Ю. Горяинова, А.И. Стукань, Е.В. Лымарь, С.В. Шаров, Р.А. Мурашко, Д.В. Андреев

Анализ клинической эффективности ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 абемациклиба на примере лечения пациента с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы 25

Онкоурология

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук, В.П. Алешин

Применение новой комбинации «авелумаб + акситиниб» у больных метастатическим раком почки в первой линии лекарственного лечения. 34

А.А. Грицкевич, И.Г. Русаков, Т.П. Байтман, С.В. Мишугин

Новые подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы: ингибиторы PARP 44

Оригинальные исследования

М.Ю. Федянин, Х.Х.-М. Эльснукеева, И.А. Демидова, Д.Л. Строяковский, Ю.А. Шелыгин, А.С. Цуканов, М.В. Панина, В.П. Шубин, Ф.В. Моисеенко, Е.Ю. Карпенко, Л.В. Болотина, А.В. Кудрявцева, М.Л. Филипенко, И.П. Оскорбин, Л.Ю. Владимировна, Н.Н. Тимошкина, О.И. Кит, А.М. Строганова, С.Л. Дранко, А.И. Сендерович, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования 52

Н.С. Бесова, Т.А. Титова, А.А. Трякин, Е.В. Артамонова, Е.С. Обаревич, Д.Л. Строяковский, А.Е. Калинин, И.С. Стилиди

Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после доцетаксела в первой линии в рутинной клинической практике. 64

В.В. Петкау, А.А. Каримова, С.А. Ефремов, Е.А. Груздева

Влияние доступности противоопухолевого лекарственного лечения на целевые показатели работы онкологической службы 80

О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, Т.В. Давыдова

Эноксапарин натрия – препарат выбора для лечения тромбозов в онкологии 87

А.Ю. Волков, С.Н. Неред, Н.А. Козлов, И.С. Стилиди, П.П. Архири, Е.Ю. Антонова, С.А. Привезенцев

Прогностические группы при забрюшинных высокодифференцированных и дедифференцированных липосарcomaх . . . 94

Клиническое наблюдение

Е.И. Коваленко, Е.И. Артамонова

Алпелисиб как новая возможность лечения пациентов с мутацией PIK3CA. Эффективность и переносимость терапии на примере клинического случая 103

К.К. Лактионов, К.А. Саранцева, Д.И. Юдин, М.Ф. Белоярцева, Г.С. Юнаев

Клинический случай лечения пациента с острой надпочечниковой недостаточностью после комбинированной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб). Перспективы возвращения к иммунотерапии после тяжелых осложнений 108

Р.Р. Фаисханова, Д.Д. Сакаева

Синдром Линча как проявление наследственного рака яичников: клинический случай лечения пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников 114

Content

Immunotherapy in oncology

- I.A. Dzhanyan, M.V. Natrusova, V.V. Breder
 Preliminary results of retrospective analysis Atezolizumab and Bevacizumab in first-line therapy of advanced HCC. 8

Target therapy of tumors

- K.K. Laktionov, S.Yu. Kruteleva, E.V. Reutova
 Current approaches to therapy of ALK-positive non-small cell lung cancer. 16
- A.Y. Goryainova, A.I. Stukan, E.V. Lymar, S.V. Sharov, R.A. Murashko, D.V. Andreev
 Analysis of the clinical efficacy of the cyclin-dependent kinase inhibitor 4/6 Abemaciclib on the clinical case of a male with hormonereceptor-positive breast cancer 25

Oncouology

- B.Ya. Alekseev, I.M. Shevchuk, V.P. Aleshin
 The use of a new combination of avelumab + axitinib in patients with metastatic kidney cancer in the first line of treatment 34
- A.A. Gritskovich, I.G. Rusakov, T.P. Baitman, S.V. Mishugin
 The new approaches to the treatment of castration-resistant prostate cancer: PARP inhibitors 44

Original research

- M.Yu. Fedyanin, Kh.Kh.-M. Ehlsnukaeva, I.A. Demidova, D.L. Stroyakovskiy, Yu.A. Shelygin, A.S. Tsukanov, M.V. Panina, V.P. Shubin, F.V. Moiseenko, E.Yu. Karpenko, L.V. Bolotina, A.V. Kudryavtseva, M.L. Filipenko, I.P. Oskorbin, L.Yu. Vladimirova, N.N. Timoshkina, O.I. Kit, A.M. Stroganova, S.L. Dranko, A.I. Senderovich, A.A. Tryakin, S.A. Tjulandin
 Incidence and prognostic factors in patents (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia 52
- N.S. Besova, T.A. Titova, A.A. Tryakin, E.V. Artamonova, E.S. Obarevich, D.L. Stroyakovskiy, O.E. Kalinin, I.S. Stilidi
 Ramucirumab with paclitaxel or FOLFIRI as second-line treatment in docetaxel-pre-treated patients with metastatic gastric cancer in real-world setting. 64
- V.V. Petkau, A.A. Karimova, S.A. Efremov, E.A. Gruzdeva
 The influence of accessibility of anticancer drug therapy on the target indicators of the oncological service. 80
- O.V. Somonova, A.L. Elizarova, T.V. Davydova
 Enoxaparin sodium as a drug of choice for the treatment of thrombosis in oncology. 87
- A.Yu. Volkov, S.N. Nered, N.A. Kozlov, I.S. Stilidi, P.P. Arkhiri, E.Yu. Antonova, S.A. Privezentsev
 Prognostic groups in retroperitoneal well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas 94

Clinical case

- E.I. Kovalenko, E.V. Artamonova
 Alpelisib as a new treatment option for patients with the PIK3CA mutation. The effectiveness and tolerability of therapy on the example of a clinical case 103
- K.K. Laktionov, K.A. Sarantseva, D.I. Yudin, M.F. Beloyartseva, G.S. Yunaev
 A clinical case of treatment of a patient with acute adrenal insufficiency after combined immunotherapy (nivolumab + ipilimumab). Prospects for a repeated return to immunotherapy after severe complications of immunotherapy. 108
- R.R. Faishanova, D.D. Sakaeva
 Lynch syndrome as a manifestation of hereditary ovarian cancer: a case report of treatment of a patient with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer 114

Первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком

И.А. Джанян¹✉, ORCID: 0000-0002-6323-511X, i-dzhanyan@mail.ru

М.В. Натрусова², ORCID: 0000-0003-4244-7110, maryvit14@gmail.com

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

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

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

Резюме

Введение. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является актуальной проблемой современной онкологии. В РФ при подавляющем преобладании случаев распространенного опухолевого процесса показатель одногодичной летальности составляет 66%. В статье представлены первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» при распространенном ГЦР в первой линии лечения в рамках III фазы исследования IMbrave 150.

Цель. Оценить эффективность и переносимость антиVEGF/PD-L1-терапии атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом на примере 20 пациентов с неоперабельными формами ГЦР.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирован опыт НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина на примере 20 пациентов с распространенным ГЦР, получавших первую линию терапии атезолизумабом 1200 мг и бевацизумабом 15 мг/кг 1 раз в 21 день до прогрессирования или до непереносимой токсичности, 11 пациентов из которых участвовали в глобальном открытом исследовании 3 фазы IMbrave150^{23,24} (NCT03434379/YO40245; Спонсор исследования F. Hoffmann-La Roche Ltd). Эффективность оценивалась по критериям RECIST 1.1. Анализ и визуализация данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1–3-й квартили), для категориальных – в виде абсолютного числа наблюдений (процент). Для сравнения количественных переменных (уровень АФП) в динамике использовался тест Вилкоксона, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки общей выживаемости и выживаемости до прогрессирования использовался метод Каплана – Майера.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 9,3 мес. (1–3-й квартили: 6,0–14,4). Медиана ВДП составила 14,9 мес. (95% ДИ: 9,0 мес. – НЕ). Одногодичная выживаемость без прогрессирования для группы из 20 пациентов составила 56,2% (95% ДИ: 34,4–91,8%). Одногодичная ОВ для 20 составила 70,0% (95% ДИ: 49–100). Эффективность терапии: частичный ответ зарегистрирован у 3 (15,0%), стабилизация процесса (по RECIST 1.1) – у 13 (65,0%) пациентов, прогрессирование – у 4 (20,0%). Нежелательные явления 3-й степени выявлены у 7 из 20 пациентов (35%). Случаи артериальной гипертензии 3-й степени отмечались у 20%; только у двух пациентов (10%) наблюдались аутоиммунные реакции (аутоиммунные панкреатит 2-й степени длительностью 6 мес. и миозит 2-й степени длительностью 2 мес.). Также в нашем исследовании был один случай осложнения цирроза печени – кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода 3-й степени.

Вывод. Режим «атезолизумаб + бевацизумаб» показал высокую эффективность в первой линии терапии распространенного ГЦР.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, антиVEGF/PD-L1, цирроз печени

Для цитирования: Джанян И.А., Натрусова М.В., Бредер В.В. Первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. *Медицинский совет.* 2021;(4S):8–15. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-8-15.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preliminary results of retrospective analysis Atezolizumab and Bevacizumab in first-line therapy of advanced HCC

Irina A. Dzhanyan¹✉, ORCID: 0000-0002-6323-511X, i-dzhanyan@mail.ru

Maria V. Natrusova², ORCID: 0000-0003-4244-7110, maryvit14@gmail.com

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

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

² Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. HCC is a challenge for clinical oncology. 1-year mortality for advanced HCC accounts for 66% in the Russian Federation. The results obtained in the combined Atezolizumab and Bevacizumab therapy in the advanced HCC cases are reported.

Objective. To assess efficacy and safety of anti-VEGF/PD-L1 Atezolizumab plus Bevacizumab therapy in 20 unresectable HCC patients.

Materials and methods. This analyses carried out in Blokhin National Cancer Research Centre included 20 patients with unresectable HCC treated with the first-line Atezolizumab (1200 mg) and Bevacizumab (15 mg/kg) once every 21 days, 11 patients participated into the global open-label phase 3 trial IMbrave150 23,24 (NCT03434379 / YO40245; Sponsor of study F. Hoffmann-La Roche, Ltd). The therapy was discontinued in cases of tumor progression or intolerant toxicity. The efficacy was evaluated according to RECIST 1.1 criteria. The results were analyzed and visualized on the basis of statistical calculations R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Descriptive statistics for quantitative variables are presented as mean (standard deviation) and median (lower and upper quartiles), for categorial variables as absolute number of observations (%). To compare quantitative variables (AFP level) in progress Wilcoxon test was used. The differences were considered statistically significant with $p < 0.05$. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) data were evaluated according to Kaplan-Meier methodology.

Results and discussion. Median follow up was 9.3 months (quartile 1–3: 6.0–14.4) for 20 patients. Median progression free survival was 14.9 months (lower bound, 95% CI, 9.0 months, upper bound NA). 12-month progression-free survival rate from the fixed date of the initial therapy was 56.2% (95% CI: 34.4–91.8%). One-year survival for 20 patients from the fixed date of the initial therapy was 70.0% (95% CI: 49–100). Treatment resulted in objective response (partial regression) in 3 (15%) pts, stable disease in 13 (65.0%) and progression in 4 (20.0%), patients. 35% of patients experienced Gr 3–4 adverse events with Gr3–4 arterial hypertension was the most common one in 20%. In 1 case esophageal varices hemorrhage Gr3 took place.

Conclusion. Atezolizumab and Bevacizumab seems to be highly efficient in advanced HCC.

Keywords: HCC, immunotherapy, atezolizumab, bevacizumab, anti-VEGF/PD-L1, cirrhosis

For citation: Dzhanyan I.A., Natrusova M.V., Breder V.V. Preliminary results of retrospective analysis Atezolizumab and Bevacizumab in first-line therapy of advanced HCC. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(45):8–15. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-8-15.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является одной из наиболее часто встречаемых опухолевых патологий печени, занимая четвертое место по частоте смертности от онкологических заболеваний во всем мире [1]. Пятилетняя выживаемость ГЦР, которая не превышает 18%, говорит об агрессивном течении и неблагоприятном прогнозе заболевания [2]. В РФ при подавляющем преобладании случаев распространенного опухолевого процесса показатель одногодичной летальности составляет 66% [3].

В связи с бессимптомным течением болезни и несвоевременным обращением за медицинской помощью только у 9,8% пациентов ГЦР регистрируется на ранних стадиях заболевания (I и II), когда возможно применение хирургических вмешательств, таких как ортотопическая трансплантация печени (ОТП) или резекция печени (РП), а также абляции и ТАХЭ печени. Но даже после оперативного лечения ГЦР частота рецидивов увеличивается с каждым годом и достигает 80% к 5-му году наблюдения [4].

Однако у более чем 80% пациентов заболевание диагностируется на распространенной стадии и не может быть подвергнуто локальным методам терапии, а также хирургическим методам, что оказывает прямое влияние на прогноз у данной группы пациентов [5]. Для этих пациентов именно системная терапия является приоритетной.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время в РФ в качестве первой линии терапии распространенного ГЦР одобрены мультикиназные ингибиторы сорафениб и ленватиниб, а также комби-

нированная терапия «атезолизумаб + бевацизумаб», которая получила одобрение более чем в 30 странах, включая США и Китай.

В III фазе клинического исследования (КИ) SHARP сорафениб в сравнении с плацебо показал увеличение общей выживаемости (10,7 мес. против 7,9 мес. ОР 0,69, 95% ДИ 0,55–0,87, $p < 0,001$) [6]. Ленватиниб в III фазе исследования REFLECT продемонстрировал равные возможности по ОВ в сравнении с сорафенибом (13,6 мес. против 12,3 мес.), но статистически значимое увеличение ЧОО (24,1% против 9,2%) и ВДП (8,9 мес. против 3,7 мес.) [7]. Однако прием мультикиназных ингибиторов в большинстве случаев сочетается с выраженными побочными эффектами и ухудшает качество жизни, особенно у пациентов с циррозом печени.

Следующим этапом в развитии системной терапии 1-й линии распространенного ГЦР стала иммунотерапия, что обусловлено особенностью микроокружения опухоли с наличием инфильтрирующих опухоль лимфоцитов [8]. Ингибитор белка программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) ниволумаб по результатам исследования I/II фазы CheckMate 040 получил одобрение FDA в качестве 2-й линии терапии ГЦР [9]. III фаза исследования CheckMate 459 показала обнадеживающие результаты в отношении ниволумаба как агента 1-й линии терапии распространенного ГЦР в сравнении с сорафенибом: по ОВ (16,4 мес. против 14,7 мес.) и по частоте НЯ (22% против 49%). Однако в исследовании не была достигнута первичная конечная точка по ОВ [10].

В литературе описано влияние нескольких механизмов на развитие и прогрессирование рака печени, используемых опухолью для ускользания из-под иммун-

ного надзора, которые включают гиперэкспрессию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [11, 12]. Препараты, подавляющие активность VEGF, уменьшают иммуносупрессию, опосредованную этим фактором как в самой опухоли, так и в ее микроокружении [13]. Вместе с тем антиVEGF-агенты способны увеличивать эффективность терапии ингибиторами PD-1, ликвидируя опосредованную VEGF иммуносупрессию и содействуя инфильтрации опухоли Т-клетками [14, 15]. Сейчас активно изучается взаимодействие ингибиторов иммунных контрольных точек (PD-L/ PD-L1) с антиVEGF, воздействующих на сигнальный путь, у пациентов с ГЦР [16].

Селективный ингибитор контрольной точки, воздействующий на PD-L1, атезолизумаб препятствует взаимодействию этого лиганда с рецепторами PD-1 и B7-1, таким образом, устраняя супрессию активности Т-лимфоцитов [17]. Бевацизумаб представляет собой моноклональное антитело, связывающееся с VEGF и ингибирующее ангиогенез и рост опухоли [18]. В исследованиях II фазы у пациентов с распространенным раком печени частота ответов в виде монотерапии составила от 13 до 14% [16, 17], а частота встречаемости побочных эффектов в виде геморрагических осложнений 3-й степени и выше составила от 7 до 19% [19–21]. Данные ранние исследования включали также пациентов с циррозом класса В по Чайлд – Пью, группу пациентов с более высоким риском портальной гипертензии.

Таким образом, возросший интерес к комбинации VEGF/PD-L1-ингибиторов в терапии ГЦР привел к клиническому исследованию GO30140, в котором M.S. Lee исследовал эффективность атезолизумаба, PD-L1-ингибитора в сравнении с комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб», антиVEGF/PD-L1-терапии у пациентов с неоперабельным ГЦР [22]. Комбинированная схема показала высокую эффективность в агт А с ЧОО 36% (95% ДИ 26–46%) на основании 104 пациентов. Комбинация препаратов также показала увеличение медианы ВДП в сравнении с сорафенибом в рукаве F: 5,6 мес. (95% ДИ 3,6–7,4) против 3,4 мес. (95% ДИ 1,9–5,2; отношение рисков 0,55; 80% ДИ 0,40–0,74; $p = 0,011$). Результаты 1b-фазы исследования привели к 3-й фазе исследования IMBrave 150 по изучению сочетания «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с сорафенибом в 1-й линии терапии неоперабельного ГЦР.

Результаты рандомизированного исследования III фазы IMBrave 150 показали несомненную лучшую эффективность комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с сорафенибом в отношении медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) 6,8 против 4,3 мес. ($OR = 0,59$; $p < 0,0001$) и частоты объективных ответов – 30 против 11% ($p < 0,0001$ по критериям оценки эффективности RECIST) и 35 против 14% ($p < 0,0001$ по критериям mRECIST) [23]. Медиана ОВ в группе комбинированной терапии и сорафениба составила 19,2 и 13,4 мес. соответственно, $OR = 0,66$ (95% ДИ 0,52–0,85). В популяции Китая комбинация препаратов показала медиану ОВ 24,0 мес. против 11,4 мес. в группе сорафениба ($OR = 0,53$, 95% ДИ 0,35–0,80) [24].

Согласно мнению исследователей, комбинация препаратов показала самую высокую ОВ в исследованиях III фазы при неоперабельном ГЦР, кроме того, обращает на себя внимание клинически значимое улучшение качества жизни пациентов. По результатам III фазы исследования IMBrave 150 комбинация препарата атезолизумаб с бевацизумабом стала стандартом 1-й линии неоперабельного ГЦР.

В нашем исследовании приводится опыт НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина в применении комбинированной терапии атезолизумабом в сочетании с бевацизумабом у 20 пациентов с распространенной стадией ГЦР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены 20 случаев 1-й линии терапии распространенного ГЦР, соответствующего по классификации BCLC стадиям В и С, включая случаи опухолевого тромбоза ствола воротной вены (табл. 1) с морфологическим подтверждением диагноза. Основным критерием включения в исследование было отсутствие системной терапии по поводу ГЦР в анамнезе. Пациенты, ранее получавшие локальное или хирургическое лечение и имеющие прогрессирование, также допускались к включению. Обязательным условием было наличие измеримых очагов согласно RECIST 1.1. Кроме того, были включены пациенты с циррозом печени согласно критериям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) [25], с компенсированной функцией печени (не хуже CP-B, 7 баллов) и тромбоцитозом не хуже 75 тыс/мкл. До начала лечения по ЭГДС оценивалась степень варикозного расширения вен пищевода как осложнение портальной гипертензии, и при выявлении 3-й степени расширения выполнялось их лигирование. Во всех случаях сопутствующие заболевания были компенсированы и позволяли проводить иммунотерапию и антиангиогенную терапию. Функциональный статус пациентов был 0 или 1 по шкале ECOG.

Все пациенты получали комбинированную терапию в режиме «атезолизумаб 1200 мг каждые 3 нед. и бевацизумаб 15 мг/кг каждые 3 нед.» до развития неприемлемых токсических эффектов или до утраты клинической пользы (коррекции дозы не было).

В исследование было включено 20 пациентов, из них 16 мужчин. Средний возраст составил 57,6 года. Прогрессирование опухолевого процесса после оперативного лечения было отмечено у 6 (30%) пациентов. Оценка эффективности лечения на основании данных объективного обследования с использованием мультифазной КТ с контрастированием по критериям RECIST 1.1.

Анализ и визуализация данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1–3-й квартили), для категориальных – в виде абсолютного числа наблюдений (процент). Для сравнения уровня АПФ до начала терапии и во время последнего введения комбинации препаратов использовался парный тест Вилкоксона, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Characteristics of patients

Характеристика		n (%)
ECOG	0	16 (80)
	I	4 (20)
Цирроз	Отсутствует	1 (5)
	Child - Pugh A	13 (65)
	Child - Pugh B	6 (30)
Вирусный гепатит	Отсутствует	2 (10)
	Гепатит В	5 (25)
	Гепатит С	12 (60)
	Гепатит В + С	1 (5)
	Противовирусная терапия	13 (72)
Степень дифференцировки	G1	1 (5)
	G2	17 (85)
	G3	2 (10)

Максимальный размер первичной опухоли составил в среднем 7,4 см (1–3-й квартили: 4,0–10,8) У 11 (55%) наблюдалось поражение двух долей печени, у 11 (55%) пациентов было выявлено 2 очага в печени, у 5 (25%) пациентов – 3 и более очага. Медианная концентрация альфа-фетопротеина (АФП) до начала иммунотерапии составила 100,7 (1–3-й квартили: 5,8–2460,8). Средний индекс массы тела пациентов составил 25,9 (1–3-й квартили: 24,0–26,2) кг/м². Медианное время от постановки диагноза «ГЦК» до начала терапии составило 1,9 (1–3-й квартили: 1,2–6,8) мес.

● **Таблица 2.** Результаты терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у 20 пациентов

● **Table 2.** Results of atezolizumab + bevacizumab therapy in 20 patients

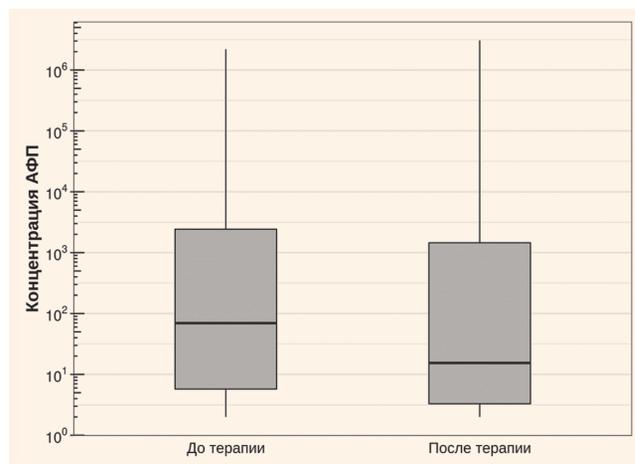
№	Стадия BCLC	Класс цирроза CP	АФП, нг/мл	Объективный ответ	Время до объективного ответа, мес.	ВДП, мес.
1	B	B	2,92	Стабилизация	1,4	xx+
2	C	A	284,6	Стабилизация	23,1	xx+
3	B	A	838	Стабилизация	19,7	xx+
4	C	A	3,14	Стабилизация	8,9	xx+
5	C	A	8,25	Прогрессирование	9,9	9,9
6	C	A	5,91	Прогрессирование	9,9	14,9
7	C	A	2,72	Прогрессирование	7,2	7,2
8	B	A	1 2470	Прогрессирование	2,7	2,7
9	C	A	180 000	Частичная регрессия	24,5	xx+
10	C	A	8 505	Стабилизация	9,0	xx+
11	C	A	1 548	Стабилизация	25,0	xx+
12	C	A	3 065 000	Стабилизация	1,4	xx+
13	B	A	2,56	Стабилизация	3,1	xx+
14	C	B	11,1	Частичная регрессия	9,3	xx+
15	B	A	2,1	Стабилизация	7,0	xx+
16	c	B	1 200	Стабилизация	3,5	xx+
17	B	B	21,4	Частичная регрессия	5,3	xx+
18	B	B	3,8	Стабилизация	12,1	xx+
19	B	B	3,2	Стабилизация	8,1	xx+
20	B	0	2	Стабилизация	3,0	xx+

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

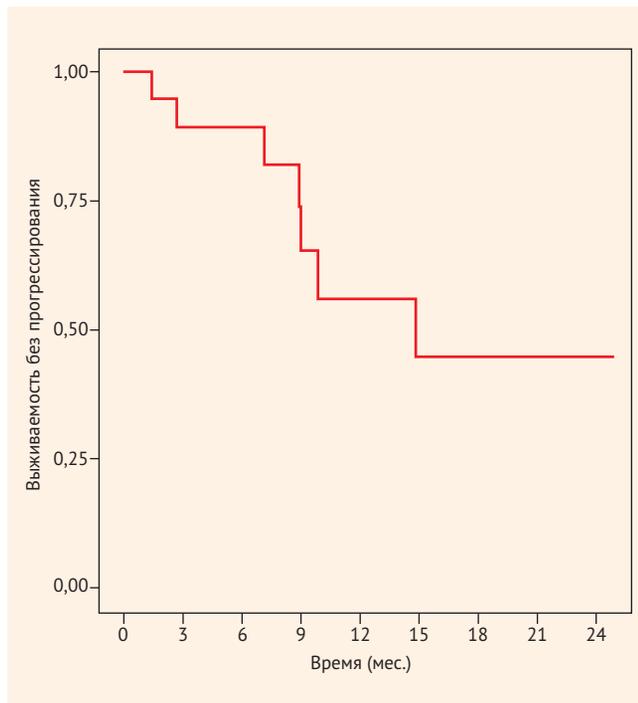
Эффект комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб»: частичная регрессия – у 3 (15,0%) пациентов, стабилизация процесса – у 13 (65,0%), прогрессирование – у 4 (20,0%). Медиана наблюдения составила 9,3 (1–3-й квартили: 6,0–14,4) мес. Медиана продолжительности лечения до объективного ответа составила 8,5 (1–3-й квартили: 3,4–10,5). При медиане наблюдения 9,3 мес. медиана общей выживаемости не достигнута (табл. 2). На рис. 1 представлен график по

● **Рисунок 1.** Концентрация АФП до начала терапии и на момент последнего введения комбинированной иммунотерапии (атезолизумаб + бевацизумаб)

● **Figure 1.** AFP concentrations before therapy and at the time of the last administration of combination immunotherapy (atezolizumab + bevacizumab)



- **Рисунок 2.** Выживаемость пациентов без прогрессирования после проведения иммунотерапии (атеволизумаб + бевацизумаб)
- **Figure 2.** Progression-free survival of patients after immunotherapy (atezolizumab + bevacizumab)



изменению концентрации АФП до начала терапии и на момент последнего введения комбинации препаратов ($p = 0,7983$).

Двенадцатимесячная выживаемость без прогрессирования для пациентов с установленной датой начала терапии (рис. 2) от начала терапии составила 56,2% (95% ДИ: 34,4–91,8%).

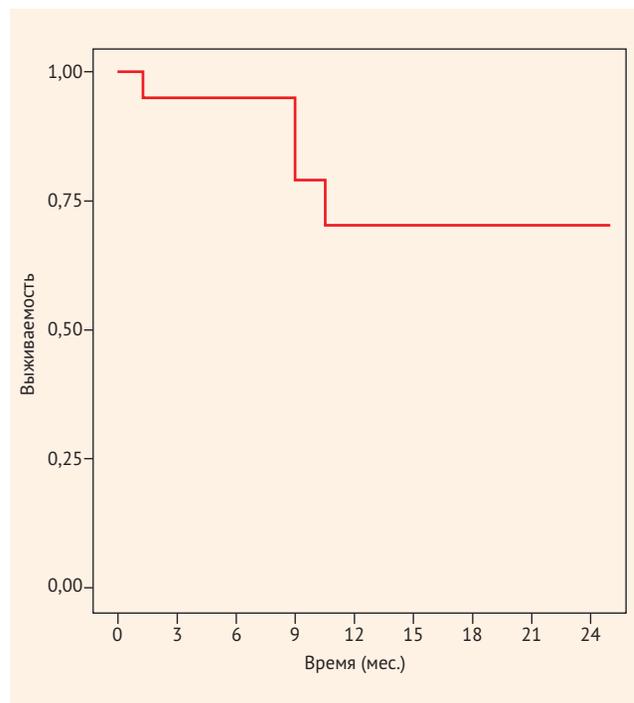
Медиана выживаемости до прогрессирования составила 14,9 мес. (95% ДИ: 9,0 мес. – NE). Одногодичная выживаемость для 20 пациентов от установленной даты начала терапии (рис. 3) составила 70,0% (95% ДИ: 49–100).

В настоящее время лечение комбинацией атеволизумаба с бевацизумабом продолжено у 15 пациентов. В качестве 2-й линии терапии у одной пациентки после прогрессирования была назначена терапия левнатинибом. У четырех пациентов зарегистрирована смерть.

Побочные эффекты комбинированной терапии атеволизумаба с бевацизумабом представлены в табл. 3.

Только у двух пациентов (10%) наблюдались аутоиммунные реакции (аутоиммунные панкреатит 2-й степени длительностью 6 мес. и миозит 2-й степени длительностью 2 мес.), что послужило поводом для отмены терапии, несмотря на отсутствие рентгенологического прогрессирования опухолевого процесса. Так же причинами временной отмены бевацизумаба у одного пациента (5,0%) стал гипертонический криз и у одного пациента (5%) эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода через 9 мес. после начала терапии.

- **Рисунок 3.** Общая выживаемость пациентов после проведения комбинированной иммунотерапии (атеволизумаб + бевацизумаб)
- **Figure 3.** Overall survival of patients after combination immunotherapy (atezolizumab + bevacizumab)



- **Таблица 3.** Побочные эффекты комбинированной терапии атеволизумаба с бевацизумабом
- **Table 3.** Side effects of combination therapy of atezolizumab + bevacizumab

ПЭ	Общее число случаев, n (%)	ПЭ 1–2-й степени, n (%)	ПЭ 3-й степени, n (%)
Артериальная гипертензия	7 (35)	3 (15)	4 (20,0)
Тромбоцитопения	6 (30)	5 (25)	1 (5,0)
Билирубинемия	5 (20)	4 (15)	1 (5,0)
Подъем температуры	5 (25,0)	5 (25,0)	-
Снижение веса	5 (25,0)	5 (25,0)	-
Подъем трансаминаз	4 (20)	3 (15)	1 (5,0)
Аутоиммунные реакции	2 (10)	2 (10)	-

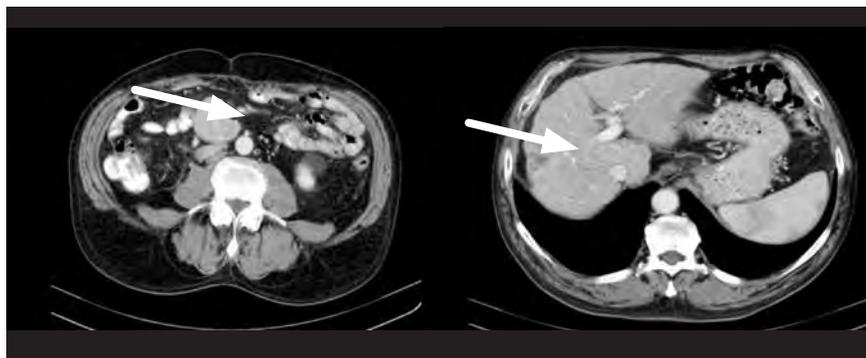
ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

Наблюдение 1

Пациент К. 70 лет наблюдался у гепатолога по поводу цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита В с 1998 г. (противовирусная терапия – энтекавир 1 мг ежедневно с 2016 г.), сахарный диабет 2-го типа, инсулинпотребный. В анамнезе – кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в 2016 г., состояние после лигирования. При очередном обследовании по месту жительства при УЗИ брюшной полости выявлено два опухолевых очага в печени размерами 2,7 см в диа-

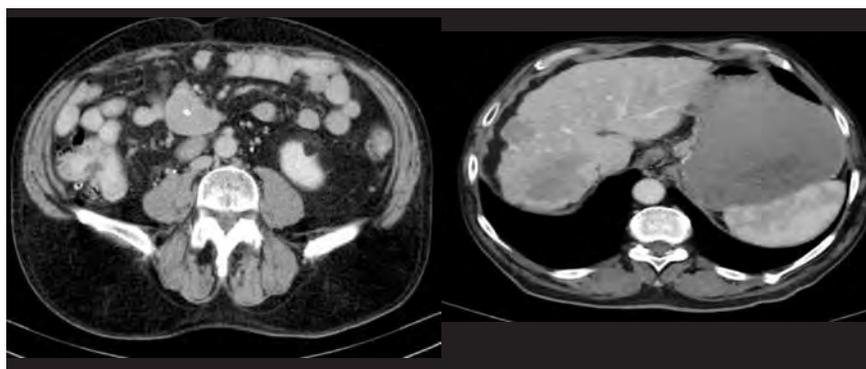
● **Рисунок 4.** КТ органов брюшной полости с в/в усилением пациента К. от 05.07.2018 г. Стрелкой указаны опухоль в правой доле печени и метастаз в брыжейке тонкой кишки

● **Figure 4.** CT scan of the abdominal organs with IV contrast of patient K. from 05.07.2018



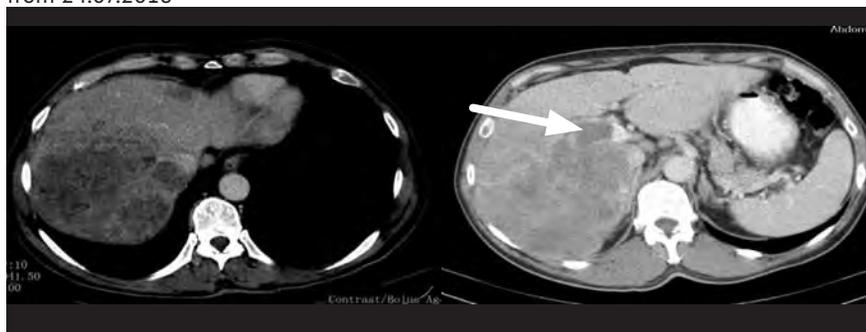
● **Рисунок 5.** КТ органов брюшной полости с в/в усилением пациента К. от 25.05.2020 г. Стрелкой указана инфильтрация в правой доле печени

● **Figure 5.** Contrast-enhanced abdominal CT scan of patient K. dated May 25, 2020. The arrow indicates the infiltration of right hepatic lobe



● **Рисунок 6.** КТ органов брюшной полости с в/в усилением пациента А. от 24.07.2018 г. Стрелкой указан тромбоз правой ветви воротной вены

● **Figure 6.** CT scan of the abdominal organs with IV contrast of patient A. from 24.07.2018



метре, а также метастаз в лимфоузле корня брыжейки тонкой кишки.

Для верификации диагноза и выработки тактики терапии пациент был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где в марте 2018 г. при тонкоигольной биопсии лимфоузла брыжейки тонкой кишки диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома T2N0M1 IVb-стадии, BCLC-C (рис. 4). У пациента имелась сопутствующая патология – артериальная гипертензия 1-й степени, цирроз печени CP – A (5 баллов); АФП на момент диагностирования ГЦР 27,86 МЕ/мл.

С 12.07.2018 по 16.04.2019 г. было проведено 14 циклов по схеме «атезолизумаб (1200 мг каждые 3 нед.) + бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 нед.)» с эффектом – стабилизация опухолевого процесса по RECIST 1.1.

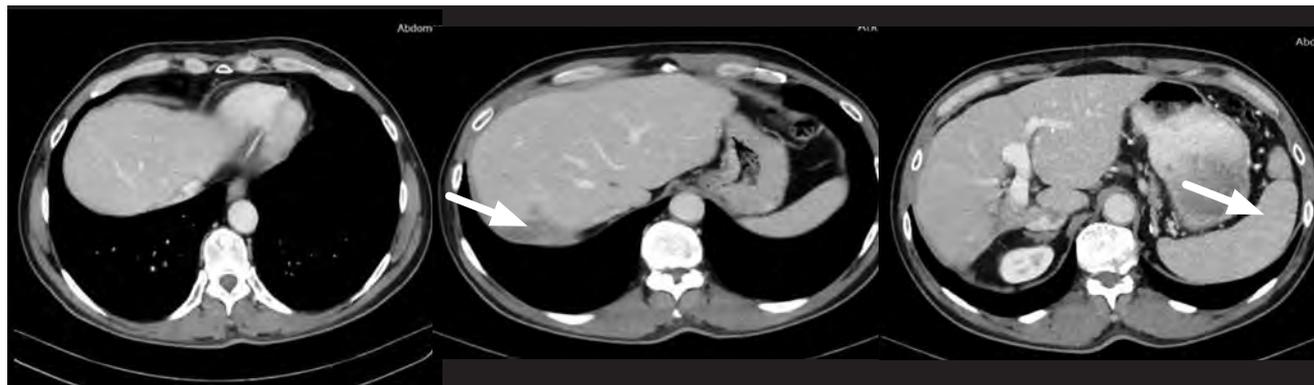
16.04.2019 г. на фоне цирроза печени CP – A на 3-и сут. после очередного курса терапии у пациента развилось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП). После повторного лигирования вен пищевода и восстановления показателей крови с 17.05.2020 г. была продолжена монотерапия атезолизумабом в связи с высоким риском развития повторного кровотечения. На фоне проводимой терапии 25.05.2020 г. (после 33 цикла) по данным КТ органов брюшной полости было отмечено прогрессирование заболевания в виде появления нового опухолевого очага в печени (рис. 5). Уровень АФП вырос до 1 132 МЕ/мл. Учитывая прогрессирование опухолевого процесса, стабильно удовлетворительную функцию печени и хороший объективный статус пациента, 09.07.2020 г. он был возвращен на комбинированную иммунотерапию. В настоящее время спустя 27 мес. с момента начала терапии по данным КТ органов брюшной полости отмечается стабилизация опухолевого процесса и уменьшение уровня АФП до 272 МЕ/мл.

Наблюдение 2

Пациент А., 61 год, наблюдался у гепатолога по поводу хронического вирусного гепатита В с 2003 г. Противовирусную терапию не получал. В июне 2018 г. по месту жительства по данным УЗИ было

выявлено объемное образование в печени и пациент был направлен для дообследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При компьютерной томографии органов брюшной полости от 24.07.2020 г. было выявлено многоузловое образование в печени размерами 15,5 x 12,5 см и одиночный узел 3,4 x 2,5 см, а также опухолевый тромбоз правой ветви воротной вены. Установлен и морфологически верифицирован ГЦР, T4N0M0, IIIb-стадии, BCLC-C, уровень АФП 288600,0 МЕ/мл (рис. 6). Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 1-й степени, калькулезный холецистит.

- **Рисунок 7.** КТ органов брюшной полости с в/в усилением пациента А. 25.05.2020 г. Стрелкой указаны сохраняющийся тромбоз правой ветви воротной вены и остаточная опухоль
- **Figure 7.** CT scan of the abdominal organs with IV contrast of patient A. from 25.05.2020



С 24.07.2018 по 23.09.2020 г. было проведено 36 циклов комбинированной терапии по схеме «атезолизумаб (1200 мг каждые 3 нед.) + бевацизумаб (15 мг/кг каждые 3 нед.)» с частичной регрессией опухоли и значимым снижением уровня АФП до 0,72 МЕ/мл (рис. 7). За время терапии не было нежелательных явлений, которые бы привели к отсрочке введения терапии, лечение пациент переносит удовлетворительно, остается работоспособным. В настоящее время рассматривается возможность выполнения правосторонней гемигепатэктомии. На данный момент длительность лечения составляет 28 мес.

ВЫВОДЫ

Сегодня режим комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» зарегистрирован FDA, EMEA и МЗ РФ в качестве 1-й линии лечения распространенного ГЦР. По данным исследования IMbrave 150, ЧОО составила 30 и 35% по RECIST и mRECIST соответственно, медиана ВДП – 6,8 мес., медиана ОВ – 19,2 мес. Основываясь на данных исследования IMbrave 150 по хорошей переносимости, в наш ретроспективный анализ мы включали также случаи лечения пациентов с функцией печени, соответствующей СР – В (7 баллов).

В нашем наблюдении зарегистрирована расчетная медиана выживаемости до прогрессирования – 14,9 мес. (95% ДИ: 9,0 мес. – NE), случаи выраженной токсичности отмечались у каждого третьего пациента и в основном были представлены клинически незначимыми лабораторными отклонениями и артериальной гипертензией. Было зарегистрировано только два случая серьезных нежелательных явлений: кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и гипертонический криз. В исследовании IMbrave 150 кровотечения как осложнения лечения зарегистрированы у 25% больных на комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» и в 17% случаев в группе сорафениба, однако геморрагические осложнения 3–4-й степени регистрировались одинаково – в 6% в обеих группах [26]. И в нашем случае это грозное осложнение связано не только с проводимой терапией, но и с

сопутствующей патологией у пациента – циррозом печени и портальной гипертензией. Для данной комбинации могут наблюдаться и другие серьезные нежелательные явления, как, например, иммуноопосредованные, так и ассоциированные с блокадой VEGF, например гипертонические кризы, кровотечения или гипопротеинемия, что требует постоянного контроля и возможной коррекции терапии.

Мы считаем обязательным у пациентов с циррозом печени, осложненным варикозным расширением вен пищевода/желудка, до начала противоопухолевой терапии и профилактически в процессе лечения проводить медикаментозное лечение портальной гипертензии бета-блокаторами, а также регулярно (не реже одного раза в 6 мес.) выполнять контрольную ЭГДС, а при выявлении 3-й степени варикозного расширения вен обсуждать лигирование варикозно расширенных вен.

Кроме того, следует отметить, что, по данным исследования IMbrave 150, комбинация атезолизумаба с бевацизумабом вне зависимости от опухолевой нагрузки дает клинически значимое преимущество над мультикиназным ингибитором сорафенибом. Так, например, было показано, что пациенты с ГЦР с метастазами в легких или с лимфогенным метастазированием (однако обычно небольших размеров) могут иметь еще более высокий уровень объективного ответа на монотерапию ингибитором иммунных контрольных точек [27, 28].

Наше ретроспективное исследование также показывает высокую эффективность и безопасность комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» в лечении неоперабельного ГЦР, как и опубликованные результаты III фазы исследования IMbrave 150 [23, 24]. При правильном подборе кандидатов на лечение, мониторинге потенциальных осложнений противоопухолевого лечения, фоновой патологии печени и других сопутствующих состояний этот режим будет отличной первой опцией эффективного лечения ГЦР.



Поступила / Received 14.10.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.04.2021
Принята в печать / Accepted 27.04.2021

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.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21442.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. 250 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
- Imamura H., Matsuyama Y., Tanaka E., Ohkubo T., Hasegawa K., Miyagawa S. et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;38(2):200–207. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00360-4.
- Boland P., Wu J. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: beyond sorafenib. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(5):50. doi: 10.21037/cco.2018.10.10.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K., Ikeda K., Piscaglia F. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- Yong K.F., McNab G., Hübscher S.G., Adams D.H. Vascular adhesion protein-1 and ICAM-1 support the adhesion of tumour-infiltrating lymphocytes to tumour endothelium in human hepatocellular carcinoma. *J Immunol.* 1998;160(8):3978–3988. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9558106/>.
- El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T., Kudo M., Hsu C. et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492–2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- Yau T., Park J.W., Finn R.S., Cheng A., Mathur M., Edeline J. et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol.* 2019;30(5 Suppl.):851–934. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/CheckMate-459-A-Randomized-Multi-Center-Phase-3-Study-of-Nivolumab-NIVO-vs-Sorafenib-SOR-as-First-Line-1L-Treatment-in-Patients-pts-With-Advanced-Hepatocellular-Carcinoma-aHCC>.
- Morse M.A., Sun W., Kim R., He A.R., Abada P.B., Mynderse M., Finn R.S. The role of angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(3):912–920. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1254.
- Zhu A.X., Duda D.G., Sahani D.V., Jain R.K. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(5):292–301. doi: 10.1038/nrclinonc.2011.30.
- Motz G.T., Santoro S.P., Wang L-P, Garrabrant T., Lastra R.R., Hagemann I.S. et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med.* 2014;20(6):607–615. doi: 10.1038/nm.3541.
- Wallin J.J., Bendell J.C., Funke R., Sznol M., Korski K., Jones S. et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2016;7:12624. doi: 10.1038/ncomms12624.
- Hegde P.S., Wallin J.J., Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt. 2):117–124. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002.
- Chen D.S., Hurwitz H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy. *Cancer J.* 2018;24(4):193–204. doi: 10.1097/PP0.0000000000000327.
- Herbst R.S., Soria J.-C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014;515(7528):563–567. doi: 10.1038/nature14011.
- Finn R.S., Bentley G., Britten C.D., Amado R., Busuttil R.W. Targeting vascular endothelial growth factor with the monoclonal antibody bevacizumab inhibits human hepatocellular carcinoma cells growing in an orthotopic mouse model. *Liver Int.* 2009;29(2):284–290. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01762.x.
- Boige V., Malka D., Bourredjem A., Dromain C., Baey C., Jacques N. et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2012;17(8):1063–1072. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0465.
- Siegel A.B., Cohen E.I., Ocean A., Lehrer D., Goldenberg A., Knox J.J. et al. Phase II trial evaluating the clinical and biological effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):2992–2998. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9947.
- Thomas M.B., Garrett-Mayer E., Anis M., Anderton K., Bentz T., Edward A. et al. A randomized phase II open-label multi-institution study of the combination of bevacizumab and erlotinib compared to sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2018;94(6):329–339. doi: 10.1159/000485384.
- Lee M.S., Ryoo B.-Y., Hsu C.-H., Numata K., Stein S., Verret W. et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):808–820. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30156-X.
- Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Qin S., Ikeda M., Galle P. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
- Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.-Y. et al. IMbrave150: updated overall survival data from a global, randomized, open-label Phase III study of atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. In: *Gastrointestinal Cancers Symposium. January 15–17, 2021*. Available at: <https://bit.ly/3m2WYcl>.
- Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M. et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723–750. doi: 10.1002/hep.29913.
- Ikeda M., Zhu A.X., Qin S., Kim T.-Y., Lim H.-Y., Kudo M. et al. IMbrave150: management of adverse events of special interest (AESIs) for atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in unresectable HCC. European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol.* 2020;31(4 Suppl.):698–699. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.1124.
- Lu L.C., Hsu C., Shao Y.Y., Chao Y., Yen C.J., Shih I.L. et al. Differential organ-specific tumor response to immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2019;8(6):480–490. doi: 10.1159/000501275.
- Kim H.S., Hong J.Y., Cheon J., Kim I., Kim C.G., Kang B. et al. Different organ-specific response to nivolumab to determine the survival outcome of patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *J Clin Oncol.* 2020;38(15S):4584. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4584.

Информация об авторах:

Джания Ирина Анатольевна, врач-онколог отделения химиотерапии №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; i-dzhanyan@mail.ru

Натрусова Мария Витальевна, студент факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; maryvit14@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №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; vbredere@yandex.ru

Information about the authors:

Irina A.Dzhanyan, Oncologist of the Department of Chemotherapy № 17 of the Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; i-dzhanyan@mail.ru

Maria V. Natrusova, Student of the Department of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; maryvit14@gmail.com

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Chemotherapy № 17 of the Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; vbredere@yandex.ru

Современные подходы к терапии ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого

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

С.Ю. Крутелева✉, ORCID: 0000-0002-4573-8477, kruteleva2009@mail.ru

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

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

Резюме

В статье проанализированы современные подходы к лечению ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Несмотря на относительно небольшой процент пациентов, имеющих перестройку гена *ALK*, определение данной мутации является важным этапом обследования пациентов с НМРЛ. Связано это с тем, что наиболее эффективным методом лечения больных с транслокацией *ALK* является применение ингибиторов ALK, которые значительно улучшают показатели выживаемости по сравнению со стандартной химиотерапией. Кризотиниб был первым таргетным препаратом, одобренным для лечения распространенного ALK-положительного НМРЛ, и стал препаратом выбора как для пациентов, ранее не получавших лечения, так и для больных, получивших стандартную химиотерапию. Однако возникающая в скором времени резистентность на фоне терапии кризотинибом и неизбежное прогрессирование заболевания привели к разработке и внедрению в клиническую практику новых ингибиторов ALK, таких как церитиниб и алектиниб, последний из которых на данный момент является препаратом выбора для назначения в 1-й линии терапии метастатического ALK-положительного НМРЛ. Бригатиниб и лорлатиниб – препараты, регистрация которых на территории РФ ожидается в скорейшем времени. Лорлатиниб – ингибитор ALK и ROS1-киназы третьего поколения – позволяет достигнуть высокой частоты интракраниального контроля заболевания, а также эффективен в отношении приобретенных мутаций резистентности на фоне терапии кризотинибом и другими ингибиторами ALK. Профили токсичности каждого ингибитора ALK подробно изучены и управляемы. Более широкое применение молекулярно-генетического тестирования и накопление данных о мутациях резистентности позволит более корректно подобрать следующую линию лечения. Также стало возможным использование комбинированного режима иммунохимиотерапии как следующей линии лечения при прогрессировании на фоне таргетной терапии. Имеющиеся на данный момент сведения позволяют расценивать данную группу пациентов как благоприятную в связи с высокой частотой объективных ответов на проводимую терапию и значимыми улучшениями медиан безрецидивной и общей выживаемости.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация *ALK*, ингибиторы ALK, резистентность, кризотиниб, алектиниб, церитиниб, лорлатиниб, бригатиниб

Для цитирования: Лактионов К.К., Крутелева С.Ю., Реутова Е.В. Современные подходы к терапии ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет.* 2021;(4S):16–22. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-16-22.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Current approaches to therapy of ALK-positive non-small cell lung cancer

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

Svetlana Yu. Kruteleva✉, ORCID: 0000-0002-4573-8477, kruteleva2009@mail.ru

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

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

Abstract

This article analyzes approaches of the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Despite the relatively small percentage of patients with ALK-gene rearrangements, identification of this mutation is very important. The most effective treatment for patients with ALK translocation is the use of ALK inhibitors, which significantly improve survival rates compared to standard chemotherapy. Crizotinib was the first drug approved for the treatment of advanced ALK-positive NSCLC. However, the soon emerging resistance during crizotinib therapy and the inevitable progression of the disease led to the development and introduction into clinical practice of new ALK inhibitors, such as ceritinib and alectinib, the latter of which is currently the best choice for the first-line treatment of metastatic ALK-positive NSCLC. Brigatinib and lorlatinib are drugs that are expected to be registered in the Russian Federation as soon as possible. Lorlatinib, a third generation of ALK and ROS1-kinase inhibitor, allows achieving a high rate of intracranial disease control, and is also effective against acquired resistance mutations during therapy with crizotinib and other ALK inhibitors. The toxicity profiles of each ALK inhibitor are extensively studied and controlled. The wider application of molecular genetic testing and the accumulation of data on resistance mutations will make it possible to correct selection of the next line of treatment. It also became possible to use a combined regimen of immunochemotherapy as the next line of treatment in case of progression against the background of targeted therapy. The available information allows

us to regard this group of patients as favorable due to the high frequency of objective responses to the therapy and significant improvements in the medians of relapse-free and overall survival.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK translocation, ALK inhibitors, resistance, crizotinib, lorlatinib, ceritinib, alectinib, brigatinib

For citation: Laktionov K.K., Kruteleva S.Yu., Reutova E.V. Current approaches to therapy of ALK-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):16–22. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-16-22.

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

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) примерно в 5–7% случаев имеется транслокация в гене *ALK* [1]. *ALK*-рецепторная тирозинкиназа суперсемейства инсулинов, которая в основном участвует в развитии и дифференцировке нейронов в эмбриогенезе, экспрессируется на низких уровнях во взрослом возрасте [2]. Первой генетической перестройкой *ALK*, выявленной при НМРЛ, было слияние домена тирозинкиназы *ALK* с геном *EML4* [3]. *ALK*-позитивный (*ALK+*) НМРЛ обычно представлен аденокарциномами и чаще встречается у молодых пациентов, которые никогда не курили. Несмотря на относительную редкость данного молекулярно-генетического нарушения, именно эта группа больных может получить максимальную пользу от правильно подобранного варианта лечения [4].

С ЧЕГО НАЧИНАЛИ?

Кризотиниб стал первым ингибитором *ALK*, одобренным для применения у пациентов с *ALK*-транслокацией при НМРЛ [5]. Исследование PROFILE 1014 показало более длительную медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) на таргетной терапии, которая составила 10,9 мес. против 7,0 мес. на стандартной химиотерапии (ОР 0,45; 95% ДИ 0,35–0,60; $p < 0,001$), а также более высокую частоту объективных ответов (ЧОО) (74% против 45%; $p < 0,001$) [6]. Несколько скромнее результаты у предпочтенных больных [7]. Учитывая эти данные, кризотиниб рекомендуется в качестве терапии как 1-й, так и следующей линии¹. Однако у пациентов с *ALK*-позитивным НМРЛ, получавших данное лечение, в большинстве случаев развивалось прогрессирование заболевания в течение 1-го года после начала терапии из-за различных механизмов резистентности. Известно, что мутации в домене *ALK*, такие как *G1269A*, *L1196M*, *C1156Y*, *L1152R*, *S1206Y*, *I1151Tins*, *G1202R* и *F1174L*, способствуют развитию резистентности к кризотинибу [8]. Кроме того, у пациентов, получающих кризотиниб, часто развиваются метастазы в центральную нервную систему (ЦНС), вероятно, из-за плохого проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [9]. Таким образом, остро стал

вопрос о необходимости изучения препаратов, которые позволили бы улучшить перспективы данной группы пациентов, в том числе пациентов с метастазами в ЦНС (табл.).

АЛЕКТИНИБ И ЦЕРИТИНИБ. ЧТО МЫ ИМЕЕМ СЕЙЧАС

С 2014–2015 гг. в арсенале онкологов стали появляться ингибиторы тирозинкиназы *ALK* 2-го поколения.

Церитиниб продемонстрировал *in vitro* активность в отношении нескольких вторичных мутаций резистентности гена *ALK*, таких как *I196M*, *G1269A*, *I1171T* и *S1206Y* [10]. Церитиниб² также продемонстрировал эффективность при метастатическом поражении головного мозга, причем общая частота интракраниального ответа составила 73%. ASCEND-4 – это рандомизированное открытое исследование III фазы у ранее нелеченных пациентов с IIIB/IV стадией *ALK*-позитивного НМРЛ, в которое были включены всего 376 пациентов. Медиана ВБП составила 16,6 мес. (95% ДИ 12,6–27,2) в группе церитиниба и 8,1 мес. (5,8–11,1) в группе химиотерапии [отношение рисков 0,55 (95% ДИ 0,42–0,73); $p < 0,00001$] [11]. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея (85%), тошнота (69%), рвота (66%) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (60%) в группе церитиниба и тошнота (55%), рвота (36%) и анемия (35%) в группе химиотерапии. В рандомизированное контролируемое открытое исследование III фазы ASCEND-5 включили пациентов с *ALK*-позитивным НМРЛ, которые ранее получали химиотерапию и кризотиниб и имели последующее прогрессирование заболевания. Церитиниб показал значительное улучшение медианы ВБП по сравнению с химиотерапией [5,4 мес. (95% ДИ 4,1–6,9)] против 1,6 мес. (1,4–2,8) для химиотерапии; отношение рисков [ОР 0,49 (95% ДИ 0,36–0,67); $p < 0,0001$] [12]. Серьезные нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 49 (43%) из 115 пациентов в группе церитиниба и у 36 (32%) из 113 в группе химиотерапии. Более того, в исследовании ASCEND-8, в которое включались пациенты, которые были рандомизированы на прием церитиниба в дозе 450 мг ($n = 108$), или 600 мг ($n = 87$), или 750 мг натошак ($n = 111$), планировалось оценить фармакокинетические особенности и пере-

¹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer (version 3.2018). 2018. Available at: <https://www.nccn.org/> (Accessed 30 Apr 2018).

² European Medicines Agency. Zykadia (ceritinib): summary of product characteristics. 2015. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/> (Accessed 2 Mar 2018).

носимость различных дозовых режимов, а также эффективность проводимой терапии. По результатам исследования было показано, что системная экспозиция препарата принципиально не зависит от дозового режима. Общая частота ответов составила 78,1% (95% ДИ 66,9–86,9), 72,5% (95% ДИ 58,3–84,1) и 75,7% (95% ДИ 64,3–84,9) соответственно³. Основываясь на анализе безопасности, группа, получавшая препарат в дозе 450 мг, включала самую низкую долю пациентов со снижением дозы (24,1% против 65,1% против 60,9%) и самую низкую долю пациентов с желудочно-кишечной токсичностью (75,9% против 82,6% против 91,8%). Данное исследование позволило назначать препарат в минимальной дозировке, что помогло улучшить контроль за переносимостью, а также минимизировать экономические потери.

Алектиниб, с 2018 г. появившийся в открытом доступе на территории РФ, стал настоящим прорывом в лечении данной группы больных. Это пероральный ингибитор ALK, который ингибирует аутофосфорилирование ALK и фосфорилирование STAT3 и ALK (но не ERK1/2) в клетках НМРЛ, экспрессирующих EML4-ALK, а также активен в отношении тирозинкиназы RET [13]. В доклинических исследованиях алектиниб продемонстрировал активность в отношении опухолей с ALK-реаранжировкой (например, EML4-ALK), а также в клетках опухоли, несущих мутации, которые обеспечивают резистентность к кризотинибу (например, мутация L1196M, L1198F) [13, 14].

Алектиниб⁴ проникает в ЦНС и накапливается там в концентрациях, в целом сходных с системной концентрацией алектиниба в периферической крови, что обуславливает его высокую эффективность у пациентов с метастатическим поражением ЦНС. Несмотря на преимущества лечения алектинибом, часть пациентов в конечном итоге приобретают резистентность к терапии [15]. Было обнаружено несколько механизмов резистентности на фоне лечения алектинибом. К ним относятся развитие мутаций резистентности (например, I117S/N, G1202R, I171T [16]), активация обходных сигнальных путей (например, TGF- α -EGFR сигнальный путь) [17], а также активация других сигнальных путей (например, активация MET, в отношении которой активен ингибитор 1-го поколения кризотиниб).

Эффективность алектиниба сравнивалась с эффективностью кризотиниба у ранее нелеченных пациентов с прогрессирующим ALK-позитивным НМРЛ (в том числе с бессимптомным поражением ЦНС) в рандомизированном открытом исследовании III фазы ALEX [18].

Терапия алектинибом по сравнению с кризотинибом достоверно ($p < 0,001$) увеличила время до прогрессирования в ЦНС, что привело к снижению риска прогрессирования заболевания в ЦНС на 84% (ОР 0,16; 95% ДИ 0,10–0,28). Для алектиниба по сравнению с кризотини-

бом соответственно медиана ВБП при наличии исходных метастазов в ЦНС составляла 25,4 мес. [95% ДИ 9,2–NE (не поддается оценке)] и 7,4 мес. (95% ДИ 6,6–9,6) (ОР 0,37; 95% ДИ 0,23–0,58). В обновленном анализе, проведенном через 10 мес. после первичной оценки данных, медиана ВБП составила 34,8 мес. (95% ДИ 17,7–NE) в группе алектиниба и 10,9 мес. (95% ДИ 9,1–12,9) на кризотинибе (ОР 0,43, 95% ДИ 0,32–0,58) [19]. Согласно данным, представленным на ASCO 2020, медиана общей выживаемости в группе кризотиниба составила 57,4 мес., в то время как в группе алектиниба не была достигнута. Пятилетняя выживаемость составила 62,5% (95% ДИ 54,3–70,8) в группе алектиниба и 45,5% (95% ДИ 33,6–57,4) в группе кризотиниба. НЯ 3–4-й степени встречались у 41% пациентов, получавших алектиниб, и у 50% пациентов, получавших кризотиниб, а серьезные НЯ были зафиксированы у 28 и 29% пациентов соответственно. Наиболее распространенным НЯ на фоне приема алектиниба был запор (34% против 33% на кризотинибе).

Исследование III фазы J-ALEX [20] у японских пациентов продемонстрировало эффективность алектиниба в качестве терапии 1-й линии для ALK-позитивного НМРЛ. Медиана общей выживаемости в группе алектиниба не была достигнута, в то время как в группе кризотиниба составила 43,7 мес., на данный момент наблюдение за пациентами продолжено. Полученные результаты послужили поводом для регистрации препарата на территории Японии. В целом 42 (40,8%) пациента в группе алектиниба и 92 (88,5%) пациента в группе кризотиниба получили как минимум одну линию системной терапии после прогрессирования в данном исследовании. Наиболее часто применяемые режимы в обеих группах лечения представляли собой применение ALK-ингибиторов. В группе кризотиниба 87 (83,7%) пациентов получали алектиниб после прогрессирования.

Также эффективность алектиниба у пациентов с прогрессирующим на фоне приема кризотиниба ALK-позитивным НМРЛ была оценена в двух открытых исследованиях II фазы: NP28673 и NP28761 [21]. Медиана продолжительности наблюдения при обновлении данных составила 21 и 17 мес. соответственно. На момент первичного анализа в исследованиях NP28673 и NP28761 объективный ответ был достигнут почти у половины пациентов, получавших алектиниб, все ответы в обоих исследованиях были частичными [21, 22]. Объединенные данные этих исследований (медиана наблюдения 18,8 мес.) подтвердили эффективность алектиниба для больных с метастазами в ЦНС, причем объективные ответы были достигнуты у 64% пациентов в этой подгруппе (22% полных ответов).

Рандомизированное открытое исследование III фазы ALUR сравнило эффективность алектиниба по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с метастатическим ALK-положительным НМРЛ, ранее получавших две линии системного лечения: двойную химиотерапию на основе препаратов платины и кризотиниб [23]. ЧОО была более чем в 20 раз выше у алектиниба, чем

³ Novartis. Prescribing information for Zykadia® (ceritinib). 2017. Available at: <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/zykadia.pdf>.

⁴ European Medicines Agency. Alectinib (alectinib): assessment report. 2016. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema>.

у пациентов, получавших химиотерапию, и составил 50,6% и 2,5% соответственно. Кроме того, пациенты, получавшие алектиниб, имели медиану ВБП 10,9 мес. по сравнению с 1,4 мес. в группе стандартной химиотерапии и продолжительность ответа в 3 раза большую, чем при проведении химиотерапии (медиана 9,3 мес. против 2,7 мес.). Что касается эффективности при метастазах в ЦНС, то ЧОО при оценке измеримых очагов в ЦНС была значительно ($p < 0,001$) выше при применении алектиниба, чем при проведении химиотерапии у пациентов с измеримыми метастазами в ЦНС (54,2% против 0%).

Учитывая его эффективность и переносимость, алектиниб был одобрен для применения в качестве терапии 1-й линии и у пациентов, ранее получавших кризотиниб.

Хотя прямых сравнительных данных алектиниба с другими ингибиторами второго поколения нет, имеются результаты метаанализа, свидетельствующие о том, что алектиниб может быть более эффективным, чем церитиниб, у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ALK, и у пациентов с метастазами в мозг [24]. Таким образом, именно алектиниб рекомендуется назначать пациентам в качестве 1-й линии терапии метастатического ALK-позитивного НМРЛ. Клинический опыт применения церитиниба у пациентов, получавших алектиниб, ограничен. В проспективном исследовании II фазы ASCEND-9 оценивали активность церитиниба у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, предварительно получавших алектиниб. Все пациенты, включенные в исследование, ранее получали алектиниб (100%). ЧОО составила 25% (95% ДИ 8,7–49,1). Медиана ВБП составила 3,7 мес. (95% ДИ 1,9–5,3) [25].

ЛОРЛАТИНИБ И БРИГАТИНИБ

Ожидаемый конечный эффект даже такого высокоэффективного препарата, как алектиниб, объясняет появление новых ингибиторов ALK 2 и 3-го поколений.

Исследование ALTA – это многоцентровое рандомизированное исследование II фазы, в котором оценивался бригаатиниб у пациентов с рефрактерным к кризотинибу ALK-положительным НМРЛ. В общей сложности 222 пациента были рандомизированы на пероральный прием бригаатиниба в дозе 90 мг (рукав А) или 180 мг с предварительным 7-дневным приемом 90 мг (рукав В). Первичная конечная точка была оценена исследователем как ЧОО, которая составила 45% в рукаве А и 54% в рукаве В. Частота интракраниального ответа составила 42 и 67% соответственно. Одногодичная общая выживаемость составила 71% в рукаве А и 80% в рукаве В. Второй дозовый режим показал более высокую эффективность и приемлемую безопасность [26].

В исследовании ALTA-1L бригаатиниб, по данным исследователей, показал превосходство в медиане ВБП по сравнению с кризотинибом 29,4 мес. против 9,2 мес. соответственно (95% ДИ от 0,31 до 0,61). Общая выживаемость через 2 года (95% ДИ) составила 76% (от 67 до 82%) при применении бригаатиниба и 74% (от 65 до 80%) при применении кризотиниба [ОР 0,92 (95% ДИ 0,57–1,47)].

У пациентов с измеримыми метастазами в головной мозг интракраниальный объективный ответ составил 78% (95% ДИ 52–94%) в группе бригаатиниба и 26% (95% ДИ 10–48%) в группе кризотиниба [27].

НЯ 3–5-й степени тяжести встречались у 73 и 61% пациентов, принимавших бригаатиниб и кризотиниб соответственно. У 20 пациентов были зарегистрированы НЯ, приведшие к смерти в течение 30 дней после приема последней дозы бригаатиниба [9 (7%)] или кризотиниба [11 (8%)]; ни один из летальных исходов не был связан с исследуемым препаратом. Интерстициальное заболевание легких или пневмонит возникали у 5% (7 из 136) и 2% (3 из 137) пациентов в группах бригаатиниба и кризотиниба соответственно; из них НЯ 3 или 4-й степени были зарегистрированы у 3% (4 из 136) и <1% (1 из 137) пациентов.

На основании исследования ALTA-1L бригаатиниб получил одобрение в США и ЕС в качестве 1-й линии лечения пациентов с ALK-позитивным НМРЛ.

Бригатиниб может быть эффективен при алектиниб- и церитиниб-рефрактерном ALK-позитивном НМРЛ. Основанием для этого вывода может послужить исследование II фазы ALTA-2 – бригаатиниб у пациентов с местнораспространенным/метастатическим ALK+ НМРЛ и документированным прогрессированием заболевания на фоне приема алектиниба или церитиниба. В исследовании ALTA-2 включены 104 пациента. Результаты для первичной конечной точки в виде ЧОО могут быть доступны в 2021 году. В случае положительного результата это исследование может изменить подход к лечению ALK+ НМРЛ путем введения дополнительной опции терапии при НМРЛ с приобретенной резистентностью к алектинибу или церитинибу [28].

Другим перспективным препаратом является лорлатиниб. Лорлатиниб – это ингибитор ALK и ROS1-киназы третьего поколения [29]. Лорлатиниб был разработан для проникновения через ГЭБ и уменьшения Р-гликопротеин-зависимого захвата [30, 31].

Исследование фазы I/II (NCT01970865) представляет собой открытое исследование, оценивающее безопасность, активность и фармакокинетические свойства лорлатиниба у пациентов с прогрессирующим ALK- или ROS1-положительным НМРЛ [32]. ЧОО составила 46% у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ и 42% у ROS1-позитивного НМРЛ. Интракраниальный контроль наблюдался у 11 (46%) из 24 пациентов (ALK: 42%, ROS1: 60%).

Наиболее распространенными НЯ, связанными с лечением, среди 54 пациентов были гиперхолестеринемия (72%), гипертриглицеридемия (39%), периферическая нейропатия (39%), периферические отеки (39%), когнитивные (24%) и речевые нарушения (19%), увеличение веса (17%), изменение настроения (15%) и усталость (15%).

На этапе II фазы пациенты были включены в шесть различных когорт расширения (EXP1–6) в соответствии со статусом ALK и ROS1 и предыдущей терапией [33]. У 23 (37%) из 62 пациентов, получавших алектиниб в качестве последнего предшествующего ингибитора ALK перед лорлатинибом, достигнут объективный ответ

- **Таблица.** Клинические исследования применения ингибиторов ALK в 1-й линии системной терапии
- **Table.** Clinical studies on the use of ALK inhibitors in the first-line systemic therapy

Исследование	Схема лечения	Фаза	n пациентов	ЧОО, %	Выживаемость до прогрессирования, медиана, мес.
PROFILE 1014	Кризотиниб vs. ПХТ	III	343	74 vs 45	10,9 vs 7,0
ASCEND-4	Церитиниб vs. ПХТ	III	376	72,5 vs 26,7	16,6 vs 8,1
ALEX	Алектиниб vs. кризотиниб	III	303	82,9 vs 75,5	34,8 vs 10,9
J-ALEX	Алектиниб vs. кризотиниб	III	207	85,4 vs 70,2	34,1 vs 10,2
CROWN	Лорлатиниб vs. кризотиниб	III	296	76 vs 58	
ALTA-1L	Бригатиниб vs. кризотиниб	III	275	79 vs 75	29,4 vs 9,2

по сравнению с 19 (40%) из 47 получавших церитиниб и 3 (38%) из 8 получавших бригатиниб, что теоретически могло бы послужить предварительным выводом об эффективности лорлатиниба при прогрессировании на алектинибе.

CROWN (NCT03052608) – это продолжающееся открытое рандомизированное исследование с двумя руками, сравнивающее лорлатиниб с кризотинибом в качестве лечения 1-й линии у пациентов с прогрессирующим ALK-положительным НМРЛ [34]. Предполагаемая дата завершения исследования – 1 февраля 2024 г. Первичной конечной точкой была ВБП, оцененная независимым центральным экспертным комитетом. Вторичные конечные точки включали независимо оцениваемый объективный и интракраниальный ответы. Процент пациентов, которые были живы без прогрессирования заболевания в течение 12 мес., составил 78% (95% ДИ 70–84) в группе лорлатиниба и 39% (95% ДИ 30–48) в группе кризотиниба (ОР прогрессирования заболевания или смерти 0,28; 95% ДИ 0,19–0,41; $p < 0,001$). Объективный ответ наблюдался у 76% (95% ДИ 68–83) пациентов в группе лорлатиниба и у 58% (95% ДИ 49–66) пациентов в группе кризотиниба, а среди пациентов с измеримыми метастазами в мозг 82% (95% ДИ 57–96) и 23% (95% ДИ 5–54) соответственно имели интракраниальный ответ, из них у 71% пациентов, получавших лорлатиниб, достигнут полный интракраниальный ответ.

ЕСТЬ ЛИ МЕСТО КОМБИНИРОВАННОЙ ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ НА ФОНЕ ПРИЕМА ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ?

Как НМРЛ с мутацией в гене *EGFR*, пациенты с перестройками *ALK* обычно исключались из исследований III фазы PD-(L) 1 ингибиторов. Одним редким исключением стало исследование IMpower150. Оказалось, что ВБП среди пациентов с мутациями *EGFR* или транслокациями *ALK* (после таргетной терапии) была выше в группе, полу-

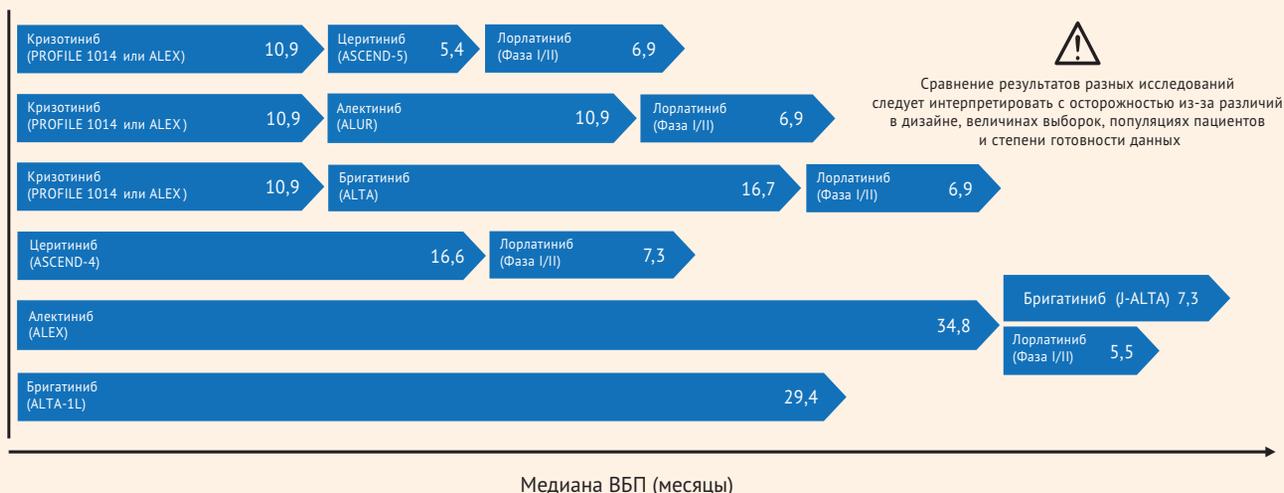
чавшей четырехкомпонентную терапию (атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин), чем в группе химиотерапии с бевацизумабом (медиана 9,7 мес. против 6,1 мес.; нестратифицированное ОР 0,59; 95% ДИ 0,37–0,94) [35]. На данный момент это единственное исследование, на основании результатов которого иммунохимиотерапия может быть рассмотрена для пациентов с мутацией в гене *ALK*, ранее получивших таргетную терапию в качестве 1-й линии лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из препаратов, доступных на данный момент в РФ, основываясь на ключевых клинических исследованиях и полученном значимом выигрыше в выживаемости, предпочтительно использование алектиниба в качестве 1-й линии терапии ALK-положительного НМРЛ. Что касается терапии 2-й линии, имеются ограниченные данные о последовательности назначения ALK-ингибиторов после развития резистентности к алектинибу. Поэтому в настоящее время не существует определенной последовательности лечения и назначения ингибиторов ALK. Если в 1-й линии применялся церитиниб или алектиниб, показана химиоиммунотерапия по схеме: атезолизумаб 1200 мг в/в + паклитаксел 200 мг/м² в/в + карбоплатин АУС6 в/в + бевацизумаб 15 мг/кг в/в, в дальнейшем – поддерживающая терапия атезолизумабом и бевацизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Однако препараты, на данный момент доступные только в рамках расширенных доступов на территории нашей страны, такие как бригатиниб и лорлатиниб, также могут улучшить перспективы в лечении данной группы пациентов (*рис.*).

Например, мутация резистентности *G1202R*, которая часто наблюдается при применении алектиниба, чувствительна к лорлатинибу, а для таких мутаций, как *I1171T/N/S*, *V1180L* или *L1196M*, мог бы быть рассмотрен церитиниб, несмотря на скромные результаты ASCEND-9, при накоплении знаний о развитии резистентности к тому или иному ингибитору ALK, и вследствие возможного

- **Рисунок.** Варианты последовательностей терапии для пациентов с распространенным ALK+ HMPЛ
- **Figure.** Variants of sequential therapy for patients with advanced ALK+ NSCLC



Исключительно в качестве иллюстрации. Приведена медиана ВВП для ИТК ALK, одобренного в настоящее время в качестве терапии 1Л или ≥ 2Л; Только одобренные EMA (схема приема IMpower150 не одобрена FDA для применения в предварительной терапии распространенного ALK+ HMPЛ). 1Л – терапия 1-й линии; 2Л – терапия 2-й линии; ALK – киназа анапластической лимфомы; BIRC – независимый наблюдательный комитет, не осведомленный о типе лечения; ХТ – химиотерапия; EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам; FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; ННК – независимый наблюдательный комитет; HMPЛ – немелкоклеточный рак легкого; ВВП – выживаемость без прогрессирования; ИТК – ингибитор тирозинкиназы

более широкого применения молекулярно-генетического тестирования и выявления мутаций резистентности терапия может стать более эффективной. С другой стороны, нельзя забывать о самом первом ингибиторе ALK – кризотинибе – в случае развития резистентности в связи с активацией гена *MET*.

Результаты IMpower150 также позволяют надеяться на то, что впоследствии комбинированные режимы иммунохимиотерапии смогут также улучшить перспективы терапии данной группы пациентов. Потенциальная поль-

за от комбинации иммунотерапии с ALK-ингибиторами не выяснена и требует дальнейших исследований.

В любом случае накопленный на сегодняшний день объем знаний о лечении данной группы больных позволяет рассматривать этих пациентов как благоприятную группу при условии своевременного выявления транслокации *ALK* и назначения оптимальной таргетной терапии.

Поступила / Received 12.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2021
Принята в печать / Accepted 17.04.2021

Список литературы / References

- Soda M, Choi Y.L, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561–566. doi: 10.1038/nature05945.
- Webb T.R., Slavish J., George R.E., Look A.T., Xue L., Jianget Q. et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(3):331–356. doi: 10.1586/14737140.9.3.331.
- Le T., Gerber D.E. ALK alterations and inhibition in lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2017;42:81–88. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.08.007.
- Реутова Е.В., Лактионов К.К. Новые возможности в лечении больных ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2019;8(3):226–230. doi: 10.17116/onkolog2019803115226.
- Reutova E.V., Laktionov K.K. New opportunities in the treatment of patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = PA. Herzen Journal of Oncology*. 2019;8(3):226–230. (In Russ.) doi: 10.17116/onkolog2019803115226.
- Frampton J.E. Crizotinib: a review of its use in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive, advanced non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2013;73(18):2031–2051. doi: 10.1007/s40265-013-0142-z.
- 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.
- Blackhall F., Kim D.W., Besse B., Nokihara H., Han J.-Y., Wilner K.D. et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(11):1625–1633. doi: 10.1097/JTO.0000000000000318.
- Katayama R., Shaw A.T., Khan T.M., Mino-Kenudson M., Solomon B.J., Halmos B. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4(120):120ra17. doi: 10.1126/scitranslmed.3003316.
- Shi W., Dicker A.P. CNS metastases in patients with non-small-cell lung cancer and ALK gene rearrangement. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):107–109. doi: 10.1200/JCO.2015.63.9682.
- Sullivan I., Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(1):32–47. doi: 10.1177/1758834015617355.
- Soria J.C., Tan D.S.W., Chiari R., Wu Y.L., Paz-Ares L., Wolf J. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917–929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- Shaw A.T., Kim T.M., Crinò L., Gridelli C., Kiura K., Liu G. et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):874–886. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30339-X.
- Kodama T., Tsukaguchi T., Satoh Y., Yoshida M., Watanabe Y., Kondohet O., Sakamoto H. Alectinib shows potent antitumor activity against RET-rearranged non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(12):2910–2918. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0274.
- Morcors P.N., Yu L., Bogman K., Sato M., Katsuki H., Kawashima K. et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of the ALK

- inhibitor alectinib: results from an absolute bioavailability and mass balance study in healthy subjects. *Xenobiotica*. 2017;47(3):217–229. doi: 10.1080/00498254.2016.1179821.
15. Puig O, Yang J.C.H., Ou S.H.I., Chiappori A., Chao B.O., Belani C.P. et al. Pooled mutation analysis for the NP28673 and NP28761 studies of alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2016;34(15S):9061. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9061.
 16. Katayama R., Friboulet L., Koike S., Lockerman E.L., Khan M.T., Gainor J.F. et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res*. 2014;20(22):5686–5696. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1511.
 17. Tani T., Yasuda H., Hamamoto J., Kuroda A., Arai D., Ishioka K. et al. Activation of EGFR bypass signaling by TGF α overexpression induces acquired resistance to alectinib in ALK-translocated lung cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(1):162–171. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0084.
 18. Camidge D.R., Peters S., Mok T., Gadgeel S.M., Cheema P.K., Pavlakis N. et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018;36(15S):9043. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9043.
 19. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Ahn J.S., Kim D.W. et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
 20. Nakagawaa K., Hidak T., Nokihara H., Morise M., Azuma K., Kim Y.H. et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;139:195–199. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.025.
 21. Correction to *Lancet Oncol* 2016; 17: 234–42 (Erratum in: Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riey G., Cetnar J., Westet H. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):234–242. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30077-3.
 22. Ou S.H., Ahn J.S., De Petris L., Govindan R., Yang J.C., Hughes B. et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661–668. doi: 10.1200/jco.2015.63.9443.
 23. Novello S., Mazieres J., Oh J.J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland A. et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1409–1416. doi: 10.1093/annonc/mdy121.
 24. Fan J., Fong T., Xia Z., Zhang J., Luo P. The efficacy and safety of ALK inhibitors in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Cancer Med*. 2018;7(10):4993–5005. doi: 10.1002/cam4.1768.
 25. Hida T., Seto T., Horinouchi H., Maemondo M., Takeda M., Hotta K. et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9. *Cancer Sci*. 2018;109(9):2863–2872. doi: 10.1111/cas.13721.
 26. Kim D.W., Tiseo M., Ahn M.J., Reckamp K.L., Hansen K.H., Kim S.W. et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(22):2490–2498. doi: 10.1200/JCO.2016.71.5904.
 27. Camidge D.R., Kim H.R., Ahn M.J., Han J.H., Hochmair M.J., Lee K.H. et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor – Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592–3603. doi: 10.1200/JCO.20.00505.
 28. Stinchcombe T., Doebele R.C., Wang X.F., Gerber D., Horn L., Camidge D.R. Preliminary Clinical and Molecular Analysis Results From a Single-Arm Phase 2 Trial of Brigatinib in Patients With Disease Progression After Next-Generation ALK Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced ALK+ NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(1):156–161. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.018.
 29. Collier T.L., Normandin M.D., Stephenson N.A., Livni E., Liang S.H., Wooten D.W. et al. Synthesis and preliminary PET imaging of (11) C and (18) F isotopologues of the ROS1/ALK inhibitor lorlatinib. *Nat Commun*. 2017;8:15761. doi: 10.1038/ncomms15761.
 30. Johnson T.W., Richardson P.F., Bailey S., Brooun A., Burke B.J., Collins M.R. et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ROS oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem*. 2014;57(11):4720–4744. doi: 10.1021/jm500261q.
 31. Zou H.Y., Friboulet L., Kodack D.P., Engstrom L.D., Li Q., West M. et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell*. 2015;28(1):70–81. doi: 10.1016/j.ccell.2015.05.010.
 32. Shaw A.T., Felip E., Bauer T.M., Besse B., Navarro A., Postel-Vinay S. et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590–1599. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30680-0.
 33. Solomon B.J., Besse B., Bauer T.M., Felip E., Soo R., Camidge R. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1654–6167. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1. (Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019;20(1):e10).
 34. Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., Felip E., Goto Y., Liu G. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. November 19, 2020. *N Engl J Med*. 2020;383:2018–2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187.
 35. Socinski M.A., Mok T.S., Nishio M., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F. et al. IMPower150 final analysis: Efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) and chemotherapy in first-line (1L) metastatic nonsquamous (nsq) non-small cell lung cancer (NSCLC) across key subgroups. *Cancer Res*. 2020;80(16S):CT216. doi: 10.1158/1538-7445.AM2020-CT216.

Информация об авторах:

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; lkoskos@mail.ru

Крутелева Светлана Юрьевна, врач-онколог, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; kruteleva2009@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncological Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru

Svetlana Yu. Kruteleva, Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; kruteleva2009@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru

Анализ клинической эффективности ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 абемациклиба на примере лечения пациента с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы

А.Ю. Горяинова^{1,2}, А.И. Стукань^{1,2}✉, jolie86@bk.ru, Е.В. Лымарь¹, С.В. Шаров^{1,2}, Р.А. Мурашко^{1,2}, Д.В. Андреев^{1,2}

¹ Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

² Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Лечение распространенного гормон-рецептор-позитивного (ГР-позитивного) рака молочной железы (РМЖ) представляет собой достаточно сложную задачу по причине возникновения резистентности к стандартному режиму лечения – эндокринотерапии. Проблема возникновения устойчивости к терапии привела к изучению роли опухолевого микроокружения в ответе опухоли и реализации эффективности лекарственных препаратов. Новый класс противоопухолевых препаратов – ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK 4/6) – демонстрирует эффективность с продлением времени без прогрессирования в комбинации с гормонотерапией и позволяет значимо отсрочить время назначения цитотоксической терапии. При этом дополнительным механизмом, кроме ингибирования клеточного цикла опухолевых клеток, является влияние препаратов на клеточные компоненты микроокружения опухоли. Так, по доклиническим данным и в клинических исследованиях установлены повышение иммуногенности опухоли и активация противоопухолевого иммунного ответа как реакции на применение ингибиторов CDK 4/6. Этот уникальный механизм может быть использован в качестве стратегии повышения эффективности противоопухолевых препаратов, назначенных в более поздних линиях, а также с целью повышения чувствительности к блокаторам контрольных иммунных точек.

В статье представлен анализ клинической эффективности комбинированной терапии ингибитора ароматазы с ингибитором CDK 4/6 абемациклибом у мужчины с ГР-позитивным РМЖ. При этом назначение ингибиторов ароматазы в представленном клиническом случае весьма оправдано ввиду возможного генетического нарушения метаболизма половых гормонов с учетом патофизиологических основ развития гинекомастии у мужчин. Несмотря на отсутствие объективного ответа на комбинированную терапию, у пациента наблюдается длительная стабилизация. Это может быть следствием повышения иммунореактивности опухоли, накопительного эффекта с развитием сенесцентности опухолевых клеток и последующим апоптозом. Также весьма вероятно, что после применения ингибитора CDK 4/6 абемациклиба цитотоксические химиопрепараты покажут большую эффективность ввиду активно измененной иммунореактивности опухолевого микроокружения.

Ключевые слова: гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы, ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6, CDK 4/6, гормонотерапия, рак молочной железы у мужчин, микроокружение опухоли

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Мурашко Р.А., Андреев Д.В. Анализ клинической эффективности ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 абемациклиба на примере лечения пациента с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2021;(4S): 25–32. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-25-32.

Конфликт интересов: Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании Eli Lilly. Это никак не повлияло на результаты исследования.

Analysis of the clinical efficacy of the cyclin-dependent kinase inhibitor 4/6 Abemaciclib on the clinical case of a male with hormonereceptor-positive breast cancer

Alla Y. Goryainova^{1,2}, Anastasia I. Stukan^{1,2}✉, jolie86@bk.ru, Elena V. Lyymar¹, Sergey V. Sharov^{1,2}, Roman A. Murashko^{1,2}, Dmitriy V. Andreev^{1,2}

¹ Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

² Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

The treatment of advanced hormone-receptor-positive (HR+) breast cancer (BC) is a rather difficult task due to the emergence of resistance to the standard treatment regimen – endocrine therapy. This circumstance has led to the investigation of the role of the tumor microenvironment in the tumor response and the realization of the treatment efficiency. A new class of antitumor drugs – inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 (CDK 4/6) in combination with endocrine therapy demonstrates the efficiency in prolonging the progression free survival and significantly delays the time of cytotoxic therapy administration. In this case,

an additional mechanism of tumor regression, besides inhibition of cell cycle of tumor cells is the influence on the cellular component of the tumor microenvironment. Thus, according to preclinical data and results of clinical studies, an increase in the immunogenicity of the tumor and the activation of the antitumor immune response was established. This unique mechanism can be used as a strategy to increase the efficiency of antitumor drugs prescribed in later lines, as well as to increase sensitivity to immune checkpoint inhibitors.

The article presents an analysis of the clinical efficiency of an aromatase inhibitor in combination with a CDK 4/6 - inhibitor Abemaciclib in male with HR-positive breast cancer. At the same time, the appointment of aromatase inhibitors in the presented clinical case is very justified due to the possible genetic violation of the metabolism of sex hormones, taking into account the pathophysiological bases of male gynecomastia. Despite the lack of an objective response to combination therapy, the patient has a long-term stabilization. This may be due to an increase in the immunoreactivity of the tumor, a cumulative effect with the development of senescence of tumor cells and subsequent apoptosis. Also, it is very likely that after the use of the CDK 4/6 inhibitor Abemaciclib, cytotoxic chemotherapy drugs will show greater effectiveness due to the actively altered immunoreactivity of the tumor microenvironment.

Keywords: hormone-receptor-positive breast cancer, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors, CDK 4/6 hormone therapy, breast cancer in men, tumor microenvironment

For citation: Goryainova A.Y., Stukan A.I., Lyman E.V., Sharov S.V., Murashko R.A., Andreev D.V. Analysis of the clinical efficacy of the cyclin-dependent kinase inhibitor 4/6 Abemaciclib on the clinical case of a male with hormonereceptor-positive breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(S4):25–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-25-32.

Conflict of interest: This article was prepared with the support of the pharmaceutical company Eli Lilly. This did not affect the results of the study.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике решение вопроса о терапии гормон-рецептор-позитивного (ГР-позитивного) рака молочной железы (РМЖ) основано на первичной распространенности заболевания, индекса пролиферативной активности Ki-67, HER2-статусе, а также генетических особенностях опухоли [1].

Несмотря на то что ранний ГР-позитивный РМЖ имеет благоприятный прогноз в отношении показателей выживаемости, распространенные формы требуют взвешенного подхода к выбору тактики лечения. По современным данным, персонализированный выбор лекарственной терапии способен повлиять на эффективность последующих видов лечения РМЖ.

До недавнего времени подходы к терапии рака были сфокусированы в области влияния на опухолевые клетки. Тем не менее появляется все больше доказательств значимой роли клеточного состава микроокружения в ответе на лечение, прогрессировании заболевания и резистентности к терапии. На основании этих биологических особенностей разрабатываются и исследуются лекарственные препараты, нацеленные на компоненты микроокружения опухоли.

По доклиническим данным и с учетом результатов клинических исследований установлено, что значимое влияние на эволюцию опухоли оказывают опухолевые ассоциированные фибробласты (ОАФ), макрофаги, адипоциты, иммунные клетки, эндотелиальные клетки, перициты и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), а также растворимые факторы [2]. Так, очевидно, что прогрессирование злокачественного процесса является следствием сложных взаимодействий стромальных компонентов опухоли с опухолевыми клетками. При эстроген-рецептор-позитивном (ЭР-позитивном) РМЖ значение реакций иммунного микроокружения и опухолевой стромы актив-

но изучается в плане опухолевого ответа на стандартные методы терапии. При этом влияние на компоненты микроокружения рассматривается как возможная стратегия повышения ответа опухоли на последующую терапию, в т. ч. на иммуноонкологические препараты.

Подходы к терапии ГР-позитивного HER2-негативного рака основаны на чувствительности опухолевых клеток к снижению активации эстрогенового сигнального механизма, что ведет к замедлению опухолевого роста. Тем не менее серьезной проблемой в терапии диссеминированного или метастатического заболевания является резистентность к эндокринотерапии. В настоящее время стал доступен новый класс противоопухолевых препаратов – ингибиторов циклин-зависимых киназ, демонстрирующий значимую эффективность у пациентов, резистентных к эндокринотерапии. В этой группе зарегистрированы препараты палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб, общий механизм действия которых реализуется ввиду кратковременного торможения CDK 4/6 и обратимой остановки клеточного цикла в фазе G1. При этом абемациклиб обладает более выраженной избирательностью в отношении CDK 4. В исследованиях препарат демонстрирует в монорежиме объективный ответ в 19,7% случаев, контроль заболевания – у 42,2 % больных. При этом отмечена медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) 5,95 мес. при медиане общей выживаемости (ОВ) 22,32 мес. [3]. Комбинация фульвестранта с абемациклибом повышает показатели эффективности терапии фульвестрантом – ВБП 16,9 мес. в сравнении с 9,3 мес. ($p < 0,001$), при этом объективный ответ составляет 35% против 16% ($p < 0,001$), медиана ОВ 46,7 мес. против 37,3 мес. при эндокринотерапии в монорежиме ($p = 0,01$) [4, 5]. Комбинация абемациклиба с ингибитором ароматазы (ИА) по сравнению в ИА в 1-й линии приводит к увеличению медианы ВБП почти в 2 раза – с 14,76 мес. до 28,18 мес. ($p = 0,000002$) [6].

По доклиническим данным эффективность препарата может быть связана в большей степени с влиянием на микроокружение и повышение иммунореактивности опухоли. В связи с этим весьма перспективным является изучение ответа опухоли на терапию циклин-зависимыми киназами с учетом анализа состава микроокружения, а также его изменений после терапии, в т. ч. и при возникновении резистентности к эндокринотерапии при ГР-позитивном РМЖ.

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРООКРУЖЕНИЯ ЭСТРОГЕН-РЕЦЕПТОР-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изучение роли клеточного и стромального состава опухоли в последние несколько лет находится под пристальным вниманием исследователей. Накоплено немало доказательств влияния микроокружения опухоли на реализацию действия противоопухолевого лечения и эффективность терапии. В нескольких исследованиях выявлено, что опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) в микроокружении РМЖ протектируют опухолевые клетки от реализации иммунного ответа. ОАФ, изолированные от мыши и человеческих опухолей, могут напрямую супрессировать Т-клеточный ответ *in vitro*, а снижение их активности увеличивает CD8+ Т-клеточный ответ на моделях РМЖ под влиянием химиотерапии [7–9].

В другом исследовании выявлена ассоциация между ОАМ, экспрессирующими CD204 с клинико-патогистологическими характеристиками при инвазивном РМЖ. Высокий уровень экспрессии CD204 был ассоциирован с низкими показателями ВБП и безметастатической выживаемости [10]. При ЭР-позитивном РМЖ только 20% опухолей демонстрируют экспрессию PD-L1 в сравнении с 58% при тройном негативном подтипе. Этот механизм основан на том, что эстрогеновые рецепторы-альфа являются негативными регуляторами транскрипции гена PD-L1. Также генетический анализ базы данных TCGA выявил, что уровень мРНК PD-L1 ЭР-альфа-позитивного рака был значительно ниже, чем при ЭР-негативных опухолях [11–13].

Таким образом, иммунный ответ и экспрессия ЭР не являются абсолютно различными феноменами. Показано, что антиэстрогены индуцируют иммуносупрессию в микроокружении опухоли посредством TGFβ-зависимого механизма, что приводит к развитию резистентности к антиэстрогенам при РМЖ [14].

В исследованиях, анализирующих влияние антиэстрогенной терапии на взаимодействия CD8+ опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ), ОАМ и ЭР-позитивных клеток РМЖ, показано, что этот подход может быть использован в разработке лекарственной терапии рака. При ответе на эндокринную терапию растворимые факторы кондиционированной среды ОАФ индуцируют резистентность к тамоксифену на моделях ЭР-позитивного РМЖ [15]. Однако при со-культивировании ОАФ с MCF-7 – клеточными линиями РМЖ – было выявлено 2 популяции ОАФ по экспрессии CD146. При РМЖ CD146-негативные ОАФ ингибируют ЭР-экспрессию на клеточ-

ных линиях MCF-7, уменьшают чувствительность к эстрогену, повышают резистентность к тамоксифену. При этом присутствие CD146+ ОАФ стимулировало экспрессию ЭР-альфа, поддерживало эстрогензависимую пролиферацию и чувствительность к тамоксифену. Кондиционированная среда CD146+ ОАФ восстанавливала чувствительность к тамоксифену резистентных клеток РМЖ. Профиль экспрессии генов CD146-негативных ОАФ коррелировал со снижением ответа на тамоксифен и худшими прогнозами [16].

Несмотря на то что абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб эффективны в отношении ЭР-позитивного РМЖ в комбинации с эндокринотерапией, только абемациклиб демонстрирует эффективность в монорежиме [17]. Известно, что ингибиторы циклин-зависимых киназ приводят к остановке клеточного цикла в фазе G1. Доклинические данные продемонстрировали влияние в плане ингибирования клеток в большей степени, чем клеточной смерти и регрессии опухоли [18]. Тем не менее по некоторым данным гибель опухолевых клеток и регрессия опухоли были вызваны действием абемациклиба. Эти наблюдения совместно с данными клинических исследований показывают уменьшение размера опухоли, что говорит о наличии дополнительного механизма действия абемациклиба, кроме влияния на клеточный цикл [17].

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4/6

Доклинические данные свидетельствуют о реализации дополнительного механизма действия абемациклиба путем развития сенесцентности опухолевых клеток и активации иммунного воспаления. Выявлено, что при терапии абемациклибом *in vitro* влияние на клеточные линии РМЖ реализуется сенесцентностью и апоптозом [18]. Также известно, что клетки в состоянии сенесцентности могут инициировать комплексный провоспалительный ответ – т. н. секреторный фенотип ответа, ассоциированный с сенесцентностью. При этом рекрутируются иммунокомпетентные клетки, в частности Т-лимфоциты и макрофаги, для реализации активации воспалительного микроокружения, что ведет к элиминации сенесцентных клеток [19].

Клинические наблюдения объективных ответов на абемациклиб отмечены только после нескольких циклов терапии, а повышение инфильтрации Т-лимфоцитами отмечено в неоадьювантном лечении. При этом наблюдаются отсроченная активация иммунной системы и ответы на иммуноонкологические препараты [17, 20]. Кроме этого, продемонстрирована способность повышения антигенпрезентирующего потенциала ингибиторов CDK 4/6, включая абемациклиб, в промотировании противоопухолевого иммунного ответа посредством повышения антигенной презентации и активации Т-клеточного механизма [21, 22].

Большинство опухолей ЭР-позитивного РМЖ имеют ослабленную функцию Rb и являются слабоиммуногенными.

Однако ингибиторы CDK 4/6 способны повышать чувствительность опухоли к ингибиторам контрольных иммунных точек. Способность ингибиторов CDK 4/6 повышать противоопухолевый иммунитет, помимо индукции остановки клеточного цикла, показано на мышиной модели РМЖ и других солидных опухолей. Это было подтверждено транскриптомным анализом биопсийных блоков из клинических исследований CDK 4/6 ингибиторов у больных РМЖ. В целом CDK 4/6 ингибиторы обладают цитостатическим действием на раковые клетки без прямого влияния на апоптоз, повышают их способность к презентированию антигенов и стимулируют цитотоксические Т-клетки [22]. Доступны данные по геномной экспрессии из исследования NeoPalAna, где пациентам с первичным ЭР-позитивным РМЖ была выполнена биопсия опухоли до, после 2 и после 12 недель лечения палбоциклибом. Палбоциклиб снижал экспрессию генов мишеней E2F и другие маркеры клеточного цикла. Ингибиторы CDK 4/6 повышают противоопухолевый иммунный ответ несколькими механизмами: стимулируют антигенпрезентирующую способность и устраняют иммуносупрессивную популяцию Treg, останавливая их пролиферацию. Этот механизм может иметь и другую основу – супрессирование оси Rb – E2F, приводящее к уменьшению экспрессии DNMT1, что провоцирует гипометилирование генов, регулирующих иммунный ответ [23–25].

Селективная супрессия пролиферации Treg (а не CD8+ или CD4+ Т-лимфоцитов) может быть объяснена высокой экспрессией ключевого медиатора пути CDK 4/6 Rb1 в регуляторных Т-клетках Tregs, что связано с более высокой экспрессией Rb1 в Tregs, чем CD8+ Т cells в соотношении 3 : 1 [26].

В целом повышение иммунного ответа опухоли реализуется несколькими механизмами, и эти события промотируют Т-клеточный ответ, что может привести к повышению эффективности ингибиторов контрольных иммунных точек [22].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НЕСТЕРОИДНЫМ ИНГИБИТОРОМ АРОМАТАЗЫ ЛЕТРОЗОЛОМ С ИНГИБИТОРОМ ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4/6 АБЕМАЦИКЛИБОМ

Пациент С., 1971 года рождения, обратился в Клинический онкологический диспансер № 1 Краснодара в октябре 2018 г. с жалобами на увеличение правой молочной железы и изъязвление кожи над ней. Из анамнеза установлено, что образование обнаружил в июне 2018 г., лечился самостоятельно без эффекта.

При обследовании выполнена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) образования правой молочной железы. Цитологически выявлены комплексы клеток карциномы железы.

Установлен диагноз: рак правой грудной железы T4 N0 M0 III B st.

По рецепторному статусу выявлен люминальный А подтип: ИГХ – ЭР 50%, ПР 50%, HER2/neu – отр., Ki-67 10%. Герминальных мутаций BRCA 1/2 методом ПЦП

при анализе крови не выявлено. Наличие онкологических заболеваний в семье пациент отрицает.

В неоадьювантном режиме проведено 6 курсов паллиативной химиотерапии (ПХТ) в режиме Паклитаксел 175 мг/м² + Карбоплатин АИС6 с интервалом 21 день. Нежелательные эффекты терапии в виде тошноты 1-й степени, лейкопении 1-й степени носили транзиторный характер, купировались назначением симптоматической терапии.

После проведенной терапии в мае 2019 г. выполнено оперативное лечение – радикальная мастэктомия по Маддену справа. ПГИ № 91486-504 от 04 июня 2019 г.: инфильтрирующая карцинома неспецифического типа с инвазией в кожу и мышцу с терапевтическим патоморфозом 1-й степени, обнаружены метастазы в 12 лимфоузлах. В краях резекции метастазы не обнаружены. С сентября 2019 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в СОД 50 Гр. В адьювантном режиме проводилась антиэстрогенная терапия тамоксифеном.

При контрольном обследовании в ноябре 2019 г. по КТ-исследованию головного мозга (ГМ), органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) и малого таза (МТ) с контрастированием выявлено прогрессирование заболевания. Отмечены многочисленные полисегментарные очаговые образования в легких, соответствующие лимфогематогенным метастазам, внутригрудная лимфаденопатия, распространенный литический костный метастатический процесс, в т. ч. и в костях свода черепа.

Назначена монокимиотерапия Капецитабином 2 500 мг/м² с 1-го по 14-й день и остеомодифицирующая терапия золедроновой кислотой 4 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней.

После 6 курсов лечения выполнены КТ ОГК, ОБП, МТ от 17 июля 2020 г., выявлено прогрессирование процесса: многочисленные полисегментарные очаговые образования в легких соответствуют лимфогематогенным метастазам – появление нового очага в S5 справа; внутригрудная лимфаденопатия; отрицательная динамика распространенного смешанного литического костного метастатического процесса; одиночный метастаз в печень – susp.

При осмотре выяснилось, что пациент стал неспособен самостоятельно передвигаться, только на каталке, появились жалобы на болевой синдром в костях, но НОШ 3–4 балла, требует обезболивания. Объективно общесоматический статус ECOG составил 2–3.

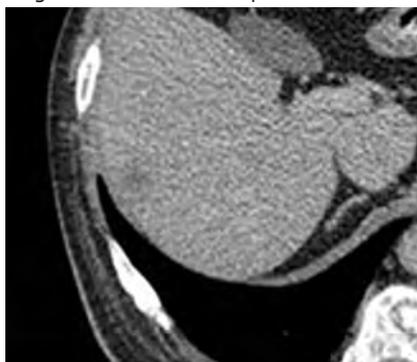
С августа 2020 г. начата терапия абемациклибом 300 мг/сут в комбинации с нестероидным ингибитором ароматазы летрозолом 2,5 мг/сут и введение золедроновой кислоты 4 мг в/в капельно 1 раз в 28 дней.

На фоне проведения комбинированной терапии ингибиторами ароматазы с CDK 4/6 –ингибитором абемациклибом – при промежуточном обследовании отмечены стабилизация заболевания по рентгенологической картине по КТ ОГК, ОБП, МТ от 11 ноября 2020 г., улучшение общесоматического статуса до ECOG 1 и уменьшение болевого синдрома. Пациент стал передвигаться самостоятельно.

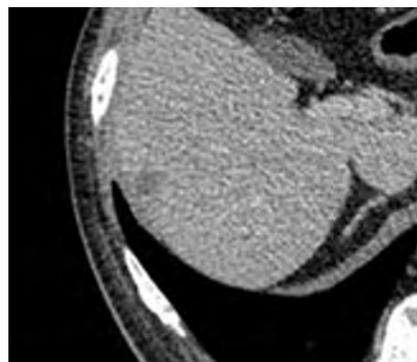
- **Рисунок 1.** Компьютерно-томографическая картина метастаза в печени, демонстрирующая стабилизацию процесса
- **Figure 1.** CT image of liver metastasis showing stabilization of the process



17.07.2020

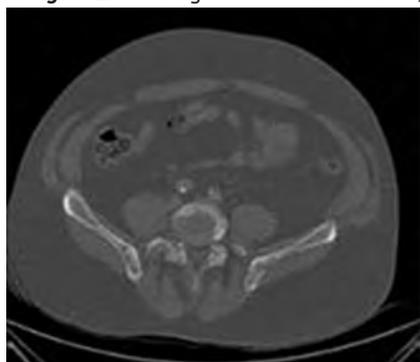


11.11.2020

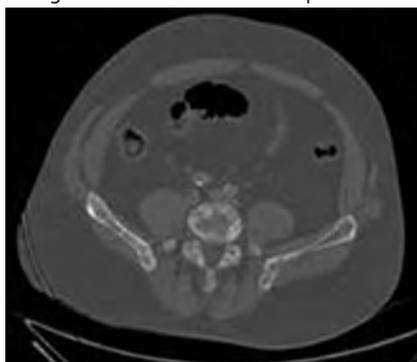


24.02.2021

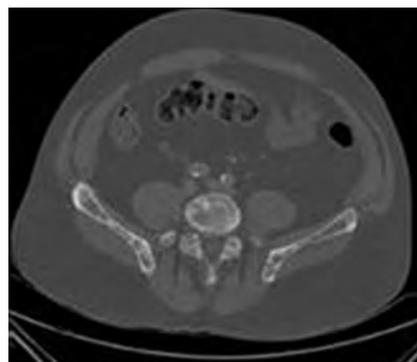
- **Рисунок 2.** Компьютерно-томографическая картина костных метастазов, демонстрирующая стабилизацию процесса в динамике
- **Figure 2.** CT image of bone metastases, showing the stabilization of the process over time



17.07.2020



11.11.2020



24.02.2021

- **Рисунок 3.** Компьютерно-томографическая картина внутригрудной лимфаденопатии, демонстрирующая положительную динамику процесса
- **Figure 3.** CT image of intrathoracic lymphadenopathy, showing the positive dynamics of the process



17.07.2020



11.11.2020

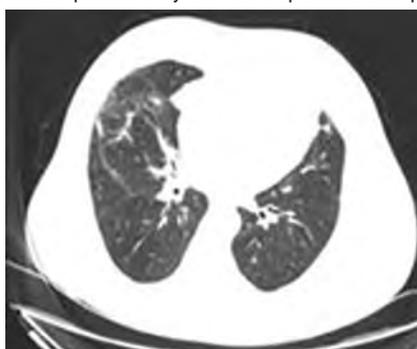


24.02.2021

- **Рисунок 4.** Компьютерно-томографическая картина, демонстрирующая тенденцию к положительной динамике плевральных и легочных метастазов
- **Figure 4.** CT picture showing a tendency towards positive dynamics of pleural and pulmonary metastases



17.07.2020



11.11.2020



24.02.2021

При очередном контрольном осмотре выполнены КТ ОГК, ОБП, МТ 24 февраля 2021 г. с картиной стабилизации процесса. Отмечена тенденция к положительной динамике плевральных и легочных метастазов на фоне послелучевого и послевоспалительного фиброза; стабилизация диссеминированного костного метастатического процесса с частичной склеротизацией; без отрицательной динамики одиночного метастаза в правой доле печени; выраженная положительная динамика внутригрудной лимфаденопатии.

Весьма показательным является сравнительный анализ данных КТ-исследования до начала комбинированной гормональной терапии и при промежуточном обследовании: КТ ОГК, ОБП, МТ от 17 июля 2020 г., 11 ноября 2020 г., 24 февраля 2021 г., где продемонстрирована тенденция положительной динамики плевральных и легочных метастазов на фоне послелучевого и послевоспалительного фиброза; стабилизация диссеминированного костного метастатического-процесса с частичной склеротизацией (*рис. 1–4*).

ОБСУЖДЕНИЕ

На момент написания статьи пациент получает ингибитор ароматазы совместно с CDK 4/6 – ингибитором абемациклибом – в течение 7 мес. с реализацией клинического ответа – стабилизацией заболевания по данным КТ-исследования. Тем не менее несмотря на отсутствие выраженного ответа, у пациента объективно отмечено улучшение общего состояния: способность к самостоятельному передвижению, уменьшение болевого синдрома.

Молодой возраст манифестации РМЖ в 47 лет позволил предположить у мужчины наличие дефекта гомологичной рекомбинации ДНК. Однако мутаций BRCA 1/2, характерных для славянской популяции, не было выявлено, что не исключает необходимости проведения NGS-исследования для выявления других соматических или герминальных типов мутаций в генах гомологичной рекомбинации ДНК. Однако несмотря на то что этиопатогенетические основы развития эстроген-рецептор-позитивного рака молочной железы у мужчин представляются менее изученными, в отличие от женской популяции больных, подходы к терапии мужчин остаются аналогичными женской форме заболевания. Тем не менее в исследованиях более осознанно следует подходить к изучению роли и особенностей функционирования половых гормонов у мужчин, больных РМЖ. Так, известно, что 17-β-эстрадиол (E2) является формой сывороточного и тканевого эстрогена у мужчин и женщин. При этом ген CYP19A1 кодирует фермент ароматазу, который преобразует тестостерон в E2 у обоих полов. Значимая роль E2 в развитии гинекомастии подтверждена в исследованиях у мужчин с инактивирующими мутациями эстрогенового рецептора-альфа (ЭР-альфа), либо ароматазы. Интересно, что активирующая мутация гена ароматазы CYP19A1 и патологическое соотношение тестостерона и эстрогена у мужчин лежат в основе большинства форм гинекомастии, что возможно считать состоянием, predisposing к развитию РМЖ у мужчин [27]. В случае

гиперэкспрессии ароматазы у многих мужчин имеются генетические изменения гена CYP19A1 – удвоение, инверсия или делеции, что приводит к гиперэкспрессии мРНК и повышению активности белка [28]. Гиперэкспрессия ароматазы с высокими уровнями эстрадиола и развитием гинекомастии выявлена у мальчиков с редкими заболеваниями: фиброламельлярной карциномой, опухолью полового тяжа, синдромом Пейтца – Егерса [29, 30]. Весьма важным моментом в метаболизме эстрогенов является их инактивация через сульфатную конъюгацию, которая катализируется эстрогеновой сульфотрансферазой (ЭСГ) в печени и других органах, что может влиять на концентрацию эстрогена в органах [31]. У мужчин самые высокие концентрации и активность ЭСТ находятся в яичке, но они также встречаются в придатке яичка и семявыносящем протоке. Важным в этом процессе также является то, что тестикулярный и эпидидимальный ЭСТ регулируются лютеинизирующим гормоном и андрогенами [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует уникальный опыт назначения комбинированной терапии ингибитором ароматазы совместно с ингибитором CDK 4/6 абемациклибом у мужчины, страдающего раком молочной железы. Подобного пациента не часто можно встретить в клинической практике онколога ввиду редкого развития РМЖ у мужчин и отсутствия данных по предпочтительной стратегии гормонотерапии, тем более по применению ингибиторов CDK 4/6 с подтвержденной клинической эффективностью у мужчин. Назначение ингибиторов ароматазы в представленном клиническом случае следует считать оправданным ввиду возможного генетического нарушения метаболизма половых гормонов. Также с учетом патофизиологических основ метаболизма мужских гормонов следует рассмотреть опцию назначения агонистов ЛГРГ. Несмотря на отсутствие объективного ответа на комбинированную терапию абемациклибом и ингибитором ароматазы, у пациента наблюдается длительная стабилизация. С учетом доклинических данных о повышении иммунореактивности опухоли и накопительном эффекте с развитием сенесцентности опухолевых клеток и последующим апоптозом в перспективе можно предположить как длительный эффект, так и объективный ответ на лечение. Кроме этого, весьма вероятно, что после применения ингибитора циклин-зависимых киназ абемациклиба цитотоксические химиопрепараты покажут большую эффективность из-за активно измененной иммунореактивности опухолевого микроокружения. Что еще более обнадеживает, в последующем сохраняются возможность получения биопсийного материала из метастатического очага и выполнение молекулярно-генетического анализа для назначения иммуноонкологических препаратов. 

Поступила / Received 24.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.03.2021
Принята в печать / Accepted 16.03.2021

- Pondé N.F., Zardavas D., Piccart M. Progress in Adjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1):27–44. doi: 10.1038/s41571-018-0089-9.
- Diaz Bessone M.I., Gattas M.J., Laporte T., Tanaka M., Simian M. The Tumor Microenvironment as a Regulator of Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:547. doi: 10.3389/fendo.2019.00547.
- Dickler M.N., Tolane S.M., Rugo H.S., Cortes J., Dieras V., Patt D. et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, As a Single Agent, in Patients with Refractory HRp/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5218–5224. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-17-0754.
- Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clinical Oncology.* 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/jco.2017.73.7585.
- Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
- 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.
- Ruffell B., Coussens L.M. Macrophages and Therapeutic Resistance in Cancer. *Cancer Cell.* 2015;27(4):462–472. doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.015.
- DeNardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E., Ruffell B., Shiao S.L., Madden S.F. et al. Leukocyte Complexity Predicts Breast Cancer Survival and Functionally Regulates Response to chemotherapy. *Cancer Discov.* 2011;1(1):54–67. doi: 10.1158/2159-8274.cd-10-0028.
- Zhang B., Cao M., He Y., Liu Y., Zhang G., Yang C. et al. Increased Circulating M2-Like Monocytes in Patients with Breast Cancer. *Tumour Biol.* 2017;39(6):1010428317711571. doi: 10.1177/1010428317711571.
- Miyasato Y., Shiota T., Ohnishi K., Pan C., Yano H., Horlad H. et al. High Density of CD204-Positive Macrophages Predicts Worse Clinical Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Cancer Sci.* 2017;108(8):1693–700. doi: 10.1111/cas.13287.
- Ogba N., Manning N.G., Bliesner B.S., Ambler S.K., Haughian J.M., Pinto M.P. et al. Luminal Breast Cancer Metastases and Tumor Arousal from Dormancy Are Promoted by Direct Actions of Estradiol and Progesterone on the Malignant Cells. *Breast Cancer Res.* 2014;16(6):489. doi: 10.1186/s13058-014-0489-4.
- Rugo H.S., Delord J.P., Im S.A., Ott P.A., Piha-Paul S.A., Bedard P.L. et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Patients with Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2018;24(12):2804–2811. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-17-3452.
- Liu L., Shen Y., Zhu X., Lv R., Li S., Zhang Z. et al. ERα Is a Negative Regulator of PD-L1 Gene Transcription in Breast Cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;505(1):157–161. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.005.
- Joffroy C.M., Buck M.B., Stope M.B., Popp S.L., Pfizenmaier K., Knabbe C. Antiestrogens Induce Transforming Growth Factor beta-Mediated Immunosuppression in Breast Cancer. *Cancer Res.* 2010;70(4):1314–1322. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-3292.
- Pontiggia O., Sampayo R., Raffo D., Motter A., Xu R., Bissell M.J. et al. The Tumor Microenvironment Modulates Tamoxifen Resistance in Breast Cancer: A Role for Soluble Stromal Factors and Fibronectin Through Beta1 Integrin. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(2):459–471. doi: 10.1007/s10549-011-1766-x.
- Brechbuhl H.M., Finlay-Schultz J., Yamamoto T.M., Gillen A.E., Cittelly D.M., Tan A.C. et al. Fibroblast Subtypes Regulate Responsiveness of Luminal Breast Cancer to Estrogen. *Clin Cancer Res.* 2017;23(7):1710–1721. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2851.
- Patnaik A., Rosen L.S., Tolane S.M., Tolcher A.W., Goldman J.W., Gandhi L. et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, An Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2016;6(7):740–753. doi: 10.1158/2159-8290.cd-16-0095.
- Torres-Guzmán R., Calsina B., Hermoso A., Baquero C., Alvarez B., Amat J. et al. Preclinical Characterization of Abemaciclib in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Oncotarget.* 2017;8(41):69493–69507. doi: 10.18632/oncotarget.17778.
- Muñoz-Espin D., Serrano M. Cellular Senescence: from Physiology to Pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(7):482–496. doi: 10.1038/nrm3823.
- Schaer D.A., Beckmann R.P., Dempsey J.A., Huber L., Forest A., Amaladas N. et al. The CDK4/6 Inhibitor Abemaciclib Induces a T Cell Inflamed Tumor Microenvironment and Enhances the Efficacy of PD-L1 Checkpoint Blockade. *Cell Rep.* 2018;22(11):2978–2994. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.053.
- Deng T., Wang J., Jenkins E.S., Li R.W., Dries S., Yates R.K. et al. CDK4/6 Inhibition Augments Antitumor Immunity by Enhancing T-cell Activation. *Cancer Disc.* 2018;8(2):216–233. doi: 10.1158/2159-8290.cd-17-0915.
- Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C., Brinlones H., Sceney J., Li B.B. et al. CDK4/6 Inhibition Triggers Anti-Tumour Immunity. *Nature.* 2017;548(7668):471–475. doi: 10.1038/nature23465.
- Roulois D., Loo Yau H., Singhania R., Wang Y., Danesh A., Shen S.Y. et al. DNA-Demethylating Agents Target Colorectal Cancer Cells by Inducing Viral Mimicry by Endogenous Transcripts. *Cell.* 2015;162(5):961–973. doi: 10.3410/f.725752342.793510775.
- Chiappinelli K.B., Strissel P.L., Desrichard A., Li H., Henke C., Akman B. et al. Inhibiting DNA Methylation Causes an Interferon Response in Cancer via dsRNA Including Endogenous Retroviruses. *Cell.* 2015;162(5):974–986. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.011.
- Obata Y., Furusawa Y., Endo T.A., Sharif J., Takahashi D., Atarashi K. et al. The Epigenetic Regulator Uhrf1 Facilitates the Proliferation and Maturation of Colonic Regulatory T Cells. *Nat Immunol.* 2014;15(6):571–579. doi: 10.1038/ni.2886.
- 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.
- Hammes S.R., Levin E.R. Impact of Estrogens in Males and Androgens in Females. *J Clin Invest.* 2019;129(5):1818–1826. doi: 10.1172/jci125755.
- Fukami M., Shozu M., Soneda S., Kato F., Inagaki A., Takagi H. et al. Aromatase Excess Syndrome: Identification of Cryptic Duplications and Deletions Leading to Gain of Function of CYP19A1 and Assessment of Phenotypic Determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E1035–E1043. doi: 10.1210/jc.2011-0145.
- Coen P., Kulin H., Ballantine T., Zaino R., Frauenhoffer E., Boal D. et al. An Aromatase-Producing Sex-Cord Tumor Resulting in Prepubertal Gynecomastia. *N Engl J Med.* 1991;324(5):317–322. doi: 10.1056/nejm19910313240507.
- Gougar E., Saloustros E., Stratakis C.A. Large-Cell Calcifying Sertoli Cell Tumors of the Testes in Pediatrics. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(4):518–522. doi: 10.1097/mop.0b013e328355a279.
- Song W.C. Biochemistry and reproductive endocrinology of estrogen sulfotransferase. *Ann NY Acad Sci.* 2001;948:43–50. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03985.x.
- Cooke P.S., Nanjappa M.K., Ko C., Prins G.S., Hess R.A. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev.* 2017;97(3):995–1043. doi: 10.1152/physrev.00018.2016.

Вклад авторов:

Разработка концепции и дизайна – **Горяинова А.Ю., Стукань А.И.**

Написание текста – **Стукань А.И.**

Проверка критически важного интеллектуального содержания – **Шаров С.В.**

Окончательное утверждение для публикации статьи – **Мурашко Р.А.**

Анализ и интерпретация данных – **Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.**

Перевод на английский язык – **Стукань А.И.**

Анализ динамики процесса по КТ-исследованию, подбор КТ-изображений для иллюстрации материала – **Андреев Д.В.**

Contribution of authors:*Concept and design development* – **Alla Y. Goryainova, Anastasia I. Stukan***Text writing* – **Anastasia I. Stukan***Critical intellectual content validation* – **Sergey V. Sharov***Final approval for publication of the article* – **Roman A. Murashko***Analysis and interpretation of data* – **Alla Y. Goryainova, Elena V. Lymar***Translation into English* – **Anastasia I. Stukan***Analysis of process dynamics according to CT scan, selection of CT images to illustrate the material* – **Dmitriy V. Andreev****Информация об авторах:****Горяинова Алла Юрьевна**, заведующая координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0001-7127-7945**Стукань Анастасия Игоревна**, к.м.н., врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0002-0698-7710; jolie86@bk.ru**Лымарь Елена Владимировна**, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ORCID: 0000-0002-6866-1425**Шаров Сергей Викторович**, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0002-8715-2992**Мурашко Роман Алексеевич**, к.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0001-8084-8770**Андреев Дмитрий Валерьевич**, врач-радиолог отдела лучевой диагностики, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры лучевой диагностики, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: 0000-0003-3041-520X**Information about the authors:****Alla Y. Goryainova**, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0001-7127-7945**Anastasia I. Stukan**, Cand. Sci (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0002-0698-7710; jolie86@bk.ru**Elena V. Lymar**, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; ORCID: 0000-0002-6866-1425**Sergey V. Sharov**, Cand. Sci (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0002-8715-2992**Roman A. Murashko**, Cand. Sci (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0001-8084-8770**Dmitriy V. Andreev**, Radiologist, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0003-3041-520X

Применение новой комбинации «авелумаб + акситиниб» у больных метастатическим раком почки в первой линии лекарственного лечения

Б.Я. Алексеев^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-3398-4128, byalekseev@mail.ru

И.М. Шевчук^{2,3}, ORCID: 0000-0002-6877-0437, imshevchuk@mail.ru

В.П. Алешин³, ORCID: 0000-0002-0152-5525, vladislav.aleshin09@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

³ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51, стр. 1

Резюме

Введение. Одновременное ингибирование иммунной контрольной точки запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1)/PD-L1 и передачи сигналов VEGF/VEGFR продемонстрировало синергетический противоопухолевый эффект на доклинических моделях. В статье приведены результаты исследования III фазы JAVELIn Renal 101 (NCT02684006), а также опыт применения данной комбинации в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В 2016 г. стартовало рандомизированное исследование III фазы JAVELIn Renal 101 (NCT02684006), посвященное сравнительной оценке эффективности комбинации авелумаба и акситиниба против сунитиниба у ранее нелеченых пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). В исследование включены 886 пациентов, которые рандомизированы 1:1 в группу авелумаб + акситиниб (442 пациента) или в группу сунитиниба (444 пациента). В общей сложности 560 (63,2%) пациентов имели положительную экспрессию PD-L1 в опухоли (PD-L1+): n = 270 в группе комбинированной терапии и n = 290 в группе сунитиниба.

Результаты и обсуждение. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 13,8 мес. при использовании авелумаба + акситиниба по сравнению с 7,2 мес. при приеме сунитиниба (ОР для прогрессирования заболевания или смерти 0,61; ДИ 95%). В общей популяции медиана ВБП составила 13,8 мес. по сравнению с 8,4 мес. (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,56 до 0,84; $p < 0,001$). Среди пациентов с PD-L1-положительным статусом опухоли частота объективного ответа составила 55,2% в группе авелумаб + акситиниб и 25,5% в группе сунитиниба. Средний срок наблюдения за общей выживаемостью – 11,6 и 10,7 мес., умерли 37 и 44 пациента соответственно. Нежелательные явления во время лечения возникли у 99,5% пациентов в группе авелумаб + акситиниб и у 99,3% пациентов в группе сунитиниба. Опыт применения комбинации авелумаба с акситинибом в реальной клинической практике был представлен на основании работы британских исследователей. В работу были включены 44 пациента мПКР, ранее не получавших лекарственную терапию. Средний срок наблюдения составил 6,9 мес. (0,8–13,5 мес). Средний возраст – 68 лет (48–81). Полученные клинические данные подтверждали результаты исследования JAVELIn Renal 101 о высокой эффективности комбинации авелумаба с акситинибом у больных мПКР в первой линии лекарственной терапии.

Заключение. Комбинация препаратов авелумаб + акситиниб показала высокую эффективность при лечении мПКР в первой линии терапии независимо от соматического статуса по ECOG, PD-L1-статуса и прогностической группы как в общей популяции, так и в популяции пациентов с PD-L1+, продемонстрировав увеличение как частоты объективного ответа, так и продолжительности ВБП.

Ключевые слова: акситиниб, авелумаб, метастатический почечно-клеточный рак, PD-L1, сунитиниб

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М., Алешин В.П. Применение новой комбинации «авелумаб + акситиниб» у больных метастатическим раком почки в первой линии лекарственного лечения. *Медицинский совет.* 2021;(4S):34–43. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-34-43.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of a new combination of avelumab + axitinib in patients with metastatic kidney cancer in the first line of treatment

Boris Ya. Alekseev^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-3398-4128, byalekseev@mail.ru

Irina M. Shevchuk^{2,3}, ORCID: 0000-0002-6877-0437, imshevchuk@mail.ru

Vladislav P. Aleshin³, ORCID: 0000-0002-0152-5525, vladislav.aleshin09@mail.ru

¹ National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125080, Russia

² Medical Institute of Continuing Professional Education of Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

³ Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Abstract

Introduction. Simultaneous inhibition of programmed cell death-1 (PD-1)/PD-L1 immune checkpoint and VEGF/VEGFR signaling has a synergistic antitumor effect in preclinical models. This article presents the results of the phase III study JAVELIn Renal 101 (NCT02684006), as well as the experience of using this combination in real clinical practice.

Materials and methods. In 2016, the JAVELIn Renal 101 randomized phase III trial (NCT02684006) was launched to compare the efficacy of avelumab and axitinib versus sunitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). The study included 886 patients randomized 1:1: avelumab + axitinib group (442 patients) and sunitinib group (444 patients). A total of 560 (63.2%) patients had PD-L1 positive tumor expression (PD-L1+): 270 in avelumab + axitinib group and 290 in sunitinib group.

Results and discussion. Median progression-free survival was 13.8 versus 7.2 months, respectively (RR for disease progression or death 0.61; 95% CI). In the general population median progression-free survival was 13.8 months versus 8.4 months, respectively (RR 0.69; 95% CI 0.56 to 0.84; $p < 0.001$). Among those with PD-L1-positive tumor status, the objective response rate was 55.2% in avelumab + axitinib group and 25.5% in the sunitinib group; the median follow-up period for overall survival was 11.6 months and 10.7 months; 37 vs 44 patients died, respectively. Adverse events during treatment occurred in 99.5% of patients in the avelumab + axitinib group and in 99.3% in the sunitinib group. Experience of using the combination of avelumab with axitinib in real practice was presented by British researchers in another study. The study included 44 patients with mRCC who had not previously received drug therapy. The mean follow-up period was 6.9 months (range 0.8–13.5 months). The mean age was 68 years (range 48–81). The obtained clinical data confirmed the results of the JAVELIn Renal 101 study with the high efficacy of avelumab + axitinib combination in patients with mRCC in the first line of drug therapy.

Conclusion. The avelumab + axitinib combination is effective in mRCC treatment regardless of ECOG, PD-L1 status and risk group. This combination shows objective rate and PFS increase both in general and PD-L1+ population.

Keywords: axitinib, avelumab, metastatic renal cell carcinoma, PD-L1, sunitinib

For citation: Alekseev B.Ya., Shevchuk I.M., Aleshin V.P. The use of a new combination of avelumab + axitinib in patients with metastatic kidney cancer in the first line of treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):34–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-34-43.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире диагностируется около 403 262 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), и примерно у 30% пациентов на момент постановки диагноза обнаруживается распространенный процесс [1, 2].

С 2005 г. для лечения больных диссеминированным раком почки (РП) применяются препараты, влияющие на рецепторы VEGF. Акситиниб – мощный и высокоселективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Препарат длительное время применялся в качестве эффективного лекарственного средства во второй линии лечения больных метастатическим ПКР (мПКР)¹ [3]. Рандомизированное исследование AXIS фазы III продемонстрировало значительное повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания при применении акситиниба по сравнению с сорафенибом [4–7]. Акситиниб также продемонстрировал противоопухолевую активность и управляемый профиль безопасности для лечения пациентов с мПКР в условиях первой линии в рандомизированных исследованиях [8, 9]. Кроме того,

акситиниб обладает иммуномодулирующим действием, которое проявляется в усилении инфильтрации опухоли иммунными клетками и ослаблении иммуносупрессорных клеток [8, 10].

Авелумаб – человеческое моноклональное антитело против лиганда запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1), ингибитор иммунной контрольной точки PD-1/PD-L1. Препарат продемонстрировал приемлемую безопасность и длительную противоопухолевую активность при множественных типах опухолей, включая ПКР [11–18].

Одновременное ингибирование иммунной контрольной точки запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1)/PD-L1 и передачи сигналов VEGF/VEGFR продемонстрировало синергетический противоопухолевый эффект на доклинических моделях [19, 20]. Таким образом возникла гипотеза о синергизме противоопухолевого клинического эффекта в результате комбинированного применения этих двух классов препаратов. Предварительные данные фазы 1b исследования иммуно-таргетной терапии авелумаб + акситиниб у ранее не получавших лечения пациентов с мПКР показали управляемый профиль безопасности и обнадеживающую противоопухолевую активность с частотой объективного ответа (ЧОО) 58% [21].

¹ American Cancer Society. *Survival rates for kidney cancer by stage*. 2017. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.

ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ JAVELIN RENAL 101

В 2016 г. стартовало рандомизированное исследование III фазы JAVELIn Renal 101 (NCT02684006), посвященное сравнительной оценке эффективности комбинации авелумаба и акситиниба против сунитиниба у ранее нелеченных пациентов с мПКР [22]. В период с 29 марта 2016 г. по 19 декабря 2017 г. 886 ранее нелеченных пациентов со светлоклеточным компонентом ПКР при наличии одного измеряемого очага в соответствии с критериями ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST) версии 1.1 и общего соматического статуса в соответствии с оценкой Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group performance status – ECOG PS) 0 или 1 были случайным образом распределены либо в группу авелумаб + акситиниб ($n = 442$), либо в группу сунитиниба ($n = 444$), и в общей сложности 560 (63,2%) пациентов имели положительную экспрессию PD-L1 в опухоли (PD-L1+): $n = 270$ в комбинированной группе и $n = 290$ в группе сунитиниба. Исходные демографические данные были сбалансированы между группами [22–25].

Авелумаб вводили в дозе 10 мг на килограмм массы тела в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 2 нед. За 30–60 мин до введения авелумаба применяли антигистаминные и жаропонижающие (парацетамол) средства. Акситиниб пациенты принимали перорально в начальной дозе 5 мг 2 раза в день по непрерывному графику приема. Сунитиниб использовался в дозе 50 мг перорально 1 раз в день в течение 4 нед. 6-недельного цикла [22]. Предусматривалось изменение доз таргетных агентов (повышение и снижение дозы акситиниба и снижение дозы сунитиниба) в соответствии с критериями токсичности согласно инструкции по применению препаратов². Снижение дозы авелумаба не разрешалось, но последующие инфузии можно было не проводить вследствие сохраняющихся токсических эффектов³. На момент отсечения данных в рамках второго промежуточного анализа (28 января 2019 г.) 242 (54,8%) пациента прекратили прием как авелумаба, так и акситиниба, а 336 (75,7%) пациентов прекратили лечение сунитинибом. Основной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания. 170 (38,5%) пациентов продолжали получать авелумаб + акситиниб, 8 (1,8%) продолжали получать только авелумаб, 22 (5,0%) продолжали получать только акситиниб и 108 (24,3%) продолжали получать только сунитиниб [26].

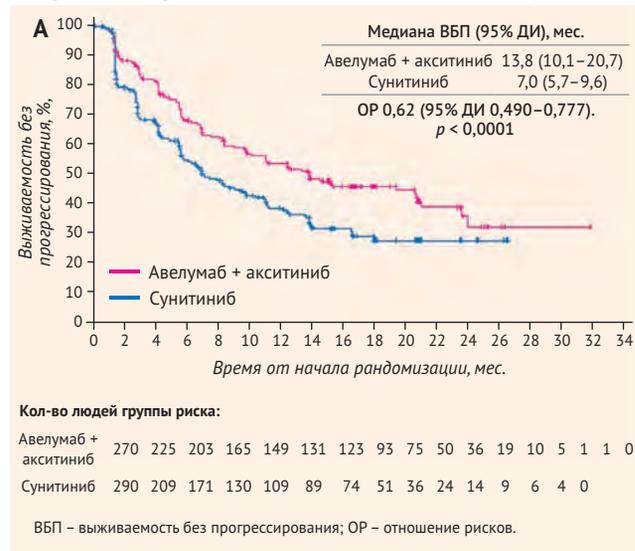
Среди пациентов в популяции PD-L1+ ВБП была значительно выше в группе комбинированной терапии, чем в группе сунитиниба [ОР 0,62 (95% доверительный интервал – ДИ 0,490–0,777); $p < 0,0001$] (рис. 1). Результаты лечения пациентов в общей популяции оказались аналогичными результатам в популяции PD-L1+, демонстрируя преимущества ВБП в комбинированной группе по срав-

нению с группой сунитиниба [ОР 0,69 (95% ДИ 0,574–0,825); $p < 0,0001$] (рис. 2).

На момент проведения второго промежуточного анализа медиана общей выживаемости (ОВ) еще не была достигнута. Средняя продолжительность наблюдения составила 19,3 мес. (95% ДИ 18,6–20,0) в группе комбинированной терапии и 19,2 мес. (95% ДИ 18,3–19,8) в группе сунитиниба. Среди пациентов в популяции PD-L1+ ОР составило 0,83 (95% ДИ 0,596–1,151; $p = 0,1301$; рис. 3). Смерть от любой причины констатирована в 66 (24,4%) случаях в группе комбинированной терапии, в группе сунитиниба умерли 79 (27,2%) пациентов. В общей популяции ОР составило 0,80 (95% ДИ 0,616–1,027; $p = 0,0392$; рис. 4). Смерть от любой причины констатирована у 109 (24,7%) пациентов в группе комбинированной терапии и у 129 (29,1%) в группе сунитиниба.

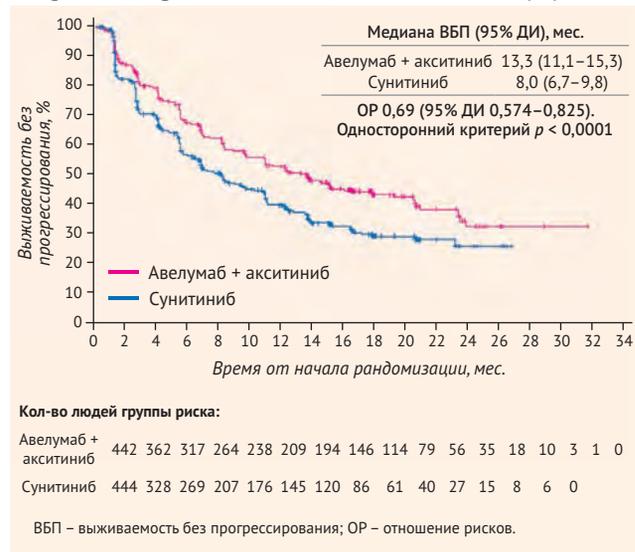
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в группе PD-L1+ пациентов

● **Figure 1.** Progression-free survival in the PD-L1+ population



● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в общей популяции пациентов

● **Figure 2.** Progression-free survival in the overall population



² *Inlyta (axitinib)*. New York: Pfizer; 2014 (package insert); *Sutent (sunitinib)*. New York: Pfizer; 2011 (package insert).

³ *Bavencio (avelumab) injection*. Darmstadt, Germany: Merck KGaA; 2018 (package insert).

В группе комбинированной терапии меньше пациентов, чем в группе сунитиниба, получали последующую противоопухолевую терапию: 138 (31,2%) пациентов по сравнению с 227 (51,1%) пациентами соответственно. Всего 33 (7,5%) пациента в группе комбинированной терапии получали любой ингибитор PD-1 или PD-L1 по сравнению со 159 (35,8%) пациентами в группе сунитиниба. На основании исследовательского анализа RPSFT для корректировки последующего использования любого ингибитора PD-1 или PD-L1 в группе сунитиниба можно было ожидать снижения уровня смертности на 35% в общей популяции [ОР 0,65 (95% ДИ 0,413–0,933)] и PD-L1+ популяции [ОР 0,65 (95% ДИ 0,337–1,050)] [27].

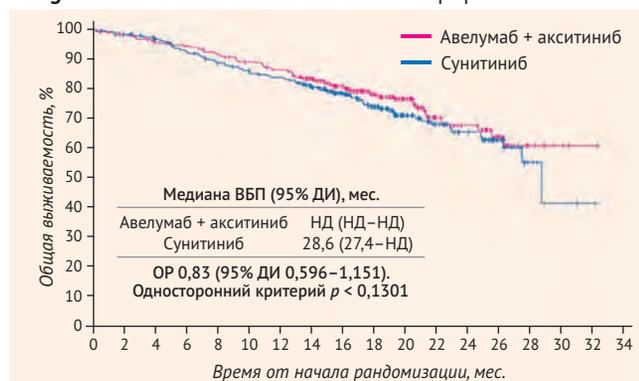
В общей популяции ЧОО составила 52,5% (95% ДИ 47,7–57,2) с частотой полного ответа 3,8% в комбиниро-

ванной группе по сравнению с ЧОО 27,3% (95% ДИ 23,2–31,6) и полной частотой ответа 2,0% в группе сунитиниба (табл. 1). Результаты в популяции PD-L1+ были аналогичны таковым для всей популяции (табл. 1). Применение комбинированной терапии характеризовалось более ранней регистрацией ответа на лечение. Среднее время до ответа составляло 2,7 мес. (1,2–20,7) в группе комбинированной терапии по сравнению с 4,0 мес. (1,2–18,0) группы сунитиниба. Такая же тенденция наблюдалась в популяции PD-L1+: среднее время до ответа составило 2,0 мес. (1,2–20,7) по сравнению с 3,1 мес. (1,2–12,5) соответственно.

Ответы в обеих группах лечения были устойчивыми. В общей популяции медиана длительности эффекта (ДЭ) составила 18,5 мес. (95% ДИ 17,8 – не поддающийся

● **Рисунок 3.** Общая выживаемость в группе PD-L1+ пациентов

● **Figure 3.** Overall survival in the PD-L1+ population



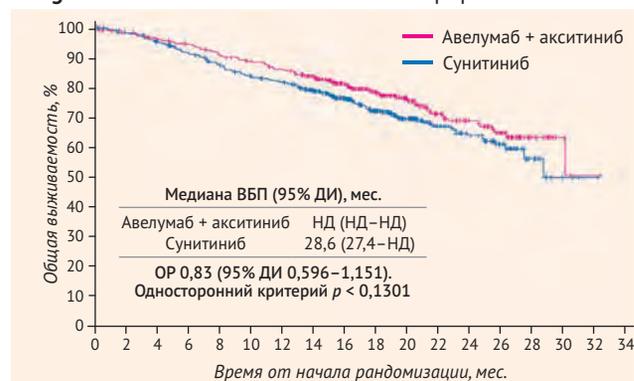
Кол-во людей группы риска:

Авелумаб + акситиниб	270	262	251	247	239	229	221	197	159	118	89	53	43	25	9	4	1	0
Сунитиниб	290	281	271	256	243	232	227	197	148	115	81	61	64	30	8	2	1	0

ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; НД – не достигнута.

● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в общей популяции пациентов

● **Figure 4.** Overall survival in the overall population



Кол-во людей группы риска:

Авелумаб + акситиниб	442	424	410	401	385	372	360	327	262	206	150	98	77	47	19	5	1	0
Сунитиниб	444	428	407	387	366	346	338	296	234	186	135	97	74	47	14	4	1	0

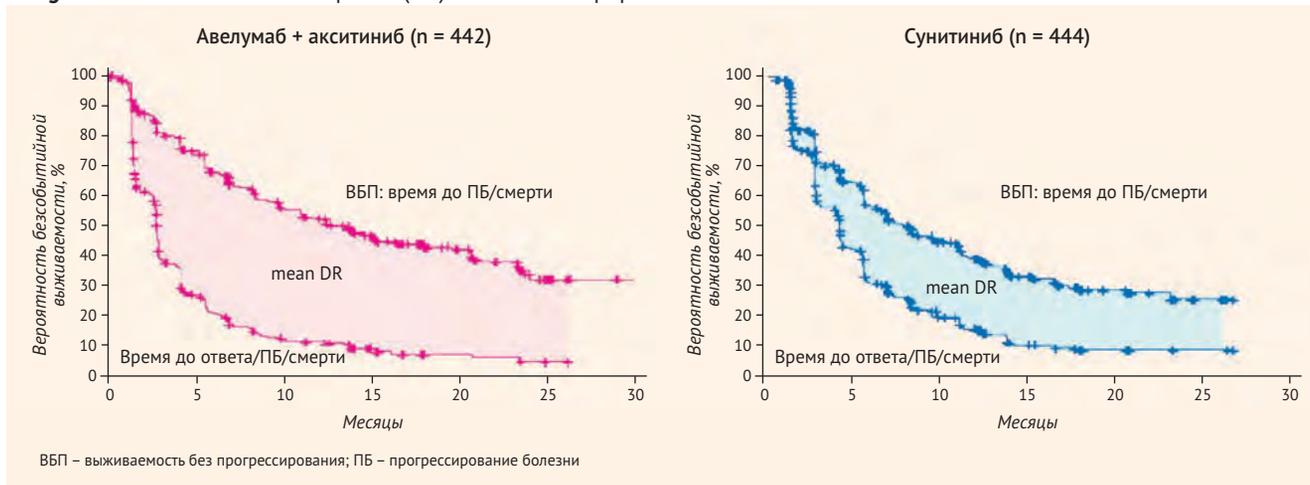
ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; НД – не достигнута.

● **Таблица 1.** Частота объективного ответа в группе PD-L1+ пациентов и в общей популяции

● **Table 1.** Antitumor activity among PD-L1+ population and overall population

	PD-L1+		Общая популяция	
	Авелумаб + акситиниб (n = 270)	Сунитиниб (n = 290)	Авелумаб + акситиниб (n = 442)	Сунитиниб (n = 444)
Частота подтвержденных объективных ответов (95% ДИ)	55,9 (49,8–61,9)	27,2 (22,2–32,8)	52,5 (47,7–57,2)	27,3 (23,2–31,6)
Подтвержденный лучший общий ответ, n (%)				
Полный ответ	15 (5,6)	7 (2,4)	17 (3,8)	9 (2,0)
Частичный ответ	136 (50,4)	72 (24,8)	215 (48,6)	112 (25,2)
Стабилизация	73 (27,0)	120 (41,4)	125 (28,3)	194 (43,7)
Прогрессирование	31 (11,5)	65 (22,4)	55 (12,4)	86 (19,4)
Не подлежит оценке	11 (4,1)	20 (6,9)	24 (5,4)	34 (7,7)
Другое	4 (1,5)	6 (2,1)	6 (1,4)	9 (2,0)
Продолжающие лечение	84/151 (55,6)	42/79 (53,2)	126/232 (54,3)	61/121 (50,4)

● **Рисунок 5.** Длительность эффекта терапии в общей популяции пациентов
 ● **Figure 5.** Mean duration of response (DR) in the overall population



оценке) в комбинированной группе и не достигнута (95% ДИ 16,4 – не поддающийся оценке) в группе сунитиниба. В популяции PD-L1+ медиана ДЭ составляла 18,5 мес. (95% ДИ 17,8 – не поддающийся оценке) в комбинированной группе и не достигнута (95% ДИ 11,2 – не поддающийся оценке) в группе сунитиниба. Среднее значение ДЭ было проанализировано у всех рандомизированных пациентов для достоверного статистического сравнения между двумя группами лечения, и анализ показал, что среднее значение ДЭ было на 4,2 мес. больше (95% ДИ 2,9–5,6) в группе комбинированной терапии, чем в группе сунитиниба (рис. 5). Аналогичным образом в популяции PD-L1+: средняя ДЭ была на 4,7 мес. больше (95% ДИ 3,1–6,3) в группе комбинированной терапии, чем в группе сунитиниба [25].

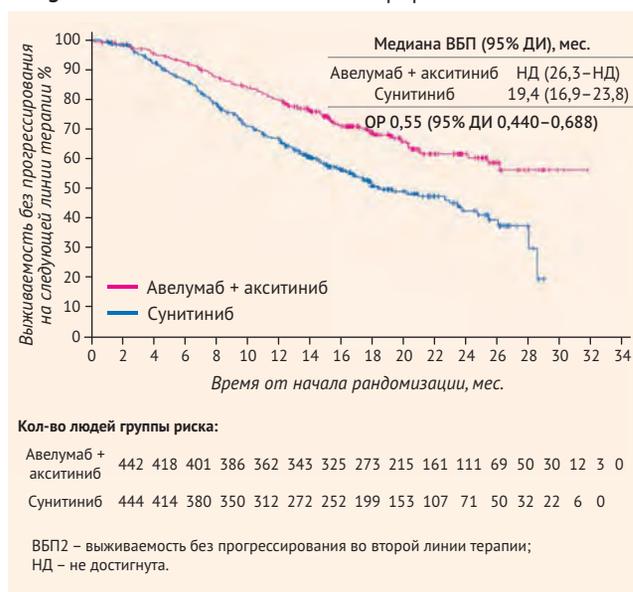
Чтобы выяснить, влияет ли выбор первой линии терапии на эффективность второй линии, была проанализирована ВБП2. В общей популяции ОР составило 0,55 (95% ДИ 0,440–0,688) в пользу комбинированной группы (рис. 6). Результаты ВБП2 в популяции PD-L1+ были аналогичны результатам в популяции в целом [ОР 0,52 (95% ДИ 0,395–0,694)].

Таким образом, результаты ВБП и ОВ демонстрируют явное преимущество комбинации авелумаба с акситинибом по сравнению с сунитинибом, независимо от соматического статуса по ECOG, PD-L1 статуса и прогностической группы риска как в общей, так и в популяции PD-L1+ (рис. 7, 8). Кроме того, ЧОО была достоверно выше во всех заранее определенных подгруппах, оцененных как в общей популяции, так и в популяциях PD-L1+.

Эффективность комбинированной терапии и сунитиниба, оцененная по трем основным показателям – ВБП, ОВ и ЧОО – в зависимости от группы прогноза IMDC также показала превосходство схемы авелумаб + акситиниб (табл. 2).

Нежелательные явления (НЯ) любой степени во время лечения зарегистрированы у 432 из 434 пациентов (99,5%), получавших авелумаб + акситиниб, и у 436 из 439 (99,3%) пациентов, получавших сунитиниб. НЯ 3-й степени и выше во время лечения ослож-

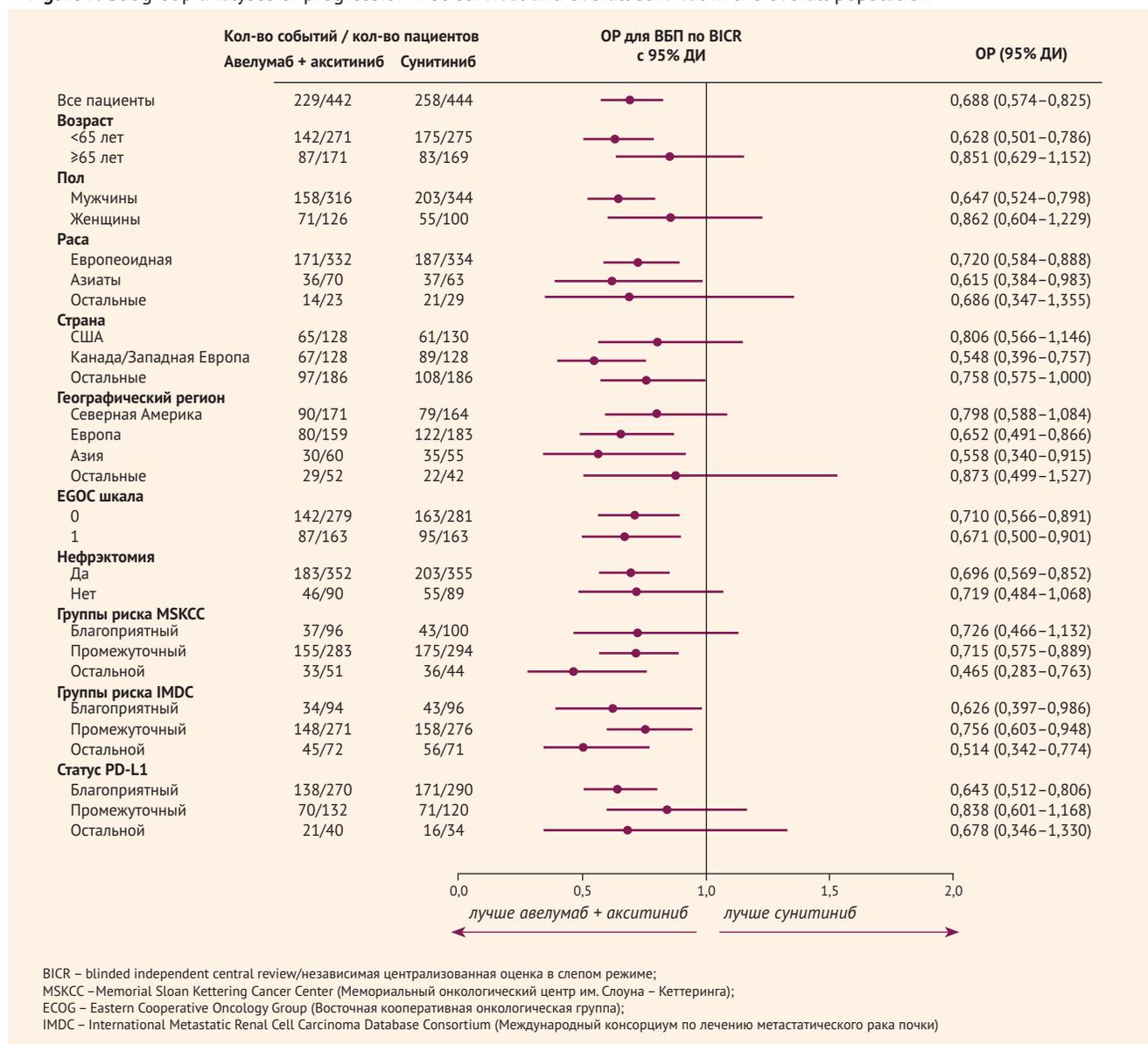
● **Рисунок 6.** Выживаемость без прогрессирования во второй линии лекарственного лечения у больных общей популяции
 ● **Figure 6.** Mean PFS2 in the overall population



нили лечение у 309 (71,2%) больных на фоне комбинации и 314 (71,5%) больных в результате применения монотерапии (табл. 3). Побочные эффекты, возникшие во время лечения, привели к отмене авелумаба и акситиниба у 33 (7,6%) пациентов, получавших комбинацию, к прекращению приема сунитиниба у 59 (13,4%) пациентов, получавших сунитиниб. Смерть вследствие токсичности лечения констатирована у 3 (0,7%) пациентов в группе авелумаб + акситиниб, была связана с внезапной смертью, миокардитом и некротическим панкреатитом. В группе сунитиниба умер 1 (0,2%) пациент вследствие перфорации кишечника.

Из 434 пациентов, получавших авелумаб + акситиниб, 166 (38,2%) пациентов имели побочные эффекты, которые были классифицированы как иммуноопосредованные НЯ, 39 (9,0%) из которых соответствовали 3-й степени тяжести и выше. Наиболее частыми НЯ, связанными с иммунным ответом, был тиреодит – у 107 (24,7%)

● **Рисунок 7.** Анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в общей популяции
 ● **Figure 7.** Subgroup analyses of progression-free survival and overall survival in the overall population



пациентов, получавших авелумаб + акситиниб. Глюкокортикоиды в высоких дозах (≥40 мг/сут по преднизолону) получали 48 (11,1%) пациентов.

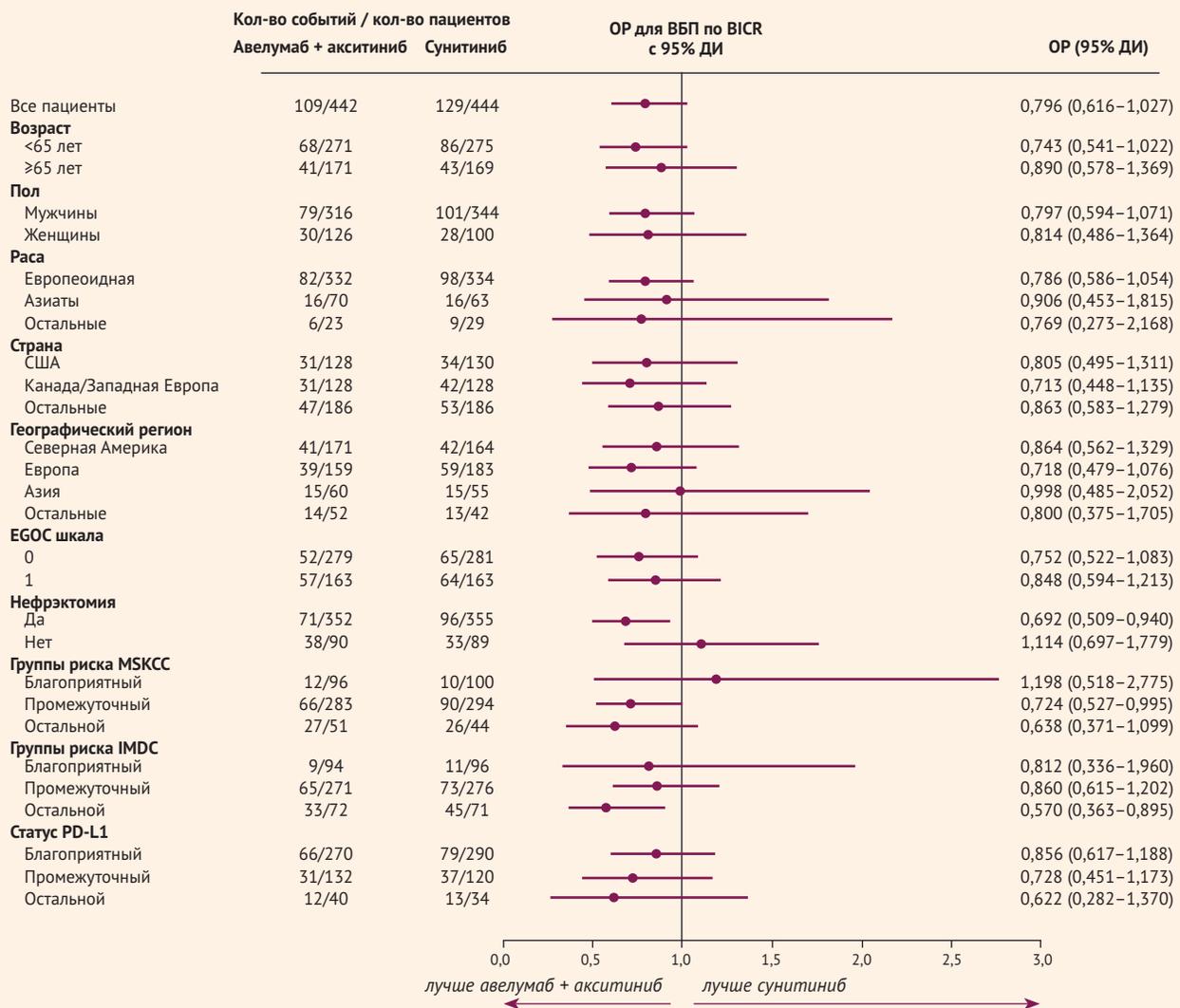
На основании результатов исследования JAVELIn Renal 101 комбинация авелумаб + акситиниб была одобрена в США, Европейском союзе и Российской Федерации для лечения первой линии пациентов с мПКР.

ПРИМЕНЕНИЕ АВЕЛУМАБА С АКСИТИНИБОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Один из первых опытов применения комбинации авелумаба с акситинибом был представлен британскими исследователями [28]. С мая 2019 по июль 2020 г. в исследование включены 44 пациента с мПКР, ранее не получавших лекарственную терапию. Средний срок наблюдения составил 6,9 (0,8–13,5) мес. Средний возраст – 68 (48–81) лет. 68% больных были мужчинами. Согласно

критериям IMDC, 45% пациентов имели благоприятный, 48% – промежуточный и 7% – неблагоприятный прогноз. У всех пациентов присутствовал светлоклеточный компонент ПКР, в 16% случаев дополнительно диагностированы саркоматоидные изменения. Большинству больных (70%) была выполнена нефрэктомия, в 36% случаев метастазы диагностированы в пределах одного органа. ЧОО во всей когорте больных составила 60% (ПР 5%, ЧР 55%, СБ 25%, ПБ 2%, НД 13%). Среднее время до диагностирования первого ответа составило 2,6 (0,6–8,2) мес. На момент отсечения данных 64% пациентов продолжали лечение (80% – благоприятного, 48% – промежуточного и 67% – плохого прогноза). 14% больных прекратили лечение из-за прогрессирования заболевания, а 22% вследствие токсичности. Большинство (68%) больных продолжали прием акситиниба в начальной дозе 5 мг дважды в сутки. Повышение дозы акситиниба было предпринято у 9% пациентов, в то время как 23% больных нуждались в сни-

● **Рисунок 8.** Анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в общей популяции
 ● **Figure 8.** Subgroup analyses of progression-free survival and overall survival in the overall population



BICR – blinded independent central review (независимая централизованная оценка в слепом режиме);
 MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга);
 ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа);
 IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки)

● **Таблица 2.** Эффективность лечения в зависимости от группы прогноза IMDC в общей популяции пациентов
 ● **Table 2.** Treatment efficacy depending on the IMDC prognosis group in the general patient population

Группы риска IMDC	Медиана ВБП (95% ДИ), мес.			Медиана ОВ (ДИ 95%), мес.			Степень объективного ответа (COO) (95% ДИ), %		
	Авелумаб + акситиниб (n = 442)	Сунитиниб (n = 444)	ОР (ДИ 95%)	Авелумаб + акситиниб (n = 442)	Сунитиниб (n = 444)	ОР (ДИ 95%)	Авелумаб + акситиниб (n = 442)	Сунитиниб (n = 444)	Отношение шансов (ДИ 95%)
Благоприятный	24 (20,7–НД)	16,7 (12,6–НД)	0,626 (0,397–0,986)	НД (НД)	НД (НД)	0,812 (0,336–1,960)	67,0 (56,56–76,38)	39,6 (29,75–50,08)	3,102 (1,645–5,869)
Промежуточный	11,6 (8,4–15,2)	8,3 (6,9–11,0)	0,756 (0,603–0,986)	30,0 (30,0–НД)	28,6 (27,4–НД)	0,860 (0,615–1,202)	53,1 (47,00–59,20)	26,8 (21,68–32,45)	3,095 (2,132–4,500)
Неблагоприятный	6,0 (3,0–9,0)	2,9 (2,7–5,6)	0,514 (0,342–0,774)	21,2 (14,7–26,3)	11,0 (7,8–16,5)	0,570 (0,363–0,895)	31,9 (21,44–43,99)	12,7 (5,96–22,70)	3,234 (1,288–8,627)

ОР – отношение рисков; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; COO – степень объективного ответа; НД – нет данных.

● **Таблица 3.** Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании JAVELIn Renal 101

● **Table 3.** Adverse events reported in the JAVELIn Renal 101 study

Нежелательные явления	Авелумаб + акситиниб (n = 434)		Сунитиниб (n = 439)	
	Все степени	Степень ≥ 3	Все степени	Степень ≥ 3
	Количество пациентов (%)			
Пациенты с НЯ	432 (99,5)	309 (71,2)	436 (99,3)	314 (71,5)
Диарея	270 (62,2)	29 (6,7)	209 (47,6)	12 (2,7)
Гипертония	215 (49,5)	111 (25,6)	158 (36,0)	75 (17,1)
Слабость	180 (34,1)	15 (3,5)	176 (40,1)	16 (3,6)
Тошнота	148 (34,1)	6 (1,4)	172 (39,2)	7 (1,6)
Ладонно-подошвенный синдром	145 (33,4)	25 (5,8)	148 (33,7)	19 (4,3)
Дисфония	133 (30,6)	2 (0,5)	14 (3,2)	0
Снижение аппетита	114 (26,3)	9 (2,1)	126 (28,7)	4 (0,9)
Гипотиреоз	108 (24,9)	1 (0,2)	61 (13,9)	1 (0,2)
Стоматит	102 (23,5)	8 (1,8)	103 (23,5)	4 (0,9)
Кашель	100 (23,0)	1 (0,2)	83 (18,9)	0
Головная боль	89 (20,5)	1 (0,2)	71 (16,2)	1 (0,2)
Диспноэ	86 (19,8)	13 (3,0)	57 (13,0)	7 (1,6)
Артралгия	85 (19,6)	4 (0,9)	50 (11,4)	2 (0,5)
Снижение веса	85 (19,6)	12 (2,8)	30 (6,8)	4 (0,9)
Рвота	80 (18,4)	4 (0,9)	87 (19,8)	7 (1,6)
Люмбалгия	77 (17,7)	2 (0,5)	65 (14,8)	8 (1,8)
Запор	77 (17,7)	0	64 (14,6)	0
Повышение АЛТ	74 (17,1)	26 (6,0)	50 (11,4)	11 (2,5)
Озноб	69 (15,9)	1 (0,2)	33 (7,5)	0
Астения	64 (14,7)	11 (2,5)	72 (16,4)	13 (3,0)
Повышение АСТ	63 (14,5)	17 (3,9)	52 (11,8)	9 (2,1)
Сыпь	62 (14,3)	2 (0,5)	49 (11,2)	2 (0,5)
Воспаление слизистых оболочек	61 (14,1)	5 (1,2)	61 (13,9)	5 (1,1)
Зуд	61 (14,1)	0	22 (5,0)	0
Абдоминальная боль	59 (13,6)	5 (1,2)	43 (9,8)	8 (1,8)
Дисгевзия	57 (13,1)	0	142 (32,2)	0
Гипертермия	56 (12,9)	0	62 (14,1)	1 (0,2)
Осложнения, связанные с инфузией	53 (12,2)	7 (1,6)	0	0
Боль в конечностях	52 (12,0)	1 (0,2)	46 (10,5)	3 (0,7)
Головокружение	51 (11,8)	2 (0,5)	47 (10,7)	3 (0,7)
Боль в ротоглотке	44 (10,1)	0	27 (6,2)	0
Сухость кожи	43 (9,9)	0	44 (10,0)	0
Периферические отеки	39 (9,0)	2 (0,5)	45 (10,3)	1 (0,2)
Носовое кровотечение	37 (8,5)	0	49 (11,2)	0
Диспепсия	35 (8,1)	0	83 (18,9)	0
Анемия	26 (6,0)	7 (1,6)	101 (23,0)	36 (8,2)
Тромбоцитопения	15 (3,5)	1 (0,2)	85 (19,4)	27 (6,2)
Снижение кол-ва тромбоцитов	8 (1,8)	0	63 (14,4)	22 (5,0)
Нейтропения	6 (1,4)	1 (0,2)	83 (18,9)	35 (8,0)
Снижение кол-ва нейтрофилов	1 (0,2)	0	45 (10,3)	25 (5,7)

жении дозы из-за развития токсичности. НЯ наблюдались у 36 (82%) пациентов (в том числе степени 3 – 36%). Наиболее распространенным оказался мукозит – 30%, артериальная гипертензия – 23% (G3 – 11%), утомляемость – 25%, нарушение функции щитовидной железы – 18%, диарея – 20% (G3 5%), гепатит – 20% (G3 11%). У 9% пациентов наблюдалась реакция на инфузию авелумаба. 9 (20%) больным потребовались стероидные гормоны по поводу иммуноопосредованных НЯ, в 6 (14%) случаях из которых степень токсичности НЯ была расценена не более G3. Вследствие развившейся токсичности 9 (20%) пациентам потребовалась госпитализация, у 5 (11%) из которых были ИОНЯ. 50% больных, прекративших лечение комбинацией авелумаба с акситинибом ввиду прогрессирования болезни или токсичности, получают последующую терапию: 12,5% – комбинированную терапию ингибиторами контрольных точек, 75% – VEGF TKI и 12,5% – комбинацию TKI/MTOR. 4 пациента остаются под активным наблюдением без признаков прогрессирования заболевания.

Полученные клинические данные подтверждают результаты исследования JAVELIn Renal 101 о высокой

эффективности комбинации авелумаба с акситинибом у больных мПРК в первой линии лекарственной терапии. Авторы отметили, что лечение хорошо переносится, с более низкой, чем ожидалось, степенью токсичности, которая при своевременной диагностике достаточно хорошо управляема [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинация препаратов авелумаб + акситиниб показала высокую эффективность при лечении мПРК в первой линии терапии независимо от соматического статуса по ECOG, PD-L1-статуса и прогностической группы риска как в общей популяции, так и в популяции пациентов с PD-L1+, продемонстрировав увеличение как ЧОО, так и ВБП. Кроме того, применение комбинации авелумаба с акситинибом характеризуется стойким эффектом и невысокой, хорошо управляемой токсичностью.



Поступила / Received 29.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2021

Принята в печать / Accepted 26.04.2021

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.
- Fisher R., Gore M., Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Bio.* 2013;23(1):38–45. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.06.004.
- Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354–366. doi: 10.1056/NEJMra1601333.
- Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T.E. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931–1939. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
- Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P., Hutson T.E., Michaelson M.D., Negrier S. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):552–562. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
- Bracarda S., Bamias A., Casper J., Negrier S., Sella A., Staehler M. et al. Is Axitinib Still a Valid Option for mRCC in the Second-Line Setting? Prognostic Factor Analyses From the AXIS Trial. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(3):e689–e703. doi: 10.1016/j.clgc.2019.03.017.
- Taneja S.S. Re: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *J Urol.* 2012;188(2):412–413. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.069.
- Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S., Stus V.P., Lipatov O.N., Bair A.H. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287–1294. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70465-0.
- Rini B.I., Melichar B., Ueda T., Grünwald V., Fishman M.N., Arranz J.A. et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomized double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1233–1242. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70464-9.
- Roland C.L., Lynn K.D., Toombs J.E., Dineen S.P., Udugamasooriya D.G., Brekken R.A. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS ONE.* 2009;4(11):e7669. doi: 10.1371/journal.pone.0007669.
- Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P. et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374–1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3.
- Gulley J.L., Rajan A., Spigel D.R., Iannotti N., Chandler J., Wong D.J.L. et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIn Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):599–610. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30240-1.
- Heery C.R., O'Sullivan-Coyne G., Madan R.A., Cordes L., Rajan A., Rauckhorst M. et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIn Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):587–598. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30239-5.
- Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaity R. et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIn Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):51–64. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2.
- Vaishampayan U., Schöffski P., Ravaud A., Borel C., Peguero J., Chaves J. et al. Avelumab monotherapy as first-line or second-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: phase 1b results from the JAVELIn Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):275. doi: 10.1186/s40425-019-0746-2.
- Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Valderrama B.P., Gurney H. et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788.
- Hamilton G., Rath B. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(4):515–523. doi: 10.1080/14712598.2017.1294156.
- Larroquette M., Gross-Goupil M., Daste A., Robert G., Ravaud A., Domblides C. Which place for avelumab in the management of urothelial carcinoma? *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(9):863–870. doi: 10.1080/14712598.2019.1637412.
- Yasuda S., Sho M., Yamato I., Yoshiji H., Wakatsuki K., Nishiwada S. et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo. *Clin Exp Immunol.* 2013;172(3):500–506. doi: 10.1111/cei.12069.
- Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q., Hwu W.J., Topalian S.L., Hwu P. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2455–2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
- Choueiri T.K., Larkin J., Oya M., Thistlethwaite F., Martignoni M., Nathan P. et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIn Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):451–460. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30107-4.
- Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103–1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.

23. Motzer R.J., Robbins P.B., Powles T., Albiges L., Haanen J.B., Larkin J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIn Renal 101 trial. *Nat Med*. 2020;26(11):1733–1741. doi: 10.1038/s41591-020-1044-8.
24. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., Ford R., Gwyther S., Mandrekar S. et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132–137. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
25. Chalian H., Töre H.G., Horowitz J.M., Salem R., Miller F.H., Yaghamai V. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. *Radiographics*. 2011;31(7):2093–2105. doi: 10.1148/rg.317115050.
26. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I., Haanen J., Campbell M.T., Venugopal B. et al. Updated efficacy results from the JAVELIn Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1030–1039. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.010.
27. Huang B., Tian L., Talukder E., Rothenberg M., Kim D.H., Wei L.J. Evaluating treatment effect based on duration of response for a comparative oncology study. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):874–876. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0275.
28. Allison J., Charnley N., Stevenson R., Waddell T., Pillai M.R. Axitinib and avelumab (AA) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A real-world outcome review in the Northwest of England, United Kingdom. *J Clin Oncol*. 2021;39(6S):294. Available at: https://10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.294.

Информация об авторах:

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; заведующий кафедрой онкологии, Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; byalekseev@mail.ru

Шевчук Ирина Мусаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51, стр. 1; доцент кафедры онкологии, Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; imshevchuk@mail.ru

Алешин Владислав Павлович, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51, стр. 1; vladislav.aleshin09@mail.ru

Information about the authors:

Boris Ya. Alekseev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125080, Russia; Head of Department, Medical Institute of Continuing Professional Education of Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; byalekseev@mail.ru

Irina M. Shevchuk, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; Assistant Professor, Medical Institute of Continuing Professional Education of Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; imshevchuk@mail.ru

Vladislav P. Aleshin, Clinical Resident, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; vladislav.aleshin09@mail.ru

Новые подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы: ингибиторы PARP

А.А. Грицкевич¹✉, ORCID: 0000-0002-5160-925X, grekaa@mail.ru

И.Г. Русаков², ORCID: 0000-0002-0945-2498, igorrusakov@mail.ru

Т.П. Байтман¹, ORCID: 0000-0002-3646-1664, bit.t@mail.ru

С.В. Мишугин², ORCID: 0000-0002-6751-2399, sergeymishugin@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

² Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из ведущих причин онкологической смертности мужского населения. В настоящее время патогенез РПЖ достаточно подробно изучен, что делает возможным в большинстве случаев успешное радикальное лечение. Однако примерно у 30% пациентов традиционные методики (радикальная простатэктомия, лучевая терапия, андрогенная депривационная терапия и др.) неэффективны: развивается кастрационно-резистентный (КРРПЖ) и метастатический (мРПЖ) рак предстательной железы. Благодаря достижениям современной молекулярной онкологии сегодня известны «обходные пути», генетические и эпигенетические сочетания, позволяющие РПЖ прогрессировать, несмотря на отсутствие андрогенной стимуляции. Персонализированный подход в онкологии, постепенно входящий в стандарты терапии мКРРПЖ, позволяет не только своевременно выявить специфические мутации, но и верно подобрать наиболее эффективную при них терапию. В настоящее время наиболее перспективными группами лекарственных средств для лечения мКРРПЖ являются ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), блокаторы иммунных контрольных точек и вещества, тропные к мембране простатспецифического антигена (ПСА), – PSMA-таргетная терапия. В статье предпринята попытка суммировать актуальные данные об ингибиторах PARP. Препараты этой группы, наиболее эффективные в отношении злокачественных новообразований с мутациями в генах *BRCA1/2* и успешно применяемые при раке яичников, молочной железы и поджелудочной железы, были одобрены для лечения мКРРПЖ не так давно. Появление молекулярно-генетических тестов позволило сделать лечение мКРРПЖ более персонализированным. В настоящее время проводятся исследования эффективности ингибиторов PARP при других генетических и эпигенетических изменениях, а также в сочетании с иными терапевтическими препаратами.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастатический кастрационно-резистентный рак, ингибиторы PARP, персонализированная медицина, олапариб

Для цитирования: Грицкевич А.А., Русаков И.Г., Байтман Т.П., Мишугин С.В. Новые подходы к лечению кастрационно-резистентного рака предстательной железы: ингибиторы PARP. *Медицинский совет*. 2021;(45):44–50. doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-44-50.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The new approaches to the treatment of castration-resistant prostate cancer: PARP inhibitors

Alexander A. Gritskevich¹✉, ORCID: 0000-0002-5160-925X, grekaa@mail.ru

Igor G. Rusakov², ORCID: 0000-0002-0945-2498, igorrusakov@mail.ru

Tatiana P. Baitman¹, ORCID: 0000-0002-3646-1664, bit.t@mail.ru

Sergey V. Mishugin², ORCID: 0000-0002-6751-2399, sergeymishugin@yandex.ru

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

² Pletnev State Clinical Hospital; 32, 11 Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Prostate cancer (PC) is one of the leading causes of cancer death in the male population. Currently, the pathogenesis of prostate cancer has been studied in sufficient detail, which makes a successful radical treatment possible in most cases. However, in about 30% of patients traditional methods (e.g., radical prostatectomy, radiation therapy, androgen deprivation therapy – ADT, etc.) are ineffective, and castration-resistant (CRPC) and metastatic (mPC) types of PC are developing. Due to the advances in modern molecular oncology, various “workarounds”, genetic and epigenetic combinations, that allow PC to progress despite the absence of androgenic stimulation, are known nowadays. A personalized approach in oncology, which gradually becomes one of the standards for mCRPC therapy, allows not only to identify specific mutations, but also to select the most effective therapy for them in the most correct way. Now the most promising groups of the drugs for mCRPC treatment are poly(ADP-ribose)-polymerase

(PARP) inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and prostate-specific membrane antigen (PSMA) targeted therapy. This article attempts to summarize the current data on PARP inhibitors. The drugs of this group are especially effective for malignant neoplasms with mutations in the *BRCA 1/2* genes, and successfully used in ovarian, breast and pancreatic cancer. They have been approved for the treatment of mCRPC a not so long ago. The advent of personalized companion tests has made the treatment of mCRPC more precise. Nowadays studies on the effectiveness of PARP inhibitors for mCRPC with other genetic and epigenetic changes, as well as in combination with other therapeutic agents, are notably actual.

Keywords: prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer, PARP inhibitors, personalized medicine, olaparib

For citation: Gritskevich A.A., Rusakov I.G., Baitman T.P., Mishugin S.V. The new approaches to the treatment of castration-resistant prostate cancer: PARP inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):44–50. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-44-50.

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

ВВЕДЕНИЕ

В России в 2019 г. рак предстательной железы (РПЖ) являлся одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, занимая второе место (15,7%) после опухолей легких. В структуре заболеваемости обоих полов он занял четвертое место – 7,1%. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 43,48 на 100 тыс. мужчин. В 2019 г. число впервые выявленных случаев РПЖ достигло 45 763, тогда как в 2009 г. оно составляло 25 215. Прирост заболеваемости за последние 10 лет составил беспрецедентные 49,6%. Смертность от РПЖ также растет (в 2009 г. – 9 971, а в 2019 г. – уже 13 205 случаев). При этом, несмотря на значительное увеличение числа больных ранними формами заболевания, 40% пациентов на момент выявления заболевания имеют местно-распространенные и метастатические формы РПЖ [1].

Кастрационно-резистентный РПЖ (КРРПЖ) – форма заболевания, характеризующаяся маркерной (уровень ПСА) и/или радиологической прогрессией на фоне кастрационного уровня тестостерона (Т) в сыворотке крови пациента [2]. По данным литературы, у 17–33% пациентов, прошедших радикальную простатэктомию, в дальнейшем диагностируют биохимический рецидив (БХР), и примерно у 30% таких больных происходит отдаленное метастазирование [3]. В настоящее время, несмотря на наличие нескольких вариантов лечения метастатического КРРПЖ (мКРРПЖ), благоприятно влияющих на продолжительность жизни, у большинства больных мКРРПЖ не удается избежать значительного ухудшения качества жизни и инвалидизации [4]. Медиана ожидаемой продолжительности жизни при мКРРПЖ составляет менее 3 лет, а в случае неэффективности 2-й линии терапии, проводимой по поводу кастрационной резистентности, – менее 1 года [5]. Несмотря на достижения современной онкоурологии, у этой группы пациентов сохраняется значительная потребность в эффективных методах лечения, что делает особенно актуальным изучение генетических и молекулярных особенностей мКРРПЖ.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РПЖ ассоциирован с взаимосвязанными генетическими и эпигенетическими изменениями [6, 7]. Соматические и герминальные мутации в генах репарации ДНК определены у 20% пациентов с мКРРПЖ. На данный момент наиболее изучены мутации в генах *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD51D*, *BRCA1* и *PALB2* [8–10].

Ключевыми в патогенетическом механизме развития РПЖ являются андрогенные рецепторы (АР), основной фактор транскрипции (т.е. белок, который связывается с ДНК или хроматином и регулирует экспрессию ряда генов). При наиболее распространенном, классическом пути активизации АР связывается с лигандами андрогенами (5 α -дигидротестостерон и Т), что обеспечивает АР-димеризацию, транслокацию в ядро клетки и активацию программы транскрипции, обеспечивающей «выживание» и пролиферацию клетки, а также секрецию ПСА [6, 7, 11]. Комплекс андроген-АР также может инициировать активацию нескольких сигнальных каскадов (MAPK/ERK и AKT) через неядерную передачу сигналов, что осуществляется быстрее, чем классический путь активации [8, 12]. Кроме того, может произойти лиганд-независимая активация АР через факторы роста (цитокины, интерлейкин 6) [13, 14] с последующей активацией протеинкиназы и MAPK-пути, фосфорилирования АР, или стимуляция коактиватором, таким как инсулиноподобный фактор роста АР [15, 16]. Альтернативные пути активации стимулируют различные гены в отличие от классического АР-сигнального пути и могут быть причиной развития кастрационной резистентности [17, 18].

Несколько менее понятен механизм воздействия эпигенома на развитие опухоли. Эпигеном включает метилирование ДНК и модификации гистонов (ацетилирование или метилирование), подавляющие или активирующие экспрессию генов. В некоторых случаях подобная активность влияет на длительность пребывания хроматина в «открытом» состоянии, что, в свою очередь, влияет на активацию или ингибирование генов [19]. Изучение генома первичного и метастатического РПЖ позволило выявить мутационные «поломки» во многих эпигенетических регуляторных

механизмах. Эпигенетические изменения были выявлены в 20% случаев поздних стадий РПЖ [20].

Участники нидерландско-американского исследования во главе с М.М. Pomerantz собрали базу данных об эпигеномах людей разных возрастов, сопоставив эти данные с состоянием ПЖ (здоровая ткань простаты, локализованный РПЖ, полученные от пациентов образцы метастазов РПЖ). В этой базе учитывали различные модели развития мРПЖ, в т.ч. изменения, вызванные нарушением связывания AP и наличием двух дополнительных факторов, белков HOXB13 и FOXA1, участвующих как в формировании ПЖ, так и в развитии ее новообразований. В базу данных вошел и эпигенетический маркер регуляторных элементов генома: ацетилирование лизина 27 в гистоне H3 (H3K27ac) [21].

В ходе рассматриваемого исследования было сделано три значимых вывода. Первый позволяет объяснить, как репрограммирование эпигенома воздействием на AP влияет на прогрессирование РПЖ. Метастаз-специфические AP-связывающие участки совмещаются с хроматином, который изначально «открыт» у обследуемых с нормальной ПЖ и при локализованном РПЖ. Эти открытые участки хроматина «отмечены» HOXB13 и FOXA1 (т.е. факторы транскрипции уже существуют в тканях нормальной ПЖ). Вероятно, эти же белки прямо или косвенно обеспечивают доступ AP к локусам генетической регуляции в метастатических опухолевых клетках, отличительной чертой которых является H3K27 ацетилирование, сходное с таковым в нормальной зародышевой ткани ПЖ. Вполне возможно, что существование таких «ориентиров» в нормальной ткани ПЖ и является отправной точкой для изучения эпигенетических механизмов РПЖ [21].

Второе и, возможно, наиболее показательное открытие связано с теорией С.Н. Waddington, предложившего термин «эпигенетика» для описания «раздела биологии, изучающего причинно-следственные связи между генами и их продуктами, создающими фенотип» [22].

Одной из задач исследования М.М. Pomerantz et al. было выяснить, существует ли эпигенетическая программа развития мРПЖ изначально и клетки ПЖ лишь адаптируются к ней или же эта программа формируется постепенно. Множественные доказательства указывают на связь мРПЖ и зародышевого этапа развития простаты. При анализе метастатически-специфических сайтов связывания с AP исследователи выявили наборы генов, которые были активны во время развития простаты, в том числе гены Wnt-пути. Кроме того, удалось определить, что эпигенетический паттерн мРПЖ (H3K27ac) отличался от нормального эпигенома взрослого и, как и в метастазах других злокачественных новообразований, в большей степени был похож на эпигеном эмбриональной клетки уrogenитального синуса. Наконец, гены-носители H3K27ac в метастазах РПЖ человека в большей степени экспрессировались эмбриональными, нежели сформировавшимися, тканями мышины простаты. Эти данные поддерживают гипотезу о том, что эпигеном метастазов РПЖ более схож с таковым в зародышевых клетках ПЖ, которые активно пролиферируют и мигрируют. Учитывая роль

репрограммирования AP при метастатическом процессе, эти изменения эпигенома скорее способствуют появлению метастазов, чем являются их следствием [21].

Третья «находка» – то, что регуляция генетической последовательности, которая была определена AP и H3K27ac в мРПЖ, частично совпадает с герминальными генетическими вариантами при наследственном РПЖ. Возможно, эти вариации влияют на эпигенетическую активность простат-специфических регуляторных элементов генетической экспрессии [21].

С клинической точки зрения основной недостаток работы М.М. Pomerantz et al., определяющий точность результатов, связан с применением трансплантируемых моделей опухоли. Кроме того, исследование не включало некоторые значимые фазы развития РПЖ, такие как метастатический биохимически рецидивирующий РПЖ, проявляющийся только изменениями ПСА после первичного противоопухолевого лечения, и мРПЖ, чувствительный к гормональной депривации. Планируется продолжить исследования на образцах человеческих метастазов РПЖ, провести эпигенетический анализ циркулирующих опухолевых клеток, а также выявить более специфичные для РПЖ эпигенетические модуляторы [19].

ИНГИБИТОРЫ PARP: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Изменения в геноме ассоциированы с более агрессивным течением РПЖ и менее благоприятным прогнозом, однако их постепенное изучение позволяет разрабатывать дополнительные терапевтические подходы, расширяя возможности успешного лечения [23]. Одним из перспективных современных направлений терапии мКРПЖ являются препараты из группы ингибиторов PARP. PARP катализируют полимеры АДФ-рибозы, которые, в свою очередь, модифицируют гистоны и ядерные белки, таким образом выполняя важную роль в поддержании целостности генома. Процесс поли-АДФ-рибозилирования был впервые описан Р. Chambon et al. в 1963 г. [24].

Семейство PARP включает 18 белков, кодируемых различными генами и имеющих единый консервативный каталитический домен [25]. В зависимости от характера генотоксического воздействия активация PARP может стимулировать как защитные реакции, так и гибель клеток по пути апоптоза или некроза. Представители этого семейства белков способны восстанавливать структуру ДНК в местах одно- и двунитевых разрывов. Их активность возрастает при взаимодействии с участками, содержащими разрывы. В ответ на повреждения ДНК фермент «узнает» разрыв, связывается с его концами за счет «цинковых пальцев» и синтезирует АДФ-рибозные цепочки, ковалентно связывающиеся с акцепторными белками или с собственной молекулой путем перемещения единицы АДФ-рибозы от НАД⁺. Так в месте разрыва происходит декомпактизация хроматина, что облегчает доступ ферментам репарации. При чрезмерной активности PARP в клетке возникает дефицит НАД⁺ и АТФ, что вызывает энергетическую недостаточность и апоптоз [26].

Активная выработка PARP – один из защитных механизмов опухолевой клетки [27]. Изначально это открытие пытались использовать для повышения эффективности химиотерапии, однако исследования показали, что ингибиторы PARP значительно снижают выживаемость клеток с мутациями генов *BRCA1/2* уже в качестве монотерапии: клетки с дефектными белками *BRCA1/2* неспособны к восстановлению двунитевых разрывов ДНК посредством процесса гомологичной рекомбинации и используют другие пути восстановления ДНК, в частности путь PARP. Ингибирование этого пути приводит к гибели, так называемой «синтетической смерти» клеток вследствие грубых генетических нарушений [28–31]. В соответствии с концепцией «синтетической смерти» ингибиторы PARP продемонстрировали продолжительную эффективность у больных раком яичников, молочной железы и мКРППЖ [32].

ИНГИБИТОРЫ PARP В ЛЕЧЕНИИ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эффективность ингибиторов PARP при РПЖ впервые была подтверждена в исследованиях TOPARP A и B, что позволило перейти к PROfound, рандомизированному проспективному исследованию III фазы, оценивающему эффективность олапариба у больных мРПЖ с первичной устойчивостью к гормональным препаратам (абиратерону или энзалутамиду), а также с мутациями генов *BRCA1/2* или *ATM* (когорты А) или другими мутациями генов репарации ДНК посредством гомологичной рекомбинации (когорты Б). Пациентов рандомизировали на группы: пациенты из первой группы получали олапариб в дозе 300 мг 2 раза в день, из второй – гормональную терапию. Устойчивость к химиотерапии таксанами не являлась обязательным условием отбора пациентов. Среди 387 пациентов, рандомизированных в исследование, мутации гена *BRCA2* были выявлены у 33%, *ATM* и *CDK12* – у 22 и 23% пациентов соответственно. 45% пациентов, принимавших участие в исследовании, получали ранее терапию доцетакселом, 20% получали доцетаксел и кабазитаксел. В когорте А лечение олапарибом показало значительные преимущества в выживаемости без радиологического прогрессирования (рВБП) (7,4 мес. против 3,6 мес.; ОР 0,34; ДИ 95%; $p < 0,001$), а также отмечена более высокая частота объективного ответа на терапию (33% против 2%; ОР 20,86; 95% ДИ 4,18–379,18; $p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Преимущество олапариба подтверждено во всей исследуемой популяции (когорты А + В): рВБП была достоверно выше (5,8 мес. против 3,5 мес.; ОР 0,49; 95% ДИ 0,38–0,63; $p < 0,001$). На основании результатов исследования PROfound 10 августа 2020 г. МЗ РФ одобрило применение олапариба при мКРППЖ у пациентов с мутациями генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, у пациентов с прогрессированием заболевания после новых гормональных препаратов¹. FDA также зарегистрировало персонализированные диагностические тесты для выявления

пациентов с мутациями ДНК: FoundationOne CDx (Foundation Medicine, Inc.) и BRACAnalysis CDx test (Myriad Genetic Laboratories, Inc.)² [33].

Однорукавное исследование II фазы TRITON2 (NCT02952534) было посвящено другому ингибитору PARP – рукапарибу. Больные мКРППЖ с мутациями в *BRCA1/2*, *ATM* или других определенных до начала лечения генах, прошедшие АДТ и терапию таксанами, получали рукапариб в дозе 600 мг дважды в день. У большинства участников исследования (суммарно 190 человек) были изменения в *BRCA1/2* ($n = 98$), также мутации генов *ATM* ($n = 57$), *CDK12* ($n = 14$), *CHEK2* ($n = 7$) и другие мутации ($n = 14$). У пациентов с мутациями *BRCA1/2* уровень объективного ответа и ПСА составили 44 и 52% соответственно. Ответ на терапию по данным лучевых и лабораторных исследований был значительно ниже у пациентов с мутациями *ATM* (9,5 и 3,5%), *CDK12* (0 и 7%) и *CHEK2* (0 и 14% соответственно). Уровень объективного ответа был схож у пациентов с герминогенными (38%) и соматическими мутациями *BRCA1/2* (49%). На основании достаточно высокой эффективности рукапариб был в ускоренном порядке одобрен FDA для лечения больных мКРППЖ с мутациями *BRCA1/2* при неэффективности гормональных препаратов и химиотерапии таксанами [34].

В исследовании TALAPRO-1 (NCT03148795) больные мКРППЖ с моно- или биаллельными мутациями ДНК получали терапию талазопарибом, 1 мг в день. При промежуточном анализе результатов рассмотрено 86 случаев, из них у 46 пациентов были мутации *BRCA1/2*, у 18 – *ATM*, 4 – *PALB2*. У пациентов с мутациями *BRCA1/2* уровни объективного и биохимического ответов были подтверждены в 41,5 и 61% случаев соответственно, с промежуточным показателем ВБП по данным лучевой диагностики 8,2 мес. (95% ДИ 5,6–19,2) [35].

Нирапариб – другой ингибитор PARP, применяемый при мКРППЖ. Во II фазе исследования GALAHAD пациенты с первичным прогрессированием на гормональной терапии с биаллельными мутациями ДНК или герминальными мутациями *BRCA1/2* получали терапию нирапарибом 300 мг в день. У пациентов с биаллельными мутациями *BRCA1/2* уровень объективного ответа был 41%, при этом среднее значение ВБП составило 8,2 мес. (95% ДИ 5,2–11,1) [36].

На основании высоких результатов исследований талазопариб и нирапариб, вероятнее всего, будут одобрены для лечения мКРППЖ в ближайшем будущем [32].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент Р., 67 лет, обратился на консультацию к онкологу НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в апреле 2019 г. с жалобами на затрудненное мочеиспускание. Общее состояние удовлетворительное (ECOG 1). При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и малого таза, выполненной пациентом ранее по рекомендации терапевта по месту

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 и 150 мг (ЛП-005941 от 26.11.2019) с учетом изм. 2 от 03.11.2020.

² FDA highlights of prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf.

жительства, выявлены увеличенные парааортальные лимфатические узлы и изменение костной плотности. Уровень ПСА составлял 110 нг/мл.

Рекомендована ПЭТ-КТ. При исследовании выявлены гиперметаболические опухоли левой доли ПЖ и множественные очаги поражения костной ткани, увеличенные парааортальные и подвздошные лимфатические узлы. Выполнена биопсия ПЖ под ультразвуковым контролем. По результатам патоморфологического исследования подтверждена аденокарцинома, количество баллов по шкале Глисона 4 + 3 = 7.

Пациент получил 2 инъекции гозерелина подкожно (10,8 мг в апреле и июле 2019 г.). Уровни ПСА в июле и октябре 2019 г. составили 19,25 и 89 нг/мл соответственно. В связи с отрицательной динамикой (рост уровня ПСА, выявленный в октябре 2019 г.) начата терапия абиратерона ацетатом, 1 г, с преднизолоном, золедроновой кислотой. АДТ гозерелином продолжена. Однако в ноябре 2019 г. пациент отметил появление костных болей. По данным ПЭТ-КТ от ноября 2019 г. отмечено усиление накопления контрастного вещества костными очагами. Проведена лучевая терапия правой подвздошной и крестцовой областей, после чего уровень ПСА остался повышенным – 113,7 нг/мл. С декабря 2019 г. начата терапия доцетакселом (75 мг/м² 1 раз в 3 нед.) в сочетании с АДТ (гозерелин). Терапевтический ответ был положительным, к январю 2020 г. уровень ПСА составил 9 нг/мл. Пациент прошел 9 циклов терапии доцетакселом и продолжил лечение абиратерона ацетатом, преднизолоном, золедроновой кислотой. Вновь был отмечен рост ПСА (до 35,5 нг/мл) в мае 2020 г. ПСА продолжал расти, достигнув 150 нг/мл через 2 мес. По данным ПЭТ-КТ от августа 2020 г. отмечено прогрессирование заболевания (увеличение в размерах ранее имевшихся опухолевых очагов). Начата терапия энзалутамидом (160 мг) с АДТ, с незначительным положительным эффектом.

Проведено генетическое тестирование, по результатам которого выявлена мутация в гене *BRCA2*. Принято решение перейти к монотерапии олапарибом 300 мг 2 раза в день. К началу терапии уровень ПСА составлял 211,2 нг/мл, ECOG 2. После 2 циклов лечения ПЭТ-КТ продемонстрировала частичный ответ (уменьшение опухолевых очагов на 36%). ПСА составил 6,8 нг/мл. После 4 циклов отмечена дальнейшая регрессия опухоли с полной регрессией метастазов в парааортальных лимфоузлах. Уровень ПСА – 5,9 нг/мл.

В настоящее время пациент продолжает лечение, признаков прогрессирования не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мутации генов репарации путем гомологичной рекомбинации (*HRR*), в том числе *BRCA1/2*, обнаружены у 20–25% больных мКРПЖ [37]. В 2019 г. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендовало генетическое тестирование всех больных РПЖ [38]. В России такие исследования проводятся пациентам с КРПЖ с 2019 г. Ингибиторы PARP вошли в стандарты лечения РПЖ также недавно: в США, некоторых странах Европы и России их применение было одобрено в 2020 г., что, на наш взгляд, делает ценным каждое наблюдение использования этих препаратов в клинической практике [33]. Приведенный нами клинический случай иллюстрирует успешное применение олапариба при мКРПЖ с наличием мутации гена *BRCA2*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ингибиторы PARP постепенно успешно входят в стандарты терапии мКРПЖ, и сегодня остается ряд нерешенных вопросов. Так, необходимо продолжить изучение эффективности препаратов этой группы при наличии мутаций других генов: *PALB2*, *FANCA* и *CHEK2*. Кроме того, необходимо исследовать эффективность этих препаратов в комбинированной терапии. В настоящее время проводятся исследования (NCT03012321, NCT03395197), основанные на использовании взаимного потенцирования антиандрогенных препаратов и ингибиторов PARP у пациентов с/без мутаций генов репарации ДНК [39, 40], а также исследования эффективности терапии мКРПЖ ингибиторами PARP и радием-223 (напр., NCT03317392), ингибиторами PARP и ингибиторами иммунных контрольных точек (напр., NCT03834519, NCT03810105) [32].

Появление в арсенале онкологов ингибиторов PARP, а также возможность применять их в зависимости от результатов персонализированного тестирования позволили приблизиться к индивидуальному подходу в лечении мКРПЖ.



Поступила / Received 31.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2021
Принята в печать / Accepted 27.04.2021

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова О.А. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2019_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
- 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.
- Jun A., Zhang B., Zhang Z., Hu H., Dong J.-T. Novel Gene Signatures Predictive of Patient Recurrence-Free Survival and Castration Resistance in Prostate Cancer. *Cancers*. 2021;13(4):917. doi: 10.3390/cancers13040917.
- Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180–1192. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
- Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы: современный взгляд на медикаментозную терапию и альтернативная регуляция опухолевых клеток. *Онкоурология*. 2018;14(1):107–116. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-107-116
- Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., Lloyd P., Aggarwal R., Alumkal J.J. et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer. *Cell*. 2018;174(3):758–769.e9. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.039.
- Salameh A., Lee A.K., Cardó-Vila M., Nunes D.N., Efstathiou E., Staquicini F.I. et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by

- the intronic long noncoding RNA PCA3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:8403–8408. doi: 10.1073/pnas.1507882112.
8. Zhao S.G., Chen W.S., Li H., Foye A., Zhang M., Sjöström M. et al. The DNA methylation landscape of advanced prostate cancer. *Nat Genet*. 2020;52(8):778–789. doi: 10.1038/s41588-020-0648-8.
 9. Chung J.H., Dewal N., Sokol E., Mathew P., Whitehead R., Millis S.Z. et al. Prospective comprehensive genomic profiling of primary and metastatic prostate tumors. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.18.00283. doi: 10.1200/PO.18.00283.
 10. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., De Sarkar N., Abida W., Beltran H. et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443–453. doi: 10.1056/NEJMoa1603144.
 11. Davey R.A., Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: From bench to bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(1):3–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057074/>
 12. Zarif J.C., Miranti C.K. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal*. 2016;28(5):348–356. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.01.013.
 13. Hobisch A., Eder I.E., Putz T., Horninger W., Bartsch G., Klocker H., Culig Z. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res*. 1998;58(20):4640–4645. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788616/>
 14. Ueda T., Mawji N.R., Bruchoovsky N., Sadar M.D. Ligand-independent activation of the androgen receptor by interleukin-6 and the role of steroid receptor coactivator-1 in prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2002;277(41):38087–38094. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788616/>
 15. Kim H.J., Lee W.J. Ligand-independent activation of the androgen receptor by insulin-like growth factor-I and the role of the MAPK pathway in skeletal muscle cells. *Mol Cells*. 2009;28(6):589–593. doi: 10.1007/s10059-009-0167-z.
 16. Kim H.J., Lee W.J. Insulin-like growth factor-I induces androgen receptor activation in differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Cells*. 2009;28(3):189–194. doi: 10.1007/s10059-009-0118-8.
 17. 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.
 18. Maitland N.J. Resistance to Antiandrogens in Prostate Cancer: Is It Inevitable, Intrinsic or Induced? *Cancers*. 2021;13(2):327. doi: 10.3390/cancers13020327.
 19. Arap W., Pasqualini R., Costello J.F. Prostate Cancer Progression and the Epigenome. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2287–2290. doi: 10.1056/NEJMcibr2030475.
 20. Ge R., Wang Z., Montironi R., Jiang Z., Cheng M., Santoni M. et al. Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(4):470–479. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.002.
 21. Pomerantz M.M., Qiu X., Zhu Y., Takeda D.Y., Pan W., Baca S.C. et al. Prostate cancer reactivates developmental epigenomic programs during metastatic progression. *Nat Genet*. 2020;52(8):790–799. doi: 10.1038/s41588-020-0664-8.
 22. Waddington C.H. *The strategy of the genes*. London: George Allen & Unwin; 1957. doi: 10.4324/9781315765471.
 23. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A., Lozano R., Medina A., Puente J. PROPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):490–503. doi: 10.1200/JCO.18.00358.
 24. Citarelli M., Teotia S., Lamb R.S. Evolutionary history of the poly(ADP-ribose) polymerase gene family in eukaryotes. *BMC Evol Biol*. 2010;10(1):308. doi: 10.1186/1471-2148-10-308.
 25. Долгашева Д.С., Певзнер А.М., Ибрагимова М.К., Литвяков Н.В., Цыганов М.М. Ингибиторы PARP1 в терапии рака молочной железы. Механизм действия и клиническое применение. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(1):55–64. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-55-64.
 26. Ефремова А.С., Шрам С.И., Мясоедов Н.Ф. Доксорубин вызывает временную активацию процесса поли-АДФ-рибозилирования белков в клетках H9c2. *Доклады Академии наук*. 2015;464(6):745–749. doi: 10.7868/S0869565215300246.
 27. Langelier M.F., Pascal J.M. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly-(ADP-ribose) synthesis. *Curr Opin Struct Biol*. 2013;23(1):134–143. doi: 10.1016/j.sbi.2013.01.003.
 28. Alkhatib H.M., Chen D., Cherney B., Bhatia K., Notario V., Giric C. et al. Cloning and expression of cDNA for human poly-(ADP-ribose) polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(5):1224–1228. doi: 10.1073/pnas.84.5.1224.
 29. Konecny G.E., Kristeleit R.S. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Brit J Cancer*. 2016;115(10):1157–1173. doi: 10.1038/bjc.2016.311.
 30. Ramus S.J., Gayther S.A. The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Mol Oncol*. 2009;3(2):138–150. doi: 10.1016/j.molonc.2009.02.001.
 31. Neuhausen S.L., Ozcelik H., Southey M.C., John E.M., Godwin A.K., Chung W. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116(2):379–386. doi: 10.1007/s10549-008-0153-8.
 32. Tripathi A., Balakrishna P., Agarwal N. PARP inhibitors in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2020;24:1–3. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100199.
 33. De Bono J.S., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S. et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2091–2102. doi: 10.1056/NEJMoa1911440.
 34. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. et al. Genitourinary tumours, prostate. *Ann Oncol*. 2019;30(5):v325–v355. doi: 10.1093/annonc/mdz248.
 35. De Bono J.S., Mehra N., Higano C.S., Saad F., Buttiglieri C., van Oort I.M. et al. TALAPRO-1: a phase II study of talazoparib (TALA) in men with DNA damage repair mutations (DDRmut) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) – updated interim analysis (IA). *J Clin Oncol*. 2020;38(15S):5566. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5566.
 36. Fizazi K., Maillard A., Penel N., Baciarello G., Allouache D., Daugaard G. et al. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEECAP1 04). *Ann Oncol*. 2019;30(5S):v851–v934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.
 37. Marshall C.H., Fu W., Wang H., Baras A.S., Lotan T.L., Antonarakis E.S. Prevalence of DNA repair gene mutations in localized prostate cancer according to clinical and pathologic features: association of Gleason score and tumor stage. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2019;22(1):59–65. doi: 10.1038/s41391-018-0086-1.
 38. Mohler J.L., Antonarakis E.S. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5.5):583–586. doi: 10.6004/jnccn.2019.5011.
 39. Polkinghorn W.R., Parker J.S., Lee M.X., Kass E.M., Spratt D.E., Iaquinta P.J. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov*. 2013;3(11):1245–1253. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0172.
 40. Asim M., Tarish F., Zecchini H.I., Sanjiv K., Gelali E., Massie C.E. et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun*. 2017;8(1):374–384. doi: 10.1038/s41467-017-00393-y.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova O.A. (eds). *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: Herzen Moscow Oncology Research Institute, a branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2019_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
2. 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.
3. Jun A., Zhang B., Zhang Z., Hu H., Dong J.-T. Novel Gene Signatures Predictive of Patient Recurrence-Free Survival and Castration Resistance in Prostate Cancer. *Cancers*. 2021;13(4):917. doi: 10.3390/cancers13040917.
4. Kirby M., Hirst C., Crawford E.D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1180–1192. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
5. Gafanov R.A., Garmash S.V., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. Metastatic castration-resistant prostate cancer: a current view on drug therapy and alternative tumor cell regulation. *Cancer Urology*. 2018;14(1):107–116. (In Russ.) doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-107-116.
6. Quigley D.A., Dang H.X., Zhao S.G., Lloyd P., Aggarwal R., Alumkal J.J. et al. Genomic hallmarks and structural variation in metastatic prostate cancer. *Cell*. 2018;174(3):758–769.e9. doi: 10.1016/j.cell.2018.06.039.
7. Salameh A., Lee A.K., Cardó-Vila M., Nunes D.N., Efstathiou E., Staquicini F.I. et al. PRUNE2 is a human prostate cancer suppressor regulated by the intronic long noncoding RNA PCA3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:8403–8408. doi: 10.1073/pnas.1507882112.
8. Zhao S.G., Chen W.S., Li H., Foye A., Zhang M., Sjöström M. et al. The DNA methylation landscape of advanced prostate cancer. *Nat Genet*. 2020;52(8):778–789. doi: 10.1038/s41588-020-0648-8.
9. Chung J.H., Dewal N., Sokol E., Mathew P., Whitehead R., Millis S.Z. et al. Prospective comprehensive genomic profiling of primary and metastatic prostate tumors. *JCO Precis Oncol*. 2019;3:PO.18.00283. doi: 10.1200/PO.18.00283.
10. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F., De Sarkar N., Abida W., Beltran H. et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443–453. doi: 10.1056/NEJMoa1603144.

11. Davey R.A., Grossmann M. Androgen receptor structure, function and biology: From bench to bedside. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(1):3–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057074/>
12. Zarif J.C., Miranti C.K. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal.* 2016;28(5): 348–356. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.01.013.
13. Hobisch A., Eder I.E., Putz T., Horninger W., Bartsch G., Klocker H., Culig Z. Interleukin-6 regulates prostate-specific protein expression in prostate carcinoma cells by activation of the androgen receptor. *Cancer Res.* 1998;58(20): 4640–4645. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788616/>
14. Ueda T., Mawji N.R., Bruchofsky N., Sadar M.D. Ligand-independent activation of the androgen receptor by interleukin-6 and the role of steroid receptor coactivator-1 in prostate cancer cells. *J Biol Chem.* 2002;277(41): 38087–38094. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9788616/>
15. Kim H.J., Lee W.J. Ligand-independent activation of the androgen receptor by insulin-like growth factor-I and the role of the MAPK pathway in skeletal muscle cells. *Mol Cells.* 2009;28(6):589–593. doi: 10.1007/s10059-009-0167-z.
16. Kim H.J., Lee W.J. Insulin-like growth factor-I induces androgen receptor activation in differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *Mol Cells.* 2009;28(3):189–194. doi: 10.1007/s10059-009-0118-8.
17. 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.
18. Maitland N.J. Resistance to Antiandrogens in Prostate Cancer: Is It Inevitable, Intrinsic or Induced? *Cancers.* 2021;13(2):327. doi: 10.3390/cancers13020327.
19. Arap W., Pasqualini R., Costello J.F. Prostate Cancer Progression and the Epigenome. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2287–2290. doi: 10.1056/NEJMcibr2030475.
20. Ge R., Wang Z., Montironi R., Jiang Z., Cheng M., Santoni M. et al. Epigenetic modulations and lineage plasticity in advanced prostate cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(4):470–479. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.002.
21. Pomerantz M.M., Qiu X., Zhu Y., Takeda D.Y., Pan W., Baca S.C. et al. Prostate cancer reactivates developmental epigenomic programs during metastatic progression. *Nat Genet.* 2020;52(8):790–799. doi: 10.1038/s41588-020-0664-8.
22. Waddington C.H. The strategy of the genes. London: George Allen & Unwin; 1957. doi: 10.4324/9781315765471.
23. Castro E., Romero-Laorden N., Del Pozo A., Lozano R., Medina A., Puente J. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(6):490–503. doi: 10.1200/JCO.18.00358.
24. Citarelli M., Teotia S., Lamb R.S. Evolutionary history of the poly(ADP-ribose) polymerase gene family in eukaryotes. *BMC Evol Biol.* 2010;10(1):308. doi: 10.1186/1471-2148-10-308.
25. Dolgashva D.S., Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Litvyakov N.V., Tsyganov M.M. PARP1 inhibitors in breast cancer therapy. Mechanism of action and clinical use. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System.* 2020;16(1):55–64. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-55-64.
26. Efreanova A.S., Shram S.I., Myasoedov N.F. Doxorubicin causes transient activation of protein poly-ADP-ribosylation in H9c2 cardiomyocytes. *Doklady Akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences.* 2015;464(6):745–749. (In Russ.) doi: 10.7868/S0869565215300246.
27. Langelier M.F., Pascal J.M. PARP-1 mechanism for coupling DNA damage detection to poly-(ADP-ribose) synthesis. *Curr Opin Struct Biol.* 2013;23(1): 134–143. doi: 10.1016/j.sbi.2013.01.003.
28. Alkhatib H.M., Chen D., Cherney B., Bhatia K., Notario V., Giric C. et al. Cloning and expression of cDNA for human poly-(ADP-ribose) polymerase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(5):1224–1228. doi: 10.1073/pnas.84.5.1224.
29. Konecny G.E., Kristeleit R.S. PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Brit J Cancer.* 2016;115(10):1157–1173. doi: 10.1038/bjc.2016.311.
30. Ramus S.J., Gayther S.A. The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. *Mol Oncol.* 2009;3(2):138–150. doi: 10.1016/j.molonc.2009.02.001.
31. Neuhausen S.L., Ozelik H., Southey M.C., John E.M., Godwin A.K., Chung W. et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers in the Breast Cancer Family Registry: an open resource for collaborative research. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(2):379–386. doi: 10.1007/s10549-008-0153-8.
32. Tripathi A., Balakrishna P., Agarwal N. PARP inhibitors in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2020;24:1–3. doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100199.
33. De Bono J.S., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N., Sandhu S. et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091–2102. doi: 10.1056/NEJMoa1911440.
34. Smith M.R., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N. et al. Genitourinary tumours, prostate. *Ann Oncol.* 2019;30(5S):V325–V355. doi: 10.1093/annonc/mdz248.
35. De Bono J.S., Mehra N., Higoano C.S., Saad F., Buttiglieri C., van Oort I.M. et al. TALAPRO-1: a phase II study of talazoparib (TALA) in men with DNA damage repair mutations (DDRmut) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) – updated interim analysis (IA). *J Clin Oncol.* 2020;38(15S):5566. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5566.
36. Fizazi K., Maillard A., Penel N., Baciarello G., Allouache D., Daugaard G. et al. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAP1 04). *Ann Oncol.* 2019;30(5S):V851–V934. doi: 10.1093/annonc/mdz394.
37. Marshall C.H., Fu W., Wang H., Baras A.S., Lotan T.L., Antonarakis E.S. Prevalence of DNA repair gene mutations in localized prostate cancer according to clinical and pathologic features: association of Gleason score and tumor stage. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2019;22(1):59–65. doi: 10.1038/s41391-018-0086-1.
38. Mohler J.L., Antonarakis E.S. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5.5):583–586. doi: 10.6004/jnccn.2019.5011.
39. Polkinghorn W.R., Parker J.S., Lee M.X., Kass E.M., Spratt D.E., Iaquinta P.J. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov.* 2013;3(11):1245–1253. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0172.
40. Asim M., Tarish F., Zecchini H.I., Sanjiv K., Gelali E., Massie C.E. et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;8(1):374–384. doi: 10.1038/s41467-017-00393-y.

Информация об авторах:

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; grekaa@mail.ru

Русakov Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; igorrusakov@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; bit.t@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; sergeymishugin@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander A. Gritskovich, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Urology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; grekaa@mail.ru

Igor G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician on Oncology, Pletnev State Clinical Hospital; 32, 11 Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; igorrusakov@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; bit.t@mail.ru

Sergey V. Mishugin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, Pletnev State Clinical Hospital; 32, 11 Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; sergeymishugin@yandex.ru

Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования

М.Ю. Федянин^{1,2,3,✉}, fedianinmu@mail.ru, Х.Х.-М. Эльснукеева¹, И.А. Демидова⁴, Д.Л. Строяковский⁴, Ю.А. Шельгин⁵, А.С. Цуканов⁵, М.В. Панина⁵, В.П. Шубин⁵, Ф.В. Моисеенко^{6,7}, Е.Ю. Карпенко⁸, Л.В. Болотина⁸, А.В. Кудрявцева^{8,9}, М.Л. Филипенко¹⁰, И.П. Оскорбин¹⁰, Л.Ю. Владимирович¹¹, Н.Н. Тимошкина¹¹, О.И. Кит¹¹, А.М. Строганова¹, С.Л. Дранко¹, А.И. Сендерович¹, А.А. Трякин^{1,12}, С.А. Тюляндин¹

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

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 Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Саяма Адила, д. 2

⁶ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

⁷ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁸ Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

⁹ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32

¹⁰ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8

¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63

¹² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 47

Резюме

Введение. По данным литературы, наличие мутации в гене BRAF при метастатическом раке толстой кишки определяет неблагоприятный прогноз течения болезни, частота встречаемости данной альтерации варьирует от 2 до 14%. Целью настоящего исследования было определение частоты встречаемости мутации в гене BRAF и определение прогноза течения болезни в популяции больных раком толстой кишки в РФ.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов работы молекулярно-генетических лабораторий 7 клиник РФ. Отбирались все случаи заключений до 2018 г. включительно с наличием мутаций в гене BRAF у больных раком толстой кишки за все время работы лабораторий. По результатам генетического анализа проводился поиск клинических данных пациентов. В качестве основных методов в большинстве лабораторий с целью выявления мутации в гене BRAF применялась ПЦП с высокотемпературным плавлением и прямое секвенирование по Сэнгеру. С целью выявления специфических характеристик пациентов с мутацией в гене BRAF из общей базы больных отделения химиотерапии №2 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было отобрано 103 пациента с мутацией в генах RAS и 58 пациентов с диким типом генов RAS и BRAF, которые проходили лечение в аналогичные периоды времени. В качестве основных критериев эффективности первой линии рассматривались выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20).

Результаты и обсуждение. Из 8 648 заключений лабораторий мутация в гене BRAF описана у 437 (5,17%) больных раком толстой кишки. Клинические данные собраны у 131 пациента (30%). После восходящего отдела ободочной кишки второй по локализации частью толстой кишки при мутации в гене BRAF была прямая кишка. В первой линии терапии объективный эффект достигнут у 31% пациентов, медиана ВБП составила 6 мес. Не обнаружено различий в ВБП и ОВ между режимами FOLFOXIRI и двойными комбинациями (XELOX/FOLFOX или XELIRI/FOLFIRI) при mBRAF (ОР 0,9, 95% ДИ 0,49–1,52, $p = 0,6$ и ОР 1,5, 95% ДИ 0,61–4,1, $p = 0,35$ соответственно).

Выводы. В отличие от западных стран частота выявления мутации в гене BRAF в РФ ниже, второй по частоте локализацией первичной опухоли была прямая кишка. Нами не обнаружено различий в выживаемости между режимами FOLFOXIRI и двойными комбинациями.

Ключевые слова: рак толстой кишки, mBRAF, эпидемиология, прогноз, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

Для цитирования: Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.Х.-М., Демидова И.А., Строяковский Д.Л., Шельгин Ю.А., Цуканов А.С., Панина М.В., Шубин В.П., Моисеенко Ф.В., Карпенко Е.Ю., Болотина Л.В., Кудрявцева А.В., Филипенко М.Л., Оскорбин И.П., Владимиров Л.Ю., Тимошкина Н.Н., Кит О.И., Стrogанова А.М., Дранко С.Л., Сендерович А.И., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2021;(4S):52–63. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Incidence and prognostic factors in patents (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia

Mikhail Yu. Fedyanin^{1,2,3✉}, fedianinmu@mail.ru, Kheda Kh.-M. Ehlsnukaeva¹, Irina A. Demidova⁴, Daniil L. Stroyakovskiy⁴, Yuri A. Shelygin⁵, Alexei S. Tsukanov⁵, Mariya V. Panina⁵, Vitaly P. Shubin⁵, Fedor V. Moiseenko^{6,7}, Elena Yu. Karpenko⁸, Larisa V. Bolotina⁸, Anna V. Kudryavtseva^{8,9}, Maxim L. Filipenko¹⁰, Igor P. Oskorbin¹⁰, Lubov Yu. Vladimirova¹¹, Natalia N. Timoshkina¹¹, Oleg I. Kit¹¹, Anna M. Stroganova¹, Svetlana L. Dranko¹, Anastasia I. Senderovich¹, Alexey A. Tryakin^{1,12}, Sergei A. Tjulandin¹

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

² Peoples' Friendship University of Russia; 21/3, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ City Clinical Hospital No. 40; 8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 129301, Russia

⁴ Moscow City Oncology Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Istra Township, Stepanovskoe P/O, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia

⁵ Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

⁶ St Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic); 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

⁷ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁸ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

⁹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119334, Russia

¹⁰ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

¹¹ National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

¹² Bashkir State Medical University; 47, Zaki Validi St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Introduction. mBRAF mCRC has the aggressive phenotype. The incidence of such mutation in Europe and the USA is around 8–14%, in Asian countries – 4–8%. The purpose of this population-based study was to determine the incidence and identifying prognostic factors in pts with mBRAF mCRC in Russia.

Materials and methods. A multicenter retrospective analysis of clinical data and treatment results of pts with mBRAF mCRC was performed. The main method for determining mutations was a PCR. The main efficacy endpoint was progression free survival (PFS) at the 1 st line. Multivariate analysis was performed using Cox regression model.

Results and discussion. 437 out of 8648 pts (5.17%) with a known mutational status had mBRAF (V600). Clinical data were collected from 131/437 (30%): the right-sided primary tumor – in 58,6%, left-sided – in 19%, rectum – in 21,4%. ORR in pts with mBRAF was 31%, median PFS was 6 months. We didn't revealed any differences between FOLFOXIRI and doublets (XELOX/FOLFOX or XELIRI/FOLFIRI) in terms of PFS (HR 0.9, 95% CI 0.49–1.52, p = 0.6) and OS (HR 1.5, 95% CI 0.61–4.1, p = 0.35) in pts with mBRAF.

Conclusions. The incidence of mBRAF gene in the population of pts with mCRC in the Russia is low and we found a high incidence of localization of the primary tumor in the rectum. We didn't reveal any differences between the usual duplets and standard regimen for such mutation - FOLFOXIRI in term of 1 st line PFS.

Keywords: colorectal cancer, mBRAF, epidemiology, prognosis, free progression survival, overall survival

For citation: Fedyanin M.Yu., Ehlsnukaeva Kh.Kh.-M., Demidova I.A., Stroyakovskiy D.L., Shelygin Yu.A., Tsukanov A.S., Panina M.V., Shubin V.P., Moiseenko F.V., Karpenko E.Yu., Bolotina L.V., Kudryavtseva A.V., Filipenko M.L., Oskorbin I.P., Vladimirova L.Yu., Timoshkina N.N., Kit O.I., Stroganova A.M., Dranko S.L., Senderovich A.I., Tryakin A.A., Tjulandin S.A. Incidence and prognostic factors in patents (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):52–63. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-52-63.

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

ВВЕДЕНИЕ

При анализе динамики тестирования различных биомаркеров у 20 333 больных метастатическим раком толстой кишки в США с 2013 по 2018 г. отмечено, что частота определения мутационного статуса генов BRAF увеличилась с 25,55 до 53,65% и достигла значений определения мутационного статуса генов RAS в 2018 г. 52,03% [1]. Это свидетельствует о клиническом значении данного показателя, и в первую очередь как аналогично мутациям в генах RAS за счет подтверждения его негативного предикторного значения в отношении эффективности антиEGFR-моноклональных антител [2, 3], а также появления новых опций системной терапии в лечении данного подтипа опухолей – комбинации ингибиторов BRAF и антиEGFR-антител с или без ингибиторов MEK [4]. Следует отметить агрессивное течение [5] и неблагоприятный прогноз при метастатическом раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF: 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. [7].

Мутации в гене BRAF можно разделить на три класса в зависимости от сохранения тирозинкиназной активности молекулы. Наиболее часто встречаются мутации I класса (V600), при которых отмечается высокая тирозинкиназная активность молекулы. При мутациях не-V600 в гене BRAF тирозинкиназная активность образуемой белковой молекулы либо низкая (III класс), когда возможно применять антиEGFR-антитела и прогноз болезни приближен к пациентам с диким типом гена BRAF, или находится на промежуточном/высоком уровне активности (II класса), когда течение болезни близко к пациентам с I классом мутации [8, 9].

Частота встречаемости мутации V600, как наиболее патогенной и частой, по результатам различных исследований колеблется от 1 до 14,5%. При этом реже данная мутация встречается среди пациентов с метастатическим раком толстой кишки в странах Азиатского региона – 4,4–7% [10–12], тогда как в странах Европы и Северной Америки частота встречаемости мутации находится в диапазоне 8–14,5% [13–17]. В то же время популяционных данных по встречаемости мутаций в гене BRAF в Российской Федерации не опубликовано. Нами инициировано ретроспективное многоцентровое исследование по оценке встречаемости мутаций в гене BRAF при метастатическом раке толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов работы молекулярно-генетических лабораторий 7 клиник РФ:

- ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России,
- Городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы,
- ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России,

- ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»,

- МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,

- Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН,

- ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,

- Новосибирский государственный университет.

В связи с относительной редкостью данного типа молекулярно-генетического нарушения предварительный расчет выборки не проводился. Отбирались все случаи заключений до 2018 г. включительно с наличием мутаций в гене BRAF у больных с метастатическим раком толстой кишки за все время работы лабораторий. По результатам генетического анализа проводился поиск клинических данных пациентов. С целью выявления специфических характеристик пациентов с мутацией в гене BRAF из общей базы больных отделения химиотерапии №2 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было отобрано 103 пациента с мутацией в генах RAS и 58 пациентов с диким типом генов RAS и BRAF, которые проходили лечение в аналогичные периоды времени.

В качестве основных методов в большинстве лабораториях с целью выявления мутации в гене BRAF применялась ПЦР с высокоразрешающим плавлением и прямое секвенирование по Сэнгеру, что позволяло определять не только мутации 600 кодона, но и близлежащих кодонов (например, иногда встречающиеся D594X и G596X). Мог применяться набор cobas 4800 BRAF V600 Mutation test (Roche), который определял только мутации 600 кодона (V600E, V600Ecomplex, V600K, V600D) без их идентификации.

В качестве основных критериев эффективности рассматривались выживаемость без прогрессирования (ВБП), рассчитывавшаяся с момента начала первой линии химиотерапии до прогрессирования и/или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения; и общая выживаемость (ОВ), рассчитывавшаяся с момента начала первой линии химиотерапии до даты смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда пациент не умер и при этом не имел прогрессирования заболевания, рассматривались как цензурированные события. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана – Майера. Сравнение групп больных по выживаемости проводилось с помощью лог-ранг-теста, теста Breslow – Wilcoxon или с помощью Соx-анализа в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применялись методы описательной статистики. Для сравнения групп больных по частоте встречаемости признаков, представленных непараметрическими (номинальными) переменными, применялся метод Fisher. Сравнение групп больных по факторам, представленным численными переменными, проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – тест Mann – Whitney. При использовании перечисленных методов статистики при-

● **Рисунок 1.** Рисунок 1. Частота выявления мутаций в гене BRAF в зависимости от лаборатории
 ● **Figure 1.** Laboratory-dependent frequency of BRAF mutation detection



менялся 95% доверительный интервал и значение двустороннего «р». Многофакторный анализ проводился с помощью пошагового регрессионного анализа Соx.

Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20), ряд графиком представлены с помощью программы Graph Pad v.5.0 и программы Microsoft® Excel® 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 8 648 заключений лабораторий мутация в гене BRAF описана у 437 (5,17%) больных раком толстой кишки. При этом частота выявления мутации варьировала от 0 до 12% в зависимости от лаборатории (рис. 1).

Клинические данные удалось собрать у 131 пациентов (30%). Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от мутационного статуса опухоли представлена в табл. 1.

Мутация V600 описана у подавляющего процента пациентов (97%), только у 4 больных встречалась мутация в гене BRAF другой локализации. Микросателлитная нестабильность высокой степени выявлена у 11,5% пациентов с mBRAF, у которых она была определена.

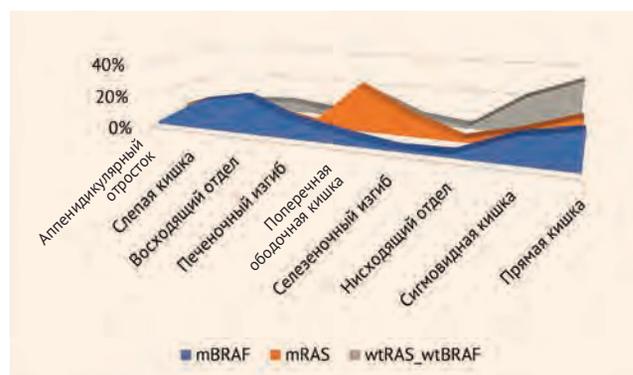
Как видно из табл. 1, в отличие от других мутационных фенотипов, при мутации в гене BRAF чаще опухоли были более распространенными как по индексу T, так и по индексу N, чаще встречалось синхронное метастазирование и описано большее число органов, пораженных метастазами. Рассматривая локализацию первичной опухоли, отметим, что для мутации в гене BRAF было характерно поражение правых отделов толстой кишки (слепая, восходящий отдел, печеночных изгиб), но не аппендикулярного отростка. После восходящего отдела ободочной кишки второй по локализации частью толстой кишки при мутации в гене BRAF была прямая кишка. Крайне редко мутация в гене BRAF встречалась при опухолях в селезеночном изгибе и в нисходящем отделе ободочной кишки (рис. 2).

Морфологически опухоли не отличались от других мутационных фенотипов ни по частоте наличия перстневидноклеточного компонента, ни муцинозного компонента в опухоли, хотя для мутации в гене BRAF чаще описана высокая степень злокачественности. Следует отметить, что для мутации в гене BRAF было характерно поражение метастазами брюшины и развитие рецидивов после удаления первичной опухоли.

Информация о первой линии терапии доступна у 118 пациентов (90%) (табл. 2). Хирургическое удаление мета-

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов в зависимости от локализации первичной опухоли и мутационного статуса генов RAS и BRAF

● **Figure 2.** Distribution of patients according to the primary tumour localization and the RAS and BRAF mutation status



стазов проведено 19,8% пациентам. Системная терапия первой линии преимущественно проводилась режимами с включением оксалиплатина и фторпиримидинов (50%) и бевацизумабом (84,3%). У 6 пациентов с быстрым прогрессированием на фоне или после окончания адьювантной химиотерапии проводилась терапия антителами к PD-1 или ингибиторами BRAF (+/- MEK) с антиEGFR-антителами.

Объективный эффект среди тех, кому он был определен, достигнут у 31% пациентов.

Учитывая, что ни один пациент с неV600-мутацией не умер, а также данные литературы, что данный класс мутаций отличается благоприятным прогнозом [8], из дальнейшего анализа выживаемости эти пациенты были исключены, равно как и пациенты, которым проводилась в первой линии иммунотерапия и лечение ингибиторами BRAF (+/- MEK) с антиEGFR-антителами. Таким образом, итоговая популяция пациентов с мутацией V600E для оценки выживаемости и прогноза течения метастатического заболевания включила 109 больных.

Медиана ВБП в первой линии в группе больных с мутацией в гене BRAF составила 6 мес. против 9 мес. в группе mRAS (ОР 0,54, 95% ДИ 0,39–0,76, $p < 0,001$) и 12 мес. в группе wtRAS/wtBRAF (ОР 0,32, 95% ДИ 0,2–0,49, $p < 0,001$) (рис. 3).

Так как медиана наблюдения за пациентами с мутацией в гене BRAF составила всего 7 мес. (от 1 до 39 мес.), расчетные показатели ОВ значительно не отличались от таковых при мутации в генах RAS: медианы составили 29 мес. против 25 мес. (ОР 0,95,

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов в зависимости от мутационного статуса опухоли
 ● **Table 1.** Characteristics of patients according to the tumour mutation status

Признак	mBRAF n = 131 (100%)	mRAS n = 103 (100%)	wtRAS/wtBRAF n = 58 (100%)	p
Возраст (среднее, мин. – макс., σ)	58,8 (20–79, 12,1)	58,8 (30–81, 10,1)	55,9 (31–76, 11,3)	0,2
Женский пол	82 (62,6%)	60 (58,3%)	28 (48,3%)	0,18
Сопутствующая патология	44 (33,6%)	48 (46,6%)	15 (25,8%)	0,02
Сердечно-сосудистая патология	35 (26,7%)	29 (28,1%)	7 (12,1%)	0,04
Сахарный диабет	5 (3,8%)	11 (10,7%)	2 (3,4%)	0,08
Первично-множественная опухоль	13 (9,9%)	5 (4,8%)	1 (1,7%)	0,09
Индекс T:				
1	1 (0,8%)	0	0	1,0
2	3 (2,3%)	4 (3,9%)	2 (3,5%)	0,7
3	41 (31,3%)	52 (50,5%)	35 (60,3%)	<0,001
4	59 (45%)	36 (35%)	18 (31%)	0,1
Нет данных	27 (20,6%)	11 (10,6%)	3 (5,2%)	0,009
Индекс N:				
0	24 (18,3%)	43 (41,7%)	33 (56,9%)	<0,001
1	24 (18,3%)	26 (25,3%)	7 (12,1%)	0,1
2	43 (32,8%)	17 (16,5%)	11 (19%)	0,01
Нет данных	40 (30,6%)	17 (16,5%)	7 (12%)	0,005
Синхронные метастазы	77 (58,7%)	41 (39,8%)	16 (27,6%)	<0,001
Стадия:				
1	4 (3,1%)	0	5 (8,6%)	0,01
2	18 (13,7%)	21 (20,3%)	15 (25,9%)	0,1
3	32 (24,5%)	36 (35%)	21 (36,2%)	0,1
4	77 (58,7%)	41 (39,8%)	16 (27,6%)	<0,001
Нет данных	0	5 (4,9%)	1 (1,7%)	0,02
Перстневидноклеточный компонент	2 (1,5%)	0	1 (1,7%)	0,4
Муцинозный компонент	14 (10,7%)	19 (18,4%)	10 (17,2%)	0,2
Степень злокачественности:				
G1	8 (6,1%)	11 (10,7%)	9 (15,5%)	0,1
G2	55 (42%)	64 (62,1%)	35 (60,3%)	0,004
G3	27 (20,6%)	10 (9,7%)	6 (10,4%)	0,04
Нет данных	41 (31,3%)	18 (17,5%)	8 (13,8%)	0,01
Тип мутации:				
V600	127 (97%)	-	-	-
Не V600	4 (3%)	-	-	-
Микросателлитная нестабильность:				
MSS	46 (35,1%)	-	-	-
MSI-H	6 (4,6%)	-	-	-
(11,5% среди тех, кому определена)				
Нет данных	79 (60,3%)	-	-	-
Локализация первичной опухоли:				
Апендикулярный отросток	2 (1,5%)	7 (6,8%)	2 (3,4%)	0,09
Слепая кишка	23 (17,6%)	12 (11,7%)	3 (5,2%)	0,06
Восходящий отдел	30 (22,9%)	7 (6,8%)	4 (6,9%)	<0,001
Печеночный изгиб	15 (11,5%)	2 (1,9%)	2 (3,5%)	0,007
Поперечная ободочная кишка	8 (6,1%)	29 (28,2%)	10 (17,2%)	<0,001
Селезеночный изгиб	2 (1,5%)	13 (12,6%)	3 (5,2%)	0,002
Нисходящий отдел	3 (2,3%)	2 (1,9%)	1 (1,7%)	1,0
Сигмовидная кишка	20 (15,3%)	10 (9,7%)	13 (22,4%)	0,09
Прямая кишка	28 (21,4%)	21 (20,4%)	20 (34,5%)	0,1
Удаление первичной опухоли	112 (85,5%)	90 (90,9%)	45 (77,6%)	0,3
Адьювантная химиотерапия:				
Фторпиримидины	40 (30,5%)	29 (28,2%)	14 (24,1%)	0,7
Оксалиплатин со фторпиримидинами	15 (37,5%)	7 (24,1%)	3 (21,4%)	0,3
Оксалиплатин со фторпиримидинами	25 (62,5%)	22 (75,9%)	11 (78,6%)	0,9
Локализация метастазов:				
Печень	71 (54,2%)	61 (59,2%)	42 (72,4%)	0,06
Легкие	29 (22,1%)	35 (34%)	17 (29,3%)	0,1
Кости	9 (6,9%)	2 (1,9%)	2 (2,4%)	0,2
Яичники	9 (6,9%)	6 (5,8%)	5 (8,6%)	0,8
Брюшина	58 (44,3%)	21 (20,4%)	4 (6,9%)	<0,001
Большой сальник	9 (6,9%)	-	-	-
Забрюшинные лимфоузлы	26 (19,8%)	15 (14,6%)	6 (10,3%)	0,2
Рецидив	16 (12,2%)	4 (6,3%)	0	0,002
Лимфоузлы средостения	9 (6,9%)	7 (6,8%)	5 (8,6%)	0,9
Периферические лимфоузлы	5 (3,8%)	4 (3,9%)	3 (5,2%)	0,9
Головной мозг	2 (1,5%)	1 (1%)	0	1,0
Надпочечники	2 (1,5%)	-	-	-
Асцит	3 (2,3%)	6 (5,8%)	3 (5,2%)	0,3
Количество органов с метастазами:				
1	52 (39,7%)	50 (48,5%)	37 (63,8%)	0,01
2	43 (32,8%)	25 (24,3%)	14 (24,1%)	0,3
3 и более	36 (27,5%)	28 (27,2%)	7 (12,1%)	0,04

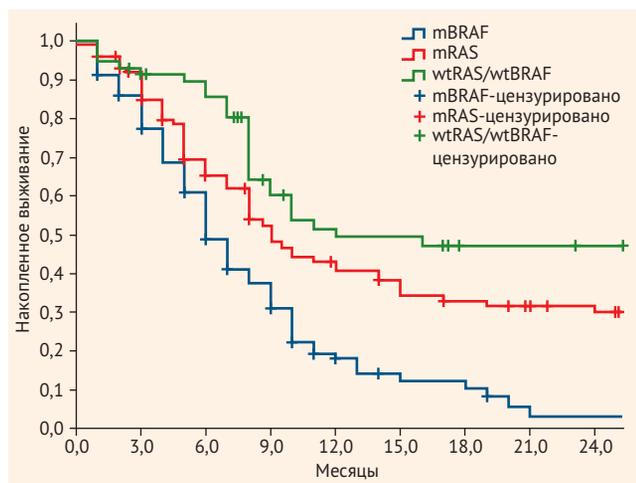
● **Таблица 2.** Распределение больных с мутацией в гене BRAF в зависимости от лечебных опций, статуса ECOG и эффективности первой линии терапии

● **Table 2.** Distribution of patients with BRAF mutation according to the treatment options, ECOG status and the first-line therapy effectiveness

Признак	n (%)
Хирургическое удаление метастазов	26 (19,8%)
Терапия 1-й линии:	118 (90%)
Фторпиримидины в монорежиме	11 (9,4%)
XELOX/FOLFOX	59 (50%)
XELIRI/FOLFIRI	22 (18,6%)
FOLFOXIRI	20 (17%)
Иммунотерапия	3 (2,5%)
Ингибиторы BRAF (+/- MEK), антиEGFR	3 (2,5%)
Таргетная терапия вместе с химиотерапией:	51 (44,9%)
Бевацизумаб	43 (84,3%)
АнтиEGFR-антитела	8 (15,7%)
Поддерживающая терапия	19 (16,1%)
Статус ECOG на момент начала 1-й линии терапии:	
0	12 (10,2%)
1	19 (16,1%)
2	1 (0,8%)
3	2 (1,6%)
Нет данных	85 (72%)
Эффективность 1-й линии терапии:	29 (24,6%)
Объективный эффект	9 (31%)
Стабилизация	10 (34,5%)
Прогрессирование	10 (34,5%)

● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в первой линии в зависимости от мутационного статуса

● **Figure 3.** First-line progression-free survival according to mutation status



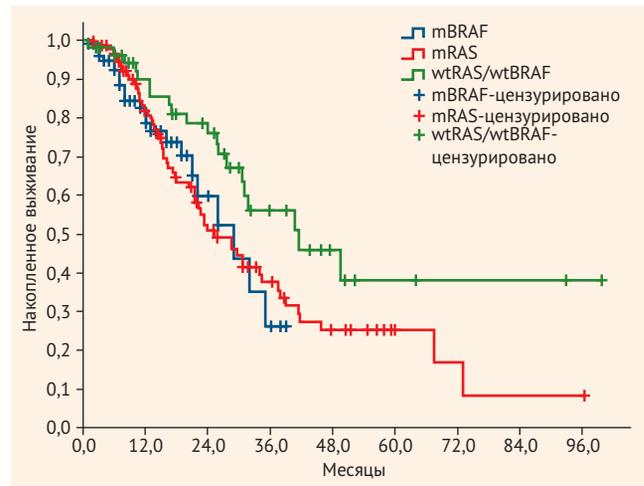
95% ДИ 0,58–1,55, $p = 0,8$) соответственно. В то же время медиана ОБ в группе wtRAS/wtBRAF была значимо выше и составила 41 мес. (ОР 0,51, 95% ДИ 0,3–0,94, $p = 0,03$) (рис. 4).

При изучении влияния режима химиотерапии первой линии на ВБП наихудшие результаты получены для монотерапии фторпиримидинами (рис. 5, 6, табл. 3).

Также не обнаружено различий в ВБП между режимами FOLFOXIRI и двойными комбинациями (XELOX/

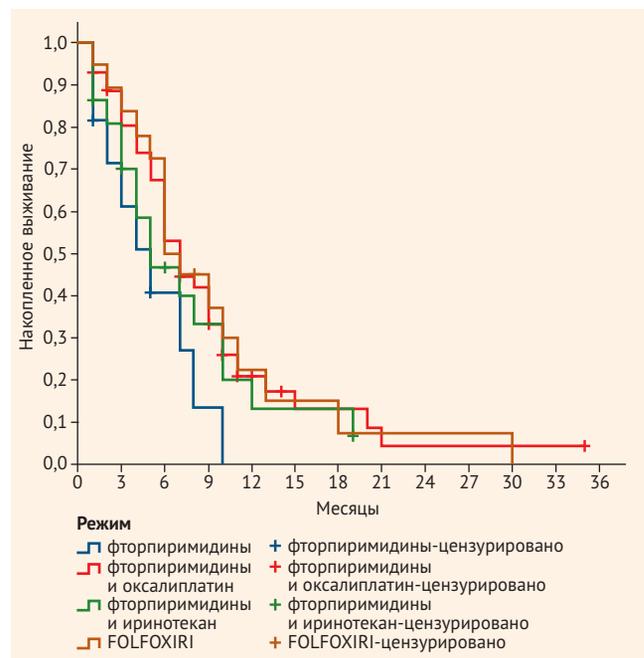
● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в зависимости от мутационного статуса

● **Figure 4.** Overall survival according to mutation status



● **Рисунок 5.** Сравнение выживаемости и без прогрессирования в первой линии в зависимости от режима химиотерапии

● **Figure 5.** Comparison of first-line progression-free survival based on chemotherapy regimen

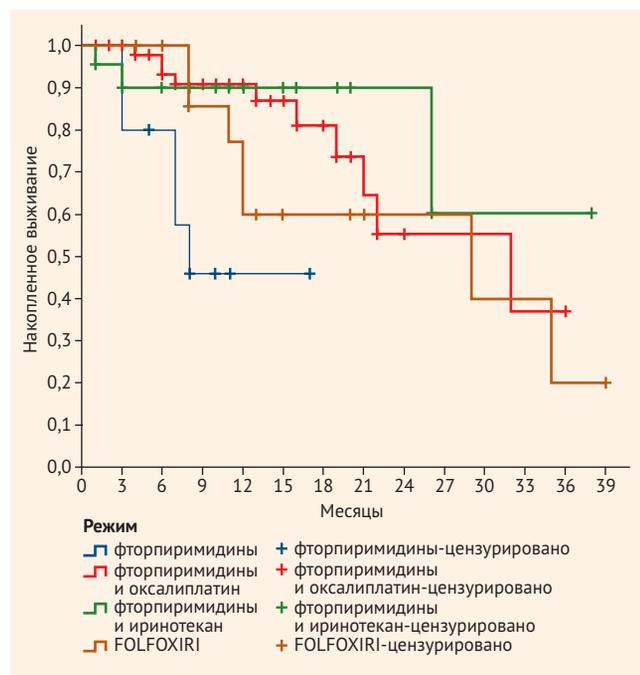


FOLFOX или XELIRI/FOLFIRI): медиана ВБП составила 7 мес. в обеих группах (ОР 0,9, 95% ДИ 0,49–1,52, $p = 0,6$) (рис. 7); расчетная медиана ОБ составили 29 и 32 мес. соответственно (ОР 1,5, 95% ДИ 0,61–4,1, $p = 0,35$).

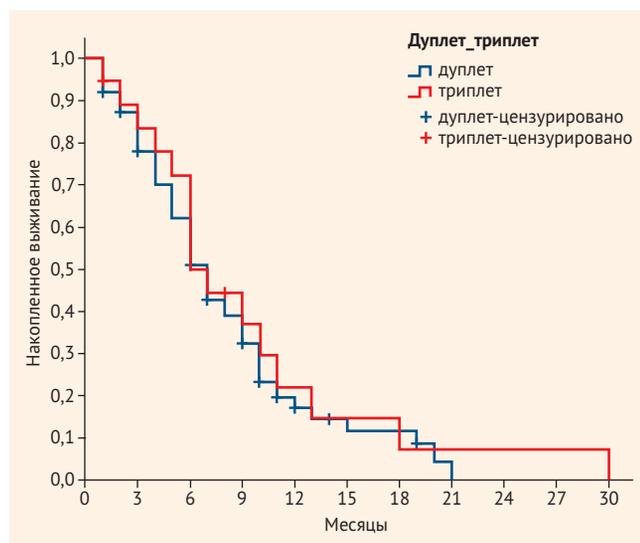
Учитывая медиану наблюдения, однофакторный и многофакторный анализы проведены только для признаков в отношении ВБП. Результаты однофакторного анализа представлены в табл. 4.

По результатам многофакторного анализа только локализация метастазов в забрюшинных лимфоузлах и надпочечниках обладала независимым негативным прогностическим значением.

● **Рисунок 6.** Общая выживаемость при проведении первой линии терапии в зависимости от режима химиотерапии
 ● **Figure 6.** Overall survival in first line therapy based on the chemotherapy regimen



● **Рисунок 7.** Выживаемость без прогрессирования в первой линии в зависимости от режима химиотерапии (FOLFOXIRI против двойных комбинаций)
 ● **Figure 7.** First-line progression-free survival based on chemotherapy regimen (FOLFOXIRI versus dual combinations)



ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенной нами работы частота мутаций в гене BRAF в РФ составила 5,2% и в подавляющем большинстве была представлена V600. Данная частота встречаемости больше характерна для стран Азии, за исключением Японии [10, 11, 18]. Еще одной особенностью, характерной для пациентов с мутацией в гене BRAF

● **Таблица 3.** Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от режима первой линии терапии
 ● **Table 3.** Progression-free and overall survival rates based on the first-line therapy regimen

Режим терапии	Медиана, мес.	p	ОР (95% ДИ)
Выживаемость без прогрессирования			
фторпиримидины	5 мес.	0,2	-
фторпиримидины и оксалиплатин	7 мес.	0,05	0,5 (0,2–1,0)
фторпиримидины и иринотекан	5 мес.	0,3	0,6 (0,3–1,4)
FOLFOXIRI	7 мес.	0,09	0,5 (0,2–1,1)
Общая выживаемость			
фторпиримидины	8 мес.	-	-
фторпиримидины и оксалиплатин	32 мес.	0,004	0,2 (0,06–0,6)
фторпиримидины и иринотекан	Не достигнуто	0,01	0,2 (0,03–0,7)
FOLFOXIRI	29 мес.	0,05	0,3 (0,08–1,0)

Азиатского региона, оказалась частая локализация первичной опухоли в прямой кишке, что также было характерно и для нашей популяции пациентов (21,4%), что казуистически редко встречается в странах Европы и США [19]. Интересно, что в Бразилии и Мексике также отмечена высокая частота локализации первичной опухоли в прямой кишке при мутации в гене BRAF; также в Мексике отмечена низкая частота встречаемости данной альтерации – до 4%, хотя в других странах Латинской Америки частота встречаемости мутации доходит до 7,8% [20]. Вероятно, частота встречаемости мутации в гене BRAF и взаимосвязь с локализацией в первичной опухоли связаны не с генетическими этническими особенностями, а с особенностями питания, факторами окружающей среды и изменениями микрофлоры организма.

С другой стороны, при мутации в гене BRAF относительно часто до 30–40% случаев встречается высокий уровень микросателлитной нестабильности независимо от региона [21], что наблюдалось в нашей популяции пациентов только у 11,5%. Связан ли данный факт с особенностями популяции больных метастатическим раком толстой кишки в РФ или низкой частотой определения данного нарушения механизмов репарации на этапе проведения исследования в РФ в 2018 г., пока неизвестно, это требует дополнительной исследовательской работы. Хотя, по данным проспективного рандомизированного исследования BEACON, именно в популяции больных с метастатическим раком толстой кишки и мутацией в гене BRAF, пусть во 2-й или 3-й линии терапии, такое сочета-

● **Таблица 4.** Результаты однофакторного и многофакторного анализа
 ● **Table 4.** Results of univariate and multivariate analysis

Признак	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	р	ОР (95% ДИ)	р
Возраст	1,0 (0,9–1,1)	0,6	-	-
Пол	0,9 (0,4–2,1)	0,8	-	-
Сопутствующая патология	2,7 (1,2–5,7)	0,02	1,1 (0,9–1,5)	0,6
Первично-множественная опухоль	0,3 (0,04–2,3)	0,3	-	-
Индекс Т	0,9 (0,8–1,1)	0,6	-	-
Индекс N	0,9 (0,9–1,1)	0,8	-	-
Синхронные метастазы	0,8 (0,3–1,9)	0,6	-	-
Стадия	1,7 (1,2–2,6)	0,007	1,1 (0,9–1,5)	0,3
Перстневидноклеточный компонент	2,1 (0,3–15,8)	0,5	-	-
Муцинозный компонент	0,7 (0,2–2,5)	0,6	-	-
Степень злокачественности	0,9 (0,8–1,1)	0,5	-	-
Микросателлитная нестабильность	1,0 (0,9–1,1)	0,9	-	-
Локализация первичной опухоли	0,8 (0,8–1,02)	0,1	-	-
Удаление первичной опухоли	1,0 (0,3–3,3)	1,0	-	-
Адьювантная химиотерапия	0,9 (0,3–2,4)	0,8	-	-
Метастазы в печени	1,7 (0,7–3,8)	0,2	-	-
Метастазы в легкие	0,5 (0,2–1,2)	0,1	-	-
Метастазы в кости	1,6 (0,4–6,8)	0,5	-	-
Метастазы в яичниках	1,7 (0,4–7,5)	0,5	-	-
Метастазы по брюшине	1,5 (0,7–3,4)	0,3	-	-
Метастазы в большой сальник	1,0 (0,2–4,3)	1,0	-	-
Метастазы в забрюшинные лимфоузлы	2,4 (1,1–5,7)	0,04	1,9 (1,1–3,3)	0,02
Рецидив	0,3 (0,04–2,4)	0,3	-	-
Метастазы в периферические лимфоузлы	0,4 (0,06–3,3)	0,4	-	-
Метастазы в головном мозге	0,05 (0,01–192 071)	0,7	-	-
Метастазы в надпочечнике	3,7 (0,8–16,4)	0,08	11,8 (2,5–56,4)	0,002
Асцит	0,05 (0,001–964 230)	0,7	-	-
Количество органов с метастазами (1 против ≥2)	1,6 (0,9–2,5)	0,06	1,4 (0,9–2,3)	0,2
Статус ECOG перед началом первой линии	0,8 (0,3–2,02)	0,6	-	-

ние с микросателлитной нестабильностью зарегистрировано только у 7,9% пациентов [4].

В сравнении с наличием мутаций в генах RAS и диким типом генов RAS/BRAF при мутации в гене BRAF чаще отмечалось поражение метастазами брюшины и развитие рецидивов после удаления первичной опухоли. Как и в мире, в популяции пациентов РФ наличие мутаций в гене BRAF было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом в отношении как распространения болезни, так и эффективности первой линии терапии. Интересно, что, как было показано ранее в метаанализах проспективно проведенных исследований [22, 23], в реальной клинической практике нам также не удалось найти различий ни в ВБП, ни в ОБ между режимом FOLFOXIRI и двойными комбинациями, что также ставит под вопрос необходимость применения схемы FOLFOXIRI в первой линии. С другой стороны, ОБ пациентов с данной альтерацией в нашей популяции оказалась высокой, что можно объяснить участием в исследовании высокоспециализированных онкологических клиник, что также подтверждается довольно большим процентом хирургической активности в отношении метастазов (19,8%), но, скорее всего, объясняется небольшим временем наблюдения за пациентами. К сожалению, объемы одной статьи не позволяют оценить, насколько удаление метастазов при мутации в гене BRAF является эффективной опцией, это требует отдельного анализа. В то же время в современных работах при участии пациентов клинических исследований расширение доступа к терапии комбинацией BRAF-ингибиторов с антиEGFR-антителами во второй и последующих линиях позволяет достигнуть 2-летней общей выживаемости на уровне 80% [24]. Так, в рандомизированном исследовании III фазы BEACON при сравнении комбинации BRAF-ингибитора (энкорафениба), антиEGFR-антитела (цетуксимаба) с или без MEK-ингибитора (бини-метиниба) и комбинации иринотекана или режима FOLFIRI с цетуксимабом во 2–3-й линии лечения больных метастатическим раком толстой кишки с мутацией в гене BRAF применение тройной или двойной комбинации таргетных препаратов привело к увеличению в 10 раз частоты объективных эффектов (26,8 и 19,5% соответственно) в сравнении с контрольной группой (1,8%). При этом наибольшая частота объективных эффектов зарегистрирована при примене-

ние тройной комбинации во второй линии терапии – 28%. Применение комбинации BRAF, MEK-ингибитора и антиEGFR-антитела также привело к снижению риска смерти на 40% (ОР 0,6, 95% ДИ 0,47–0,75, $p < 0,0001$), что вылилось и в увеличение медианы продолжительности жизни до 9,3 мес. в сравнении с 5,9 мес. в группе контроля. При этом не отмечено различий между двойной и тройной комбинацией таргетных препаратов ни в отношении выживаемости без прогрессирования, ни в отношении общей выживаемости (ОР 0,95, 95% ДИ 0,74–1,21) [4, 25].

Проведенный многофакторный анализ выделил только два фактора с независимым неблагоприятным прогнозом – метастазы в забрюшинные лимфоузлы и метастазы в надпочечники. В других работах низкая выживаемость пациентов с мутацией чаще наблюдалась при метастатическом поражении печени и легких [26], в других работах независимыми факторами неблагоприятного прогноза являлся статус ECOG > 0 и повышенный уровень РЭА [27]; благоприятного прогноза – микросателлитная нестабильность высокого уровня и курение в анамнезе [26].

Основным недостатком нашей работы является ее ретроспективный характер, что не позволяет адекватно оценить прогностическую роль микросателлитной нестабильности, функционального статуса пациентов на

момент начала первой линии, уровень РЭА, переносимость лечения. В то же время, являясь наиболее крупным исследованием по оценке встречаемости мутации в гене BRAF в РФ, участие высокоспециализированных лабораторий и онкологических клиник в данной работе, выводы, полученные в нашем исследовании, являются достаточно значимыми для применения в клинической практике.

ВЫВОДЫ

Частота встречаемости мутации в гене BRAF при раке толстой кишки в РФ составляет 5%. Чаще первичная опухоль с данной альтерацией локализуется в правых отделах ободочной кишки и прямой кишке, а метастатическое поражение чаще затрагивает печень и брюшину. Не отмечено различий в выживаемости без прогрессирования между тройными и двойными комбинациями первой линии химиотерапии. Остаются вопросы к необходимости проведения локальных методов лечения в отношении метастазов и эффективности второй и последующих линий терапии при мутации в гене BRAF.

Поступила / Received 22.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2021

Принята в печать / Accepted 15.03.2021



Список литературы / References

- Nakhoda S., Deng M., Iyer P., Handorf E.A., Jain R., Meropol N.J., Dotan E. Assessing real-world biomarker testing rates in metastatic colon cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(45):209. doi: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.209.
- Pietrantonio F., Petrelli F., Coiu A., Bartolomeo M.D., Borgonovo K., Maggi C. et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015;51(5):587–594. doi: 10.1016/j.ejca.2015.01.054.
- Rowland A., Dias M.M., Wiese M.D., Kichenadasse G., McKinnon R.A., Karapetis C.S., Sorich M.J. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015;112(12):1888–1894. doi: 10.1038/bjc.2015.173.
- Kopetz S., Grothey A., Yaeger R., Van Cutsem E., Desai J., Yoshino T. et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632–1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075.
- 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(55):3579. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3579.
- Jones J.C., Renfro L.A., Al-Shamsi H.O., Schrock A.B., Rankin A., Zhang B.Y. et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2624–2630. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4394.
- Yao Z., Yaeger R., Rodrik-Outmezguine V.S., Tao A., Torres N.M., Chang M.T. et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature.* 2017;548(7666):234–238. doi: 10.1038/nature23291.
- 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;18:1042–1048. 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;109:1004–1012. doi: 10.1038/bjc.2013.430.
- Richman S.D., Seymour M.T., Chambers P., Elliott F., Daly C.L., Meade A.M. et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5931–5937. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4295.
- Dahlin A.M., Palmqvist R., Henriksson M.L., Jacobsson M., Eklof V., Rutegard J. et al. The role of the CpG island methylator phenotype in colorectal cancer prognosis depends on microsatellite instability screening status. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1845–1855. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2594.
- Tie J., Gibbs P., Lipton L., Christie M., Jorissen R.N., Burgess A.W. et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAFV600E mutation. *Int J Cancer.* 2011;128(9):2075–2084. doi: 10.1002/ijc.25555.
- Tian S., Simon I., Moreno V., Roepman P., Taberero J., Snel M. et al. A combined oncogenic pathway signature of BRAF, KRAS and PI3KCA mutation improves colorectal cancer classification and cetuximab prediction. *Gut.* 2013;62(4):540–549. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302423.
- Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y., Liao X., Yamauchi M., Nishihara R. et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(15):1151–1156. doi: 10.1093/jnci/djt173.
- 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.
- Loree J.M., Pereira A.A.L., Lam M., Willauer A.N., Raghav K., Dasari A. et al. Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2018;24(5):1062–1072. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2484.
- Hernández-Sandoval J.A., Gutiérrez-Angulo M., Magaña-Torres M.T., Alvizo-Rodríguez C.R., Ramírez-Plascencia H.H.F., Flores-López B.A. et al. Prevalence of the BRAF p.v600e variant in patients with colorectal cancer from Mexico and its estimated frequency in Latin American and Caribbean populations. *J Investig Med.* 2020;68(5):985–991. doi: 10.1136/jim-2020-001301.

21. Kayhanian H., Goode E., Sclafani F., Ang J.E., Gerlinger M., de Castro D.G. et al. Treatment and survival outcome of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: a retrospective matched case-control study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e69-e76. doi: 10.1016/j.clcc.2017.10.006.
22. Федянин М.Ю., Полянская Е.М., Эльснукеева Х.Х., 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. Fedyanin M.Yu., Polyanskaya E.M., Elsnukaeva H.H., 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.
23. Cremonini C., Antoniotti C., Stein A., Bendell J., Gruenberger T., Rossini D. et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2020;JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225.
24. Roberto M., Marchetti P., Arrivi G., Di Pietro F.R., Cascinu S., Gelsomino F. et al. The treatment paradigm of right-sided metastatic colon cancer: harboring BRAF mutation makes the difference. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(8):1513–1527. doi: 10.1007/s00384-020-03589-9.
25. Tabernero J., Grothey A., Van Cutsem E., Yaeger R., Wasan H., Yoshino T. et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):273–284. doi: 10.1200/JCO.20.02088.
26. Morris V.K., Kee B.K., Overman M.J., Fogelman D.R., Dasari A., Raghav K.P.S. et al. Clinical and pathologic factors associated with survival in BRAFV600E colorectal cancers. *J Clin Oncol*. 2020;38(15S):407. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4047.
27. Montañá J.R., Martini G., Baraibar I., Villacampa G., Comas R., Ciardiello D. et al. Patient and tumor characteristics as determinants of overall survival (OS) in BRAF V600 mutant (mt) metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with doublet or triplet targeted therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(15S):4112. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4112.

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. 24; 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; Scopus Author ID: 37018258700; SPIN-код: 4381-5628; fedianinmu@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. 24; elsnukaeva1992@mail.ru.

Демидова Ирина Анатольевна, к.м.н., заведующая молекулярно-генетической лабораторией, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; Scopus Author ID: 57196678315; gob62@zdrav.mos.ru

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий молекулярно-генетической лабораторией, Московская городская онкологическая больница №62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, пос. Истра, д. 27, стр. 1–26; ORCID: 0000-0003-1973-1092; Scopus Author ID: 41662129900; gob62@zdrav.mos.ru

Шельгин Юрий Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2; ORCID: 0000-0002-8480-9362; Scopus Author ID: 57213760286; SPIN-код: 7989-8228; shelygin@yandex.ru

Цуканов Алексей Сергеевич, д.м.н., руководитель отдела лабораторной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2; ORCID: 0000-0001-8571-7462; Scopus Author ID: 56108852700; SPIN-код: 4005-0998; tsukanov81@rambler.ru

Панина Мария Викторовна, к.м.н., врач-онколог кабинета химиотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2; SPIN-код: 7741-4145; mypanina@mail.ru

Шубин Виталий Павлович, к.б.н., старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики, Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих; 123423, Россия, Москва, ул. Салаяма Адила, д. 2; ORCID: 0000-0002-3820-7651; Scopus Author ID: 55986364600; SPIN-код: 6308-6586; shwit@mail.ru

Моисеенко Федор Владимирович, д.м.н., заведующий онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапией) биотерапии отделением, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; доцент кафедры онкологии хирургического факультета, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0003-2544-9042; Scopus Author ID: 24339971800; SPIN-код: 7462-2225; moiseenkofv@gmail.com

Карпенко Елена Юрьевна, к.м.н., врач отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 3196-4925; contact@nmicr.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0003-4879-2687; Scopus Author ID: 50960914200; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Кудрявцева Анна Викторовна, к.б.н., научный сотрудник патологоанатомического отделения, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; заместитель директора по науке, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; ORCID: 0000-0002-3722-8207; Scopus Author ID: 35083706800; SPIN-код: 5793-9358; rhizatoeoba@mail.ru

Филипенко Максим Леонидович, к.б.н., заведующий лабораторией фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8; ORCID: 0000-0002-8950-5368; Scopus Author ID: 8714462300; SPIN-код: 4025-0533; mlfilipenko@gmail.com

Оскорбин Игорь Петрович, к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8; SPIN-код: 5951-7332; max@niboch.nsc.ru

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4236-6476; Scopus Author ID: 7004401163; SPIN-код: 4857-6202; lubovurievna@gmail.com

Тимошкина Наталья Николаевна, к.б.н., заведующая лабораторией молекулярной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, 14-я линия; д. 63; ORCID: 0000-0001-6358-7361; Scopus Author ID: 24077206000; SPIN-код: 9483-4330; n_timoshkina@mail.ru

Кит Олег Иванович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростовская обл., Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-3061-6108; Scopus Author ID: 55994103100; SPIN-код: 1728-0329; onko-sekretar@mail.ru

Строганова Анна Михайловна, к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7297-5240; Scopus Author ID: 23499684500; SPIN-код: 5295-3338; stroganova_am@mail.ru

Дранко Светлана Леоновна, врач – лабораторный генетик молекулярно-биологической лаборатории отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-3315-0817; SPIN-код: 9838-8083; s.maykulova@mail.ru

Сендерович Анастасия Ильинична, старший научный сотрудник молекулярно-биологической лаборатории отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-2213-5785; SPIN-код: 9838-8083; s.maykulova@mail.ru

Трякин Алексей Александрович, 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. 24; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Институт дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 47; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 6505503514; SPIN-код: 7708-5775; atryakin@mail.ru

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-9807-2229; Scopus Author ID: 6602807787; SPIN-код: 1347-2594; stjulandin@gmail.com

Information about the authors

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of Department of Oncology and Hematology, Peoples' Friendship University of Russia; 21/3, 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; Scopus Author ID: 37018258700; fedyaninmu@mail.ru

Kheda Kh.-M. Ehlisnukaeva, a Postgraduate Student, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; elsnukaeva1992@mail.ru.

Irina A. Demidova, Cand. Sci. (Med.), Head of Molecular Genetic Laboratory, Moscow City Oncology Hospital No. 62; Bldg. 1-26, 27 Istra Township, Stepanovskoe P/O, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; Scopus Author ID: 57196678315; gob62@zdrav.mos.ru

Daniil L. Stroyakovskiy, Cand. Sci. (Med.), Head of Molecular Genetic Laboratory, Moscow City Oncology Hospital No. 62; Bldg. 1-26, 27 Istra Township, Stepanovskoe P/O, Krasnogorsky District, Moscow Region, 143423, Russia; ORCID: 0000-0003-1973-1092; Scopus Author ID: 41662129900; gob62@zdrav.mos.ru

Yuri A. Shelygin, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; ORCID: 0000-0002-8480-9362; Scopus Author ID: 57213760286; shelygin@yandex.ru

Alexei S. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory Genetics Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; ORCID: 0000-0001-8571-7462; Scopus Author ID: 56108852700; tsukanov81@rambler.ru

Mariya V. Panina, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Unit, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; mvpanina@mail.ru

Vitaly P. Shubin, Cand. Sci. (Bio.), Senior Research Associate, Laboratory Genetics Department, Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia; ORCID: 0000-0002-3820-7651; Scopus Author ID: 55986364600; shwit@mail.ru

Fedor V. Moiseenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Oncology Chemotherapeutic (Anti-tumour Drug Therapy) Biotherapy Department, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic); 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Associate Professor, Department of Oncology, Faculty of Surgery, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0003-2544-9042; Scopus Author ID: 24339971800; moiseenkofv@gmail.com

Elena Yu. Karpenko, Cand. Sci. (Med.), Physician, Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2-nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; contact@nmicr.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2-nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0003-4879-2687; Scopus Author ID: 50960914200; lbolotina@yandex.ru

Anna V. Kudryavtseva, Cand. Sci. (Bio.), Research Associate, Anatomic Pathology Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2-nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Deputy Director for Research, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilova St., Moscow, 119334, Russia; ORCID: 0000-0002-3722-8207; Scopus Author ID: 35083706800; rhizamoeba@mail.ru

Maxim L. Filipenko, Cand. Sci. (Bio.), Head of Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; ORCID: 0000-0002-8950-5368; Scopus Author ID: 8714462300; mlfilipenko@gmail.com

Igor P. Oskorbin, Cand. Sci. (Bio.), Junior Research Associate, Pharmacogenomics Laboratory, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; max@niboch.nsc.ru

Lubov Yu. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4236-6476; Scopus Author ID: 7004401163; lubovurievna@gmail.com

Natalia N. Timoshkina, Cand. Sci. (Bio.), Head of Molecular Oncology Laboratory, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-6358-7361; Scopus Author ID: 24077206000; n_timoshkina@mail.ru

Oleg I. Kit, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14 liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-3061-6108; Scopus Author ID: 55994103100; onko-sekretar@mail.ru

Anna M. Stroganova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Molecular Biological Laboratory, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumours, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7297-5240; Scopus Author ID: 23499684500; stroganova_am@mail.ru

Svetlana L. Dranko, Laboratory Geneticist, Molecular Biological Laboratory, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumours, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-3315-0817; s.maykulova@mail.ru

Anastasia I. Senderovich, Senior Research Associate, Molecular Biological Laboratory, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnosis of Tumours, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-2213-5785; s.maykulova@mail.ru

Alexey A. Tryakin, Dr. Sci. (Med.), Head of Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of Department of Oncology with Oncology and Pathological Anatomy Modules, Additional Postgraduate Education Institute, Bashkir State Medical University; 47, Zaki Validi St., Ufa, 450008, Russia; ORCID: 0000-0003-2245-214X; Scopus Author ID: 6505503514; atryakin@mail.ru

Sergei A. Tjulandin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Lead Research Associate, Anticancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9807-2229; Scopus Author ID: 6602807787; stjulandin@gmail.com

Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после доцетаксела в первой линии в рутинной клинической практике

Н.С. Бесова¹✉, besovans@mail.ru, Т.А. Титова¹, А.А. Трякин¹, Е.В. Артамонова^{1,2}, Е.С. Обаревич¹, Д.Л. Строяковский³, А.Е. Калинин¹, И.С. Стилиди^{1,2,4}

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

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

³ Московская городская онкологическая больница № 62; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, д. 27, стр. 1–26

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Комбинация рамуцирумаба (Р) с паклитакселом (Пакли) – стандарт второй линии терапии при диссеминированной аденокарциноме желудка или кардиоэзофагеального перехода (дРЖ). В последние годы растет число пациентов, получающих доцетаксел в периоперационной терапии или терапии первой линии. Эффективность Пакли + Р у таких пациентов изучена недостаточно. Нами предпринят ретроспективный анализ результатов применения комбинаций Пакли + Р или FOLFIRI с рамуцирумабом (FOLFIRI + Р) в терапии второй линии после доцетаксела в первой линии в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Задачей исследования было сравнение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получивших доцетаксел в терапии первой линии в наблюдательном мультицентровом исследовании RAMSELGA.

Результаты и обсуждение. Из 163 пациентов 46 (28,2%) ранее получали доцетаксел. Вторая линия терапии включала в себя Пакли + Р (n = 19) и FOLFIRI + Р (n = 27). Медианы ВБП и ОВ в группе Пакли + Р составили 7,9 (95% ДИ: 6,2–9,7) и 18,1 (95% ДИ: 15,1–21,2) мес., в группе FOLFIRI + Р – 7,1 (95% ДИ: 4,3–9,9) и 15,8 (95% ДИ: 12,1–19,5) мес. Статистически значимых различий не было выявлено. Среди специфических побочных явлений наиболее частыми были гипертензия 1–2-й степени (ст.), носовые кровотечения 1–2-й ст.: 78,9 и 21,1% в группе Пакли + Р и 29,6 и 22,2% в группе FOLFIRI + Р. В группе FOLFIRI + Р отмечены: гипертензия 4-й ст. (1 больной), смерть от геморрагического инсульта (1 больной), желудочное кровотечение (2 больных, 1 с летальным исходом), перфорация желудка 3-й ст. (1 больной).

Заключение. Комбинация FOLFIRI + Р может стать альтернативой существующему стандарту после изучения в рамках сравнительного рандомизированного исследования.

Ключевые слова: рамуцирумаб, диссеминированный рак желудка, вторая линия терапии, паклитаксел, иринотекан, FOLFIRI, доцетаксел

Для цитирования: Бесова Н.С., Титова Т.А., Трякин А.А., Артамонова Е.В., Обаревич Е.С., Строяковский Д.Л., Калинин А.Е., Стилиди И.С. Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после доцетаксела в первой линии в рутинной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(45):64–78. doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-64-78.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ramucirumab with paclitaxel or FOLFIRI as second-line treatment in docetaxel-pre-treated patients with metastatic gastric cancer in real-world setting

Natalia S. Besova¹✉, Tatiana A. Titova¹, Aleksey A. Tryakin¹, Elena V. Artamonova^{1,2}, Ekaterina S. Obarevich¹, Daniil L. Stroyakovskiy³, Olesiy E. Kalinin¹, Ivan S. Stilidi^{1,2,4}

- ¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
³ Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Stepanovskoe, Krasnogorsk District, Moscow Region, 143423, Russia
⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Ramucirumab (R) with paclitaxel (PTX) is a global standard for second-line (2L) therapy in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEA). More and more patients (pts) get treated with taxanes in the perioperative or 1st line metastatic setting. For those pts the benefit of a combination of R+P is unclear, and many physicians would choose an irinotecan based regimen as 2L. We present data of retrospective analysis from pts with GEA with docetaxel-containing 1st line treated with ramucirumab and paclitaxel (R+PTX) or FOLFIRI (R+FOLFIRI) as 2L in a «real-life» setting.

Materials and methods. We identified 46 docetaxel pre-treated pts from RAMSELGA data-base who received R+PTX (n = 19) or R+FOLFIRI (n = 27) as 2L.

Results and discussion. The median progression-free survival (MPFS) and median overall survival (MOS) for pts treated with R+PTX were 7.9 (95% ДИ: 6.2–9.7) and 18.1 (15.1–21.2) months, and those for pts treated with R+FOLFIRI – 7.1 (95% ДИ: 4.3–9.9) and 15,8 (12.1–19.5) months, respectively. There are no significant differences. Main adverse events of special interest were hypertension grade (gr) 1-2, epistaxis gr 1-2: 78.9% и 21.1% in R+PTX group and 29.6% и 22.2% in R+FOLFIRI group, there were serious adverse events in R+FOLFIRI: hypertension gr4 (1 pt), gastrointestinal haemorrhage (1pt), gastrointestinal perforation gr 3 (1pt), death of stroke (1 pt) and gastrointestinal haemorrhage (1pt).

Conclusion: docetaxel pre-treated pts seemed to derive pronounced benefit from FOLFIRI-Ram, providing a rationale for a phase III trial

Keywords: ramucirumab, disseminated gastric cancer, irinotecan, FOLFIRI, paclitaxel, docetaxel, second line therapy

For citation: Besova N.S., Titova T.A., Tryakin A.A., Artamonova E.V., Obarevich E.S., Stroyakovskiy D.L., Kalinin O.E., Stilidi I.S. Ramucirumab with paclitaxel or FOLFIRI as second-line treatment in docetaxel-pre-treated patients with metastatic gastric cancer in real-world setting. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(45):64–78. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-64-78.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) входит в число наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире. По данным мировой статистики, среди онкологических пациентов РЖ занимает 5-е место по заболеваемости (4-е – у мужчин, 7-е – у женщин) и 3-е место по смертности (3-е – у мужчин, 5-е – у женщин) [1]. В 2019 г. в России РЖ занял 7-е ранговое место: 5,7% в общей структуре онкологической заболеваемости (оба пола), но 2-е место (9,8%) в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований [2]. По среднероссийскому показателю несвоевременной диагностики (IV ст.) в 2019 г. РЖ занял 3-е место (38,9%), уступив раку поджелудочной железы (59,5%), трахеи, бронхов, легкого (42,0%). Летальность больных РЖ в течение года с момента установления диагноза составила 45,8% [3].

Основным методом лечения больных диссеминированным РЖ (дРЖ) является комбинированная лекарственная терапия, включающая сочетание фторпиримидинов с производными платины [4–7] или иринотеканом [8, 9] (дуплеты). В рандомизированном исследовании III фазы V-325 было показано, что добавление доцетаксела к комбинации фторпиримидинов с платиновыми производными (режим DCF) ненамного, но значительно повышает эффективность лечения [10].

В связи с высокой токсичностью предложенный режим DCF не нашел широкого применения, однако стали разрабатываться его модификации, обладающие такой же эффективностью, но при этом меньшей токсичностью. Наиболее распространенным является режим FLOT (24-часовая инфузия 5-фторурацила + оксалиплатин + доцетаксел) [11]. Режим FLOT в комбинации с хирургическим лечением при операбельных стадиях РЖ был успешно исследован [12] и включен в качестве наиболее эффективного стандарта периоперационной терапии в европейские рекомендации¹ [13] и рекомендации NCCN².

При наличии гиперэкспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста человека 2-го типа (HER2) в опухоли стандартом первой линии лечения стал трастузумаб в комбинации с цисплатином и капецитабином или 5-фторурацилом (5-ФУ), добавление которого к комбинации производных платины с фторпиримидинами значительно увеличило медиану общей выживаемости (ОВ) с 11,1 до 13,8 мес., медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 5,5 до 6,7 мес. и частоту объективного ответа (ЧОО) с 35 до 47% (p = 0,0017), по данным исследования TOGA [14].

¹ ESMO Guidelines Committee. *eUpdate – Gastric Cancer Treatment Recommendations.* 2019. Available at: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations2#page>.

² National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines. Treatment by Cancer Type.* Available at: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

Повышение эффективности лекарственной терапии первой линии позволяет больным в течение длительного времени сохранять хороший функциональный статус и переносить последующие линии лечения.

Вторая линия лекарственной терапии вносит существенный вклад в увеличение общей выживаемости больных. Стандартом является монотерапия препаратами, не вошедшими в состав первой линии лечения: иринотеканом, доцетакселом, паклитакселом, эффективность которых одинакова [15–18].

Единственным таргетным препаратом с доказанной эффективностью во второй линии лечения больных дРЖ стал ингибитор рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR2) рамуцирумаб. По данным исследования REGARD, по сравнению с оптимальной симптоматической терапией (ОСТ) назначение рамуцирумаба в монорежиме привело к статистически значимому увеличению медианы ВБП с 1,3 до 3,8 мес. ($p = 0,0001$) и медианы ОВ с 2,1 до 5,2 мес. ($p = 0,047$) [19]. Комбинация рамуцирумаба с паклитакселом по эффективности превзошла паклитаксел в монорежиме, медианы ВБП и ОВ составили 2,9 и 4,4 мес. ($p < 0,0001$) и 7,4 и 9,6 мес. ($p = 0,017$) при 12-месячной общей выживаемости 30 и 40% для паклитаксела и комбинации рамуцирумаба с паклитакселом соответственно [20].

В апреле 2014 г. рамуцирумаб был рекомендован FDA для лечения больных дРЖ в монорежиме или в комбинации с паклитакселом в качестве терапии второй линии с предпочтительным применением комбинации.

Рамуцирумаб внедрен в клиническую практику различных стран. Опубликованы результаты практического применения рамуцирумаба в Италии [21] и США [22]. Данные по применению рамуцирумаба в рутинной клинической практике России были опубликованы нами ранее [23].

Однако назначение рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом может быть ограничено персистирующей нейротоксичностью, а также возможной резистентностью к таксанам после их использования в режимах первой линии. В связи с этим закономерно возникает интерес к изучению альтернативных комбинаций и в первую очередь к комбинации рамуцирумаба с химиотерапией на основе иринотекана.

Появились первые публикации по изучению рамуцирумаба в комбинации с иринотеканом [24] или с режимом FOLFIRI [25], а также результаты исследования RAMIRIS [26] по сравнению эффективности рамуцирумаба с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения.

В России из 163 больных дРЖ, включенных в наблюдательное мультицентровое исследование RAMSELGA и получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба во второй линии лечения, рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом был назначен 104 пациентам, а в комбинации с режимами на основе ирино-

текана – 42. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни составила 6,1 мес. в группе лечения рамуцирумабом с паклитакселом и 7,5 мес. в группе лечения рамуцирумабом с химиотерапией на основе иринотекана, медианы общей выживаемости достигли 10,6 и 13,5 мес. соответственно [23, 27, 28].

Целью данной работы является ретроспективный анализ результатов лечения больных, получивших в первой линии таксаны, в зависимости от лекарственной комбинации второй линии на основе рамуцирумаба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У всех больных была диагностирована диссеминированная HER2-негативная аденокарцинома желудка или кардиоэзофагеального перехода (КЭП). У 84,2% пациентов, получивших паклитаксел с рамуцирумабом (Пакли + Р), и у 81,5%, получивших FOLFIRI с рамуцирумабом (FOLFIRI + Р), прогрессирование болезни было зарегистрировано на фоне химиотерапии первой линии или в течение первых четырех мес. после ее окончания, т. е. в соответствии с критериями включения в исследования REGARD и RAINBOW у 1 пациента (5,2%) из группы Пакли + Р и у 1 (3,7%) из группы FOLFIRI + Р в первые 6 мес. после окончания периоперационной терапии с доцетакселом, 4 больным (14,8%) комбинация FOLFIRI + Р была назначена в связи с персистирующей полинейропатией.

Оценка токсичности лечения осуществлялась в каждом цикле в соответствии с СТС АЕ v.4.03³, для анализа были собраны сведения о специфической токсичности рамуцирумаба как наиболее значимой для клинической работы с антиангиогенными препаратами, как было представлено ранее [23].

Оценка эффективности лечения выполнялась каждые два 28-дневных цикла, согласно критериям RECIST v.1.1 [29], у больных, получивших хотя бы одно введение рамуцирумаба. Распространенность и динамика опухолевого процесса оценивались по результатам эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства, рентгенографии органов грудной клетки, по возможности компьютерной или магнитно-резонансной томографии брюшной полости, малого таза.

Выживаемость больного без прогрессирования (ВБП) болезни определялась как интервал времени от момента начала химиотерапии второй линии до регистрации прогрессирования процесса или смерти от любой причины, если таковая наступит раньше. Общая выживаемость (ОВ) больного определялась как интервал времени от момента начала химиотерапии второй линии до регистрации смерти пациента от любой причины.

³ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

Анализ выживаемости осуществлялся с помощью модели Каплана – Майера, регрессионный анализ – модели Кокса (Cox Regression). Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS Statistics V21.0. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Рамуцирумаб назначали по 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI. Паклитаксел вводили по 80 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 28 дней. Режим FOLFIRI применяли в стандартных дозах (иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + лейковорин 400 мг/м² в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день с последующей 48-часовой внутривенной инфузией 5-ФУ в дозе 2 400 мг/м² в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней аналогично исследованию RAISE [30].

Лечение продолжали до прогрессирования болезни, неприемлемой токсичности или по усмотрению лечащего врача.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для наблюдательного мультицентрового исследования RAMSELGA были собраны данные о пациентах, получавших рамуцирумаб, в онкологических институтах и диспансерах Москвы, Санкт-Петербурга, Иркутска, Казани, Ханты-Мансийска, Челябинска. Из 163 пациентов во второй линии лечения 104 больных получали паклитаксел с рамуцирумабом (Пакли + Р) и 42 – FOLFIRI с рамуцирумабом (FOLFIRI + Р). Доцетаксел входил в режим первой линии лечения у 46 больных: 19 из 104 – в группе Пакли + Р и 27

из 42 – в группе FOLFIRI + Р. Большинству пациентов (69,6%) в первой линии лечения был назначен режим FLOT, 17,4% получали химиотерапию в режиме DCF (табл. 1).

Медиана возраста пациентов во всей группе составила 48,5 года – от 21 до 71 года: 45 лет в группе лечения Пакли + Р (от 21 до 62 лет) и 54 года в группе FOLFIRI + Р (от 29 до 71 года). Около половины всех больных (54,3%) были лицами мужского пола: 47,4% в группе лечения Пакли + Р и 59,3% в группе лечения FOLFIRI + Р. Пациенты с функциональным статусом по шкале ECOG (статус ECOG), равным 0, были в меньшинстве: 21,7% во всей группе, при этом в группе лечения Пакли + Р – 31,6%, в группе FOLFIRI + Р – только 14,8%. Статус ECOG был оценен как 2 у 17,4% больных всей группы, в группе лечения Пакли + Р – у 10,5% чел., в группе лечения FOLFIRI + Р вдвое чаще – у

● **Таблица 1.** Режимы первой линии на основе доцетаксела
● **Table 1.** Docetaxel-based first-line regimens

Схема	n (%)
DCF	8 (17,4)
FLOT	32 (69,6)
TOFL	1 (2,2)
Доцетаксел + иринотекан	1(2,2)
Доцетаксел + оксалиплатин	1(2,2)
Доцетаксел + цисплатин	3 (6,5)

● **Таблица 2.** Характеристика больных, получивших доцетаксел в первой линии лечения
● **Table 2.** Characteristics of patients who received docetaxel as first-line therapy

Характеристики		Пакли + Р, n = 19 (%)	FOLFIRI + Р, n = 27 (%)	p
Возраст, лет	медиана; среднее; диапазон	45 43 21–62	54 53 29–71	
Пол	мужчины; женщины	9 (47,4) 10 (52,6)	16 (59,3) 11 (40,7)	0,550
Статус ECOG	0; 1; 2	6 (31,6) 11 (57,9) 2 (10,5)	4 (14,8) 17 (63,0) 6 (22,2)	0,306
Первичная опухоль	есть; удалена	11 (57,9) 8 (42,1)	20 (74,1) 7 (25,7)	0,341
Локализация опухоли	кардиоэзофагеальный переход; желудок	1 (5,3) 18 (94,7)	9 (33,3) 18 (66,7)	0,031
Гистологический тип опухоли	высоко/умеренно дифференцированная; низкодифференцированная; перстневидноклеточный рак	2 (10,5) 10 (52,6) 7 (36,8)	4 (14,8) 7 (25,9) 16 (59,3)	0,180
Число зон метастазирования	1–2; 3 и более	14 (73,7) 5 (26,3)	13 (48,1) 14 (51,9)	0,129
Зоны отдаленного метастазирования	асцит/плеврит; периферические лимфатические узлы; забрюшинные лимфатические узлы; печень; брюшина; легкие; яичники; кости	6 (31,6) 0 7 (36,8) 5 (26,3) 11 (57,9) 2 (10,5) 3 (15,8) 4 (21,1)	17 (63,0) 3 (11,1) 11 (40,7) 6 (22,2) 22 (81,5) 6 (22,2) 3(11,1) 1 (3,7)	0,144

22,2%. Первичная опухоль не была удалена у 57,9% пациентов из группы лечения Пакли + Р и у 74,1% – из группы лечения FOLFIRI + Р. При этом у больных в группе Пакли + Р первичная опухоль чаще локализовывалась в желудке (94,7%), что предопределяет менее агрессивное течение болезни, чем при исходной локализации в КЭП. Обращает на себя внимание преобладание агрессивных морфологических форм РЖ: высоко- и умеренно дифференцированная аденокарцинома встречалась только в 10,5 и 14,8% случаев в группах Пакли + Р и FOLFIRI + Р соответственно, в то время как перстневидноклеточный рак – соответственно в 36,8 и 59,3% случаев. Преобладающей зоной отдаленного метастазирования была брюшина – соответственно у 57,9 и у 81,5% больных в группе лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р, следующей по частоте локализацией отдаленных метастазов были забрюшинные лимфатические узлы и печень, составившие соответственно 36,8 и 40,7%, 26,3 и 22,2% в группах лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р. Более двух зон метастазирования было отмечено у 26,3 и 51,9% больных в группах лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р соответственно. Несмотря на отсутствие значимых различий, более двух зон метастазирования было у больных в группе FOLFIRI + Р (51,9%), что больше чем в группе Пакли + Р (26,3%) (табл. 2).

Объективный ответ был оценен у 19 пациентов в группе лечения Пакли + Р, из которых 4 больных выбыли из-под наблюдения до первого контрольного обследования, и у всех 27 больных в группе лечения FOLFIRI + Р (табл. 3).

В результате сравнительного анализа статистически значимых различий в эффективности двух комбинаций получено не было. При отсутствии полных ответов частичный ответ был зарегистрирован у 21,6% больных из группы лечения

Пакли + Р и у 18,5% – из группы лечения FOLFIRI + Р, прогрессирование болезни – у 5,3 и 14,8% пациентов соответственно (табл. 3). ВБП и ОВ также не различались (рис. 1, 2). Медианы ВБП для групп Пакли + Р и FOLFIRI + Р составили 7,9 и 7,1 мес., медианы ОВ – 18,1 и 15,8 мес. соответственно.

При однофакторном анализе ВБП прогностических факторов выявлено не было (табл. 4).

● **Таблица 3.** Эффективность второй линии лечения на основе рамудирумаба у больных, получивших доцетаксел в первой линии лечения

● **Table 3.** Efficacy of second-line ramucirumab-based treatment in patients who received docetaxel as first-line therapy

Параметр оценки эффективности	Пакли + Р, n = 19 (%)	FOLFIRI + Р, n = 27 (%)
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	4 (21,6)	5 (18,5)
Стабилизация болезни	10 (52,6)	18 (66,7)
Прогрессирование болезни	1 (5,3)	4 (14,8)
Не оценен	4 (21,6)	0
Медина ВБП (95% ДИ), мес.	7,9 (6,2–9,7)	7,1 (4,3–9,9)
HR (95% ДИ)	0,97 (0,49–1,91), p = 0,94	
Медиана ОВ (95% ДИ), мес.	18,1 (15,1–21,2)	15,8 (12,1–19,5)
HR (95% ДИ)	0,646 (0,284–1,472), p = 0,299	

Примечание. HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

● **Таблица 4.** Результаты однофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов на длительность выживаемости без прогрессирования у пациентов с диссеминированным раком желудка, получавших режимы с рамудирумабом во второй линии после применения доцетаксела в первой линии лечения

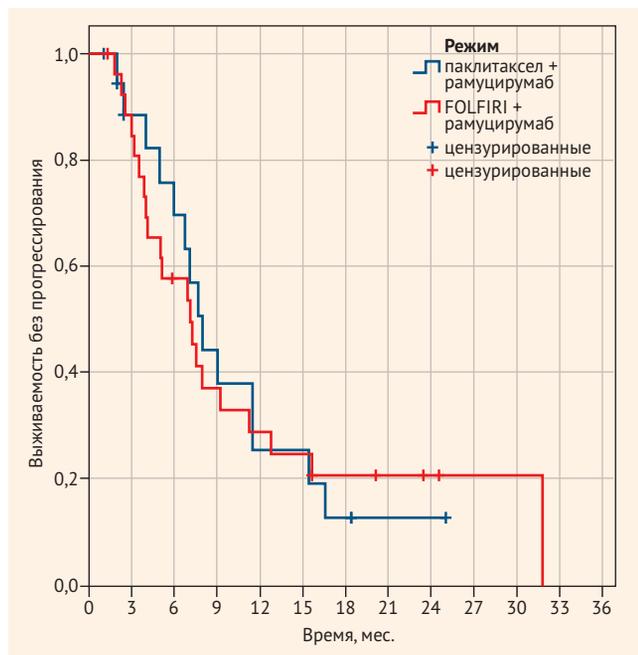
● **Table 4.** Results of a single-factor analysis evaluating the effect of clinical factors on progression-free survival duration in patients with disseminated gastric cancer who received regimens with ramucirumab as second-line therapy after using docetaxel as first-line therapy

Факторы	МВБП (ДИ 95%)	HR (95% ДИ)	p
Статус ECOG	0	0,841 (0,118–6,017)	0,863
	1–2		
Локализация первичной опухоли	желудок	0,722 (0,733–7,098)	0,780
	кардиоэзофагеальный переход		
Гистологическое строение	G1 + G2	7,475 (0,664–84,204)	0,104
	перстневидноклеточный + G3		
Число зон метастазирования	≤ 2	3,499 (0,485–25,272)	0,214
	> 2		
Первичная опухоль	удалена	0,005 (0,000–246,865)	0,322
	присутствует		
Метастазы по брюшине	нет	0,407 (0,037–4,525)	0,465
	есть		
Асцит/плеврит	есть	0,763 (0,127–4,597)	0,768
	нет		

Примечание. МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования, HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

● **Рисунок 1.** Кривые выживаемости без прогрессирования пациентов, получивших доцетаксел в первой линии, в соответствии с режимом терапии второй линии

● **Figure 1.** Progression-free survival curves for patients who received docetaxel as first-line therapy according to second-line regimen



Среди больных, получивших доцетаксел в первой линии лечения, было выделено 34 пациента с резистентностью к режиму первой линии в соответствии с критериями A.F. Okines et al. [31], т. е. прогрессирование процесса у которых было зарегистрировано на фоне первой линии химиотерапии или в первые 3 мес. после ее окончания, или же в первые 6 мес. после окончания адъювантной химиотерапии. Во второй линии из 34 больных 14 получили Пакли + Р и 20 – FOLFIRI + Р (табл. 5). При сравнении исходных характеристик пациентов были получены значимые различия в возрастной категории и локализации первичного очага: медиана возраста в группе Пакли + Р составила 40,5 года против 53,0 лет в группе FOLFIRI + Р ($p = 0,03$), пациенты группы Пакли + Р чаще (92,9%) имели локализацию первичной опухоли в желудке, чем в группе FOLFIRI + Р (70,0%, $p = 0,031$).

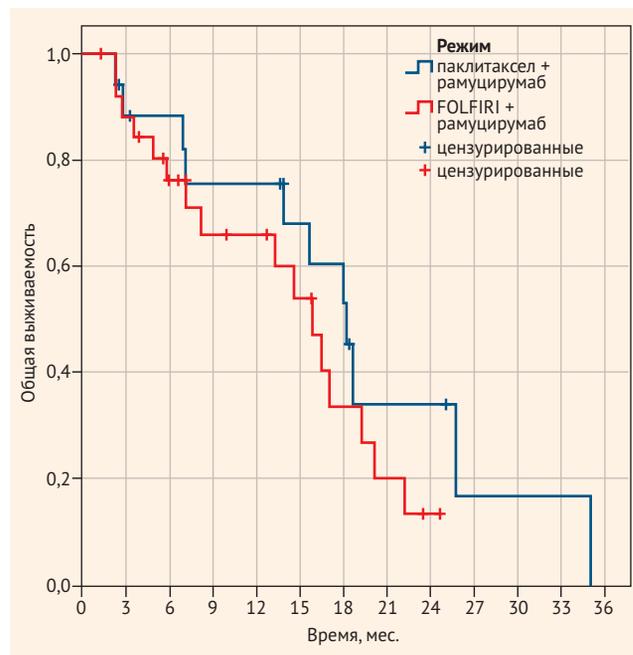
Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в характеристиках пациентов, контингент больных, получивших FOLFIRI + Р, в целом отличался большей тяжестью и распространенностью болезни: статус ECOG 2 – у 25% пациентов, неудаленная первичная опухоль – у 80%, перстневидноклеточный рак – у 65%, более двух зон метастазирования – у 60%, метастатическое поражение брюшины – у 90%.

Значимых различий в эффективности лечения найдено не было (табл. 6, рис. 3, 4).

При однофакторном анализе ВБП значимых факторов прогноза в этой группе пациентов выделить не удалось (табл. 7).

● **Рисунок 2.** Кривые общей выживаемости пациентов, получивших доцетаксел в первой линии, в соответствии с режимом терапии второй линии

● **Figure 2.** Overall survival curves for patients who received docetaxel as first-line therapy according to second-line therapy regimen



ТОКСИЧНОСТЬ

Из специфических видов токсичности рамуцирумаба, зарегистрированных в медицинской документации, наиболее часто встречалась гипертензия 1–2-й степени: у 79% больных в группе Пакли + Р и почти у 30% – в группе FOLFIRI + Р (табл. 8), при этом в группе FOLFIRI + Р в 1 случае была зарегистрирована гипертензия 4-й степени и 1 пациент скончался от геморрагического инсульта, в обоих случаях был доцетаксел-резистентный дРЖ. Носовые кровотечения 1–2-й степени, кровоточивость десен (табл. 8) наблюдались у 21 и 5,2% больных в группе Пакли + Р и у 22 и 18,5% – в группе FOLFIRI + Р. Желудочно-кишечные кровотечения 3–5-й степени были зарегистрированы только в группе FOLFIRI + Р, при этом 1 из них (кровотечение из распадающейся опухоли желудка) – с летальным исходом при доцетаксел-резистентном дРЖ. В этой же группе были зафиксированы перфорация желудка и острая язва пищевода.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Развитие терапии второй линии при дРЖ имеет важное практическое значение для достижения контроля симптомов заболевания и увеличения выживаемости больных. Наиболее эффективным сочетанием в настоящее время является комбинация рамуцирумаба с паклитакселом, назначение которой может быть ограничено персистирующей нейротоксичностью и применением таксанов в первой линии лечения, что требует разработ-

● **Таблица 5.** Характеристика больных доцетаксел-резистентным диссеминированным раком желудка
 ● **Table 5.** Characteristics of patients with docetaxel-resistant disseminated gastric cancer

Характеристики		Пакли + P, n (%)	FOLFIRI + P, n (%)	p
Число больных		14	20	
Возраст, лет	медиана; среднее; диапазон	40,5 41 21–51	53,0 54 29–71	0,03
Пол	мужчины; женщины	5 (35,7) 9 (64,3)	10 (50,0) 10 (50,0)	0,495
Статус ECOG	0; 1; 2	4 (28,6) 9 (64,3) 1 (7,1)	3 (15,0) 12 (60,0) 5 (25,0)	0,325
Первичная опухоль	присутствует; удалена	9 (64,3) 5 (35,7)	16 (80,0) 4 (20,0)	0,435
Локализация опухоли	кардиоэзофагеальный переход; желудок	1 (7,1) 13 (92,9)	6 (30,0) 14 (70,0)	0,031
Гистологический тип опухоли	высоко- и умеренно дифференцированная; низкодифференцированная; перстневидноклеточный рак	2 (14,3) 7 (50,0) 5 (35,7)	1 (5,0) 6 (30,0) 13 (65,0)	0,375
Число зон метастазирования	1–2; 3 и более	9 (64,3) 5 (35,7)	8 (40,0) 12 (60,0)	0,296
Зоны отдаленного метастазирования	асцит/плеврит; периферические лимфатические узлы; забрюшинные лимфатические узлы; печень; брюшина; легкие; яичники; кости	5 (35,7) 0 6 (42,9) 3 (21,4) 8 (57,1) 2 (14,3) 3 (21,4) 4 (28,6)	13 (65,0) 3 (15,0) 9 (45,0) 3 (15,0) 18 (90,0) 5 (20,0) 2 (10,0) 1 (5,0)	

● **Таблица 6.** Результаты применения рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI при доцетаксел-резистентном диссеминированном раке желудка
 ● **Table 6.** Results of ramucirumab in combination with paclitaxel or FOLFIRI in docetaxel-resistant disseminated gastric cancer

Параметр оценки эффективности	Пакли + P, n = 14 (%)	FOLFIRI + P, n = 20 (%)
Полный ответ	0	0
Частичный ответ	2 (14,3)	4 (20,0)
Стабилизация болезни	9 (64,3)	13 (65,0)
Прогрессирование болезни	1 (7,1)	3 (15,0)
Не оценен	2 (14,3)	0
Медина ВБП (95% ДИ), мес.	7,7 (6,2–9,1)	7,2 (6,4–7,9)
HR (95% ДИ), p	0,990 (0,449–2,185), p = 0,980	
Медиана ОВ (95% ДИ), мес.	17,9 (13,7–22,1)	17,0 (13,7–20,4)
HR (95% ДИ), p	0,698 (0,268–1,815), p = 0,461	

Примечание. HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

ки альтернативных режимов. Комбинацией, не обладающей нейротоксичностью, является режим FOLFIRI, который достаточно активно изучается в качестве терапии второй линии при дРЖ, в т. ч. и при таксан-резистентных формах.

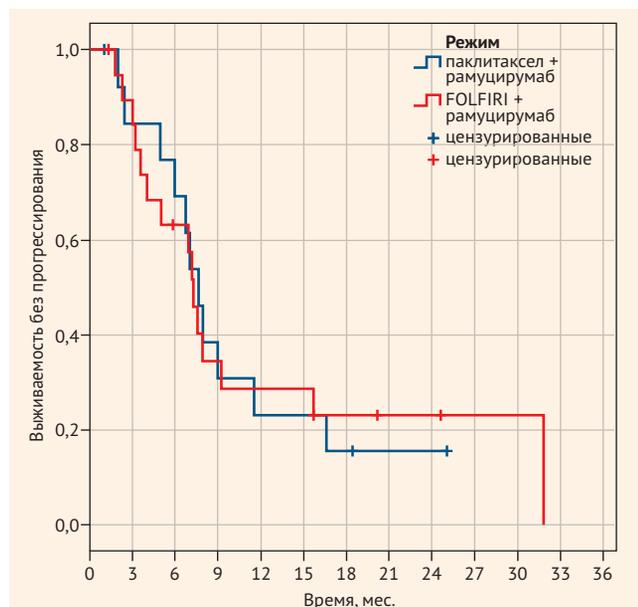
По данным различных авторов [32–36], при назначении режима FOLFIRI во второй линии лечения больных дРЖ медиана ВБП колеблется от 2,2 до 3,9 мес., медиана ОВ – от 6,2 до 7,7 мес. При таксан-резистентных формах, по данным ретроспективных анализов [33–35], медиана ВБП составляет 2,2–3,8 мес., медиана ОВ – 6,2–7,6 мес.

Комбинация рамуцирумаба (в дозе 8 мг/кг каждые 2 нед.) с иринотеканом (по 150 мг/м² каждые 2 нед.) во второй линии лечения при дРЖ была апробирована в нерандомизированном клиническом исследовании II фазы в Японии [24] на 35 больных с медианой возраста 70 лет) в удовлетворительном общем состоянии по шкале ECOG 0 и 1 (статус ECOG). Заявленная главная цель не была достигнута: 6-месячная ВБП составила 26,5% (95% ДИ: 13,2–41,8%) при целевом значении 39%, медианы ВБП и ОВ – 4,2 (95% ДИ: 2,5–5,4) и 9,6 мес. (95% ДИ: 6,5–16,6) соответственно, частота объективного ответа (ЧОО) и частота контроля заболевания (ЧКЗ) – 26 и 85%.

U.M. Vogl et al. [25] опубликовали результаты ретроспективного анализа эффективности и токсичности вто-

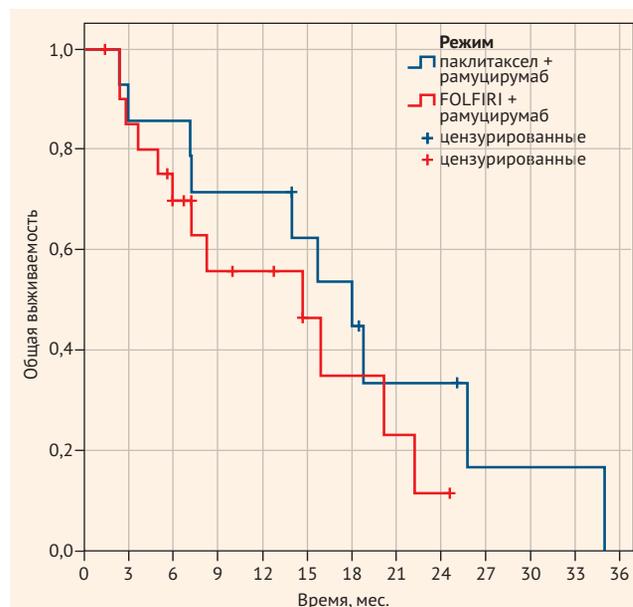
● **Рисунок 3.** Кривые выживаемости без прогрессирования у пациентов с доцетаксел-резистентным диссеминированным раком желудка в соответствии с режимом второй линии

● **Figure 3.** Progression-free survival curves in patients with docetaxel-resistant disseminated gastric cancer according to second-line therapy regimen



● **Рисунок 4.** Кривые общей выживаемости у пациентов с доцетаксел-резистентным диссеминированным раком желудка в соответствии с режимом второй линии

● **Figure 4.** Overall survival curves in patients with docetaxel-resistant disseminated gastric cancer according to second-line therapy regimen



● **Таблица 7.** Результаты однофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов на длительность выживаемости без прогрессирования у пациентов с доцетаксел-резистентным диссеминированным раком желудка

● **Table 7.** Results of a single-factor analysis evaluating the effect of clinical factors on progression-free survival duration in patients with docetaxel-resistant disseminated gastric cancer

Факторы	Категория	МВБП (95% ДИ)	HR (95% ДИ)	p
ECOG	0	7,9 (7,2–8,7)	0,434 (0,148–1,271)	0,128
	1–2	7,1 (5,2–8,9)		
Локализация первичной опухоли	желудок	7,2 (6,4–8,0)	–	–
	кардиоэзофагеальный переход	нет данных		
Гистологическое строение	G1 + G2	6,9 (1,4–12,4)	0,930 (0,278–3,115)	0,907
	перстневидноклеточный + G3	7,2 (6,4–8,0)		
Число зон метастазирования	≤ 2	7,7 (6,3–8,9)	0,693 (0,315–1,525)	0,362
	> 2	7,2 (5,1–9,3)		
Первичная опухоль	удалена	7,7 (2,8–12,5)	0,946 (0,394–2,270)	0,901
	присутствует	7,2 (6,4–7,9)		
Метастазы по брюшине	нет	7,0 (3,3–10,7)	0,957 (0,381–2,400)	0,925
	есть	7,2 (6,3–8,1)		
Асцит/плеврит	есть	7,2 (6,2–8,2)	0,719 (0,323–1,602)	0,420
	нет	7,0 (5,6–8,4)		

Примечание. МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования, HR (Hazard Ratio) – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

рой линии лечения рамуцирумабом у 56 пациентов с метастатической аденокарциномой желудка (47%) или КЭП (53%), получавших лечение в двух онкологических центрах Австрии. У 30 больных исходно была установлена IV стадия заболевания, 26 получали периоперационную химиотерапию в режиме FLOT в комбинации с хирургическим лечением по поводу II–III стадии с регис-

трацией прогрессирования болезни в первые 6 мес. после окончания послеоперационного этапа химиотерапии, что на основании исследования A.F. Okines et al. [31] позволяет считать режим периоперационной химиотерапии режимом первой линии лечения. В группе пациентов, получивших лечение паклитакселом с рамуцирумабом во второй линии, медианы ВБП и ОВ были 2,9 (95% ДИ:

- **Таблица 8.** Специфическая токсичность рамуцирумаба у пациентов с диссеминированным раком желудка, получивших доцетаксел в первой линии, и при доцетаксел-резистентном диссеминированном раке желудка
- **Table 8.** Specific toxicity of ramucirumab in patients with disseminated gastric cancer who received docetaxel as first-line therapy and in docetaxel-resistant disseminated gastric cancer

Побочное явление	Пациенты, получившие доцетаксел в первой линии		Пациенты с доцетаксел-резистентным дРЖ	
	Пакли + P, n = 19 (%)	FOLFIRI + P, n = 27 (%)	Пакли + P, n = 14 (%)	FOLFIRI + P, n = 20 (%)
Кровоточивость десен	1 (5,2)	5 (18,5)	0	4 (20,0)
Носовые кровотечения 1–2-й степени	4 (21,1)	6 (22,2)	3 (21,4)	4 (20,0)
Желудочно-кишечное кровотечение 3–5-й степени	0	2 (7,4)	0	2 (10,0)
Протеинурия 3–4-й степени	1 (5,2)	0	0	0
Гипертензия 1-й + 2-й степени	15 (78,9)	8 (29,6)	11 (78,6)	6 (30,0)
Гипертензия 3-й степени	0	0	0	0
Гипертензия 4-й степени	0	1 (3,7)	0	1 (5,0)
Гипертензия 5-й степени	0	1 (3,7)	0	1 (5,0)
Тромбоэмболия легочной артерии 1-й + 2-й степени	0	2 (7,4)	0	1 (5,0)
Перфорация стенки желудка 3-й степени	0	1 (3,7)	0	1 (5,0)
Тромбоз вен нижних конечностей 1–2-й степени	1 (5,2)	2 (7,4)	1 (7,1)	1 (5,0)
Острая язва пищевода	0	1 (3,7)	0	1 (5,0)

2,3–3,6) и 4,4 мес. (95% ДИ: 4,1–4,7) соответственно; у пациентов, получивших FOLFIRI с рамуцирумабом – 5,9 (95% ДИ: 0,35–11,4) и 8,3 мес. (95% ДИ: 6,6–10) соответственно, различие в медианах ВБП было статистически значимым ($p = 0,05$) в пользу режима FOLFIRI + P. Из 12 пациентов, получивших периоперационную терапию в режиме FLOT, 5 был назначен Пакли + P, 7 – FOLFIRI + P. Медианы ВБП для этой небольшой популяции пациентов составили 2,9 (95% ДИ: 1,6–4,3) мес. для паклитаксела с рамуцирумабом и 5,6 (95% ДИ: 4–7,8) мес. – для FOLFIRI с рамуцирумабом, различие имело тенденцию к статистической значимости ($p = 0,1$).

В Германии в мультицентровом рандомизированном исследовании II фазы RAMIRIS [27] пациентам дРЖ в соотношении 2 : 1 назначали лекарственную терапию второй линии рамуцирумабом в комбинации с FOLFIRI (группа А), либо рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом (группа В). В исследование включали пациентов со статусом ECOG 0–1, у которых было выявлено прогрессирование болезни в первые 6 мес. после последней дозы химиотерапии первой линии или периоперационной химиотерапии. В исследование было включено 111 пациентов с медианой возраста 61 год, 65% из которых ранее получили доцетаксел. В итоговый анализ вошло 110 чел.: 72 – в группу А (рамуцирумаб + FOLFIRI) и 38 – в группу В (рамуцирумаб + паклитаксел). В результате анализа значимых различий в медианах выживаемости больных двух групп выявлено не было, медиана ОВ в группе А составила 6,8, в группе В – 7,6 мес. (HR 0,94, $p = 0,77$), медиана ВБП в группе А – 4,6, в группе В – 3,6 мес. (HR 0,72, $p = 0,12$). У пациентов, получивших ранее доцетаксел (71/110), медианы ВБП в группах А и В

составили 4,3 и 2,0 мес. (HR 0,49, $p = 0,008$), медианы ОВ – 7,5 и 6,4 мес. (HR 0,71, $p = 0,25$) соответственно. ЧОО и ЧКЗ составили 23 и 65% в группе А, 11 и 60% – в группе В соответственно. У 67 пациентов, получивших ранее доцетаксел, ЧОО и ЧКЗ составили соответственно 24 и 67% в группе А, в группе В – 9 и 41%. Таким образом, в исследовании не удалось получить улучшение медианы ОВ при назначении FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом по сравнению с комбинацией паклитаксела с рамуцирумабом, хотя и было достигнуто значимое увеличение медианы ВБП у пациентов, получивших ранее доцетаксел.

Характеризуя контингент включенных в исследование пациентов, следует подчеркнуть его тяжесть и преобладание факторов неблагоприятного прогноза развития заболевания. В международные исследования включают пациентов в удовлетворительном общем состоянии со статусом ECOG 0 или 1. При этом, согласно результатам объединенного многофакторного анализа двух международных исследований рамуцирумаба REGARD и RAINBOW [37], статус ECOG 1 по сравнению со статусом ECOG 0, низкая дифференцировка опухоли, наличие перитонеальных метастазов, присутствие первичного очага являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами. Наличие перитонеальных метастазов и статус ECOG ≥ 1 были выделены как независимые факторы неблагоприятного прогноза при многофакторном анализе ретроспективного исследования M. Di Bartolomeo et al. [21].

В исследовании RAINBOW [20] статус ECOG 1 был отмечен у 65% пациентов, в исследовании RAMIRIS [26] – у 58% пациентов в группе лечения FOLFIRI с рамуцирумабом и у 47% – в группе лечения паклитакселом с рамуцирумабом. В реальной клинической практике лече-

ние назначают и более тяжелому контингенту больных. Среди пациентов, включенных в ретроспективное исследование RAMOSS [21], больные со статусом ECOG 1 или 2 составили 39,5 и 11,3%, в работе U.M. Vogl et al. [25] в 44,6% случаев отмечен статус ECOG > 1, по данным S. Klempner et al. [22] статус ECOG = 0/1/2/3 составил 45,2/48,6/9,3,4% соответственно.

В анализируемых нами когортах статус ECOG = 0/1/2 отмечен у 31,6/57,9/10,5% пациентов в группе Пакли + Р и у 14,8/63/22,2% – в группе FOLFIRI + Р. Наличие перитонеальных метастазов, неудаленной первичной опухоли, низкая дифференцировка опухоли, включая перстневидноклеточный рак, составили 57,9 и 81,5%, 57,9 и 74,1%, 89,5 и 85,2% в группах лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р соответственно.

В ретроспективном исследовании RAMOSS [21] аналогичные характеристики были отмечены соответственно у 43, 55 и 57,4% больных, в ретроспективном исследовании S. Klempner et al. [22] – у 45, 75, 75,9% пациентов, в исследовании U.M. Vogl et al. [25] перитонеальные метастазы были почти у 50% больных, низкая дифференцировка опухоли – у 91,1%, в исследовании RAMIRIS [27] первичная опухоль не была удалена у 66 и 50% пациентов в группах лечения Пакли + Р и FOLFIRI + Р соответственно.

При анализе результатов лечения рамуцирумабом в комбинации с паклитакселом или с режимом FOLFIRI после таксанов в составе первой линии мы не получили значимых различий: ЧОО составила 21,6 и 14,8%, медианы ВБП – 7,9 и 7,1 мес., медианы ОБ – 18,1 и 15,8 мес. соответственно, что совпадает с данными рандомизированного исследования RAMIRIS. В отличие от данных, представленных U.M. Vogl et al. и в исследовании RAMIRIS, при сравнительном анализе эффективности двух комбинаций у больных доцетаксел-резистентным ДРЖ нами также не было найдено значимых различий: в группах лечения рамуцирумабом с паклитакселом и рамуцирумабом с FOLFIRI ЧОО составили 14,3 и 20,0%, медианы ВБП – 7,7 и 7,2 мес., медианы ОБ – 17,9 и 17,0 мес. соответственно. Отчасти объяснением этого факта может быть ретроспективный характер анализа. Группа пациентов, получивших рамуцирумаб с FOLFIRI, в целом характеризовалась большей тяжестью состояния, более обширной распространенностью болезни, более агрессивным течением процесса. Однако несмотря на менее благоприятный прогноз, результаты лекарственной терапии рамуцирумабом в комбинации с режимом FOLFIRI не уступили результатам лечения паклитакселом с рамуцирумабом.

В то же время по данным исследования *in vitro* комбинация паклитаксела с рамуцирумабом обладает выраженным противоопухолевым синергизмом, при этом рамуцирумаб способен восстанавливать чувствительность таксан-резистентных опухолей к паклитакселу [38].

Обращают на себя внимание необычно высокие показатели выживаемости больных, полученные нами в лечебных группах. Согласно литературным данным, в результате назначения рамуцирумаба с паклитакселом во второй линии лечения в исследовании RAINBOW [20]

медианы ВБП и ОБ составили 6,4 и 9,6 мес., хотя в первой линии лечения больных, включенных в исследование, не применяли таксаны; в итальянском ретроспективном исследовании после первой линии химиотерапии без содержания таксанов – 4,3 и 8,0 мес., в исследовании RAMIRIS, которое включило 35% больных с таксанами в составе первой линии лечения, – 3,6 и 7,6 мес. У пациентов, получивших таксаны в составе терапии первой линии, показатели выживаемости при лечении паклитакселом с рамуцирумабом были еще скромнее: в исследовании RAMIRIS медианы ВБП и ОБ составили 2,0 и 6,4 мес. [27], в работе U.M. Vogl et al. [25] – 2,9 и 4,4 мес. соответственно.

Очевидно, решающую роль в нашем исследовании сыграла ранняя потеря из-под наблюдения 4 пациентов, что для небольшой группы из 19 чел. составило 21,6% и могло значимо повлиять на конечные результаты анализа. Также имеют значение малочисленность выборки, трудности объективации результата лечения, особенно при наличии неизмеряемых очагов, таких как метастазы по брюшине (у 57,6%), асцит или плеврит (у 31,6%), первичная опухоль (у 57,9%), зачастую динамика процесса при подобных поражениях оценивается клинически, что приводит к ошибкам вследствие субъективизма. Вместе с тем вследствие назначения интенсивных режимов с таксанами в первой линии в наше исследование в основном были включены пациенты более молодого возраста и без сопутствующих заболеваний, что могло позитивно сказаться на результатах лечения: медиана возраста в группе лечения Пакли + Р составила 45 лет, в группе FOLFIRI + Р – 54 года, а в исследовании RAINBOW [20] – 61 год, в исследовании S. Klempner et al. [22] – 61,5 года, в японском исследовании [26] – 70 лет, в итальянском [21] – 61 год, в исследовании U.M. Vogl et al. [25] – 64 года, в исследовании RAMIRIS [27] – 58 лет в группе лечения Пакли + Р и 61 год в группе лечения FOLFIRI + Р.

Показатели выживаемости пациентов, получивших в нашем исследовании лечение в режиме FOLFIRI + Р, также превышают литературные данные: медиана ВБП – 7,1 мес., медиана ОБ – 15,8 мес. Аналогичные показатели в исследовании RAMIRIS [26] составили 4,6 и 6,8 мес. (у предлеченных таксанами – 4,3 и 7,5 мес.), в исследовании U.M. Vogl et al. [25] – 5,9 и 8,3 мес. (у предлеченных таксанами медиана ВБП – 5,6 мес.), в рутинной клинической практике, по данным S. Klempner et al. [22], – 6,0 и 13,4 мес. при высокой 6- и 12-месячной выживаемости – 90 и 41% соответственно.

Если обратиться к истории развития лекарственной терапии второй линии, то у европейцев медианы ВБП и ОБ для иринотекана в дозе 250 мг/м² каждые 3 нед. составили 2,5 и 4,0 мес. [15], для режима FOLFIRI при доцетаксел-резистентном ДРЖ – 3,8 и 6,2 мес. [35]. Сопоставление, но не прямое сравнение численных значений медиан ВБП и ОБ на химиотерапии без рамуцирумаба и в комбинации с рамуцирумабом позволяет предположить возможность повышения эффективности лечения путем комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI у неазиатской популяции. Мы говорим о неазиатском

контингенте больных, поскольку в наше исследование вошли только представители европеоидной расы. Различия в биологических особенностях РЖ у европейцев и жителей Азиатского континента обуславливают различные течение болезни и ответ на лекарственную терапию и до конца не изучены. Например, при подгрупповом анализе исследования RAINBOW у представителей Азиатского региона комбинация паклитаксела + рамуцирумаба по сравнению с паклитакселом + плацебо привела к значимому увеличению выживаемости без прогрессирования (медианы ВБП составили соответственно 5,5 и 2,8 мес., HR 0,628; 95% ДИ: 0,473–0,834), не увеличив ОВ, медианы которой составили соответственно 12,1 и 10,5 мес. (HR 0,986; 95% ДИ: 0,727–1,337) [20]. С учетом этих данных поиск альтернативных режимов второй линии с рамуцирумабом особенно актуален.

У азиатской популяции больных, согласно литературным данным, монотерапия иринотеканом во второй линии лечения позволила добиться медианы ВБП, равной 5,3 мес. [18], медианы ОВ – 5,3 [17] и 8,4 мес. [18], при лечении в режиме FOLFIRI, назначенном при цисплатин- и таксан-резистентном дРЖ, медианы ВБП и ОВ в исследованиях S.T. Kim et al. [33] и S.J. Sym et al. [34] составили 2,5 и 7,6 мес., 2,2 и 6,2 мес. соответственно. По данным небольшого японского исследования [24], медиана ВБП и ОВ для комбинации иринотекана с рамуцирумабом составили соответственно 4,2 и 9,6 мес. Непрямое сравнение численных значений медиан ВБП и ОВ свидетельствует о возможности улучшения результатов второй линии лечения при комбинации иринотекан-содержащей химиотерапии с рамуцирумабом, что требует дальнейших исследований.

Предпринятая нами попытка выделения факторов прогноза не увенчалась успехом. Причинами могли явиться малочисленность и несопоставимая численность групп, потеря из-под наблюдения 21,6% больных из группы лечения Пакли + Р, прогностически менее благоприятный контингент больных, получавших FOLFIRI + Р. Ранее при многофакторном анализе российской популяции пациентов, получивших рамуцирумаб в практическом здравоохранении, нами в качестве фактора благоприятного прогноза удалось выделить только время до прогрессирования на терапии первой линии более 4 мес. (HR 6,650; 95% ДИ: 4,221–10,477; $p = 0,000$) [39].

Переносимость комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI во второй линии лечения была представле-

на в исследовании RAISE при диссеминированном колоректальном раке [31], что позволяло назначать ее во второй линии лечения больным дРЖ без риска получения непредвиденных осложнений. Желудочно-кишечные кровотечения 1–2-й степени были зарегистрированы у 55 (10%) больных, 3-й степени – у 6 (1%), 4-й степени – у 1 (< 1%) и у 3 (0,6%) – с летальным исходом. Гастроинтестинальные перфорации были зафиксированы у 9 пациентов: 3-й степени – у 2 (< 1%), 4-й степени – у 3 (1%), с летальным исходом – у 4 (1%).

В нашей небольшой популяции больных желудочно-кишечное кровотечение развилось у двух пациентов (7,4%) с летальным исходом у одного из них (3,7%), перфорация желудка была зарегистрирована у одного (3,7%) пациента, который был своевременно оперирован. Всем пациентам были назначены FOLFIRI + Р по поводу доцетаксел-резистентного дРЖ при неудаленной первичной опухоли. По всей вероятности, был недооценен риск развития столь грозных осложнений на фоне назначения рамуцирумаба в комбинации с режимом FOLFIRI, когда интенсивное воздействие на опухоль может приводить к быстрому усилению некроза в опухоли с фатальными последствиями. В исследованиях других авторов подобные осложнения не указаны.

Представленные данные являются одними из первых, анализирующих эффективность рамуцирумаба в комбинации с химиотерапией во второй линии лечения таксанов в первой линии лечения и при доцетаксел-резистентном дРЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр препаратов, эффективных во второй линии при дРЖ, достаточно узок. Внедрение рамуцирумаба в клиническую практику расширило диапазон возможностей второй линии лечения. Комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI может стать достойной альтернативой существующему стандарту (рамуцирумаб + паклитаксел) у больных с остаточной нейротоксичностью или получавшим таксаны в первой линии лечения. При ее назначении необходимо тщательно взвешивать риски развития желудочно-кишечного кровотечения или перфорации.



Поступила / Received 16.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.03.2021

Принята в печать / Accepted 20.03.2021

Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г.* М.: МНИОИ; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
4. Vanhoef U., Rougier P., Wilke H., Ducreux M.P., Lacave A.J., Van Cutsem E. et al. Final Results of a Randomized Phase III Trial of Sequential High-Dose Methotrexate, Fluorouracil, and Doxorubicin versus Etoposide, Leucovorin, and Fluorouracil versus Infusional Fluorouracil and Cisplatin in Advanced Gastric Cancer: A Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(14):2648–2657. doi: 10.1200/JCO.2000.18.14.2648.
5. Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B., Chen J., Xiong J., Wang J. et al. Capecitabine/Cisplatin versus 5-Fluorouracil/Cisplatin as First-Line Therapy in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Randomised Phase III Noninferiority Trial. *Ann Oncol.* 2009;20(4):666–673. doi: 10.1093/annonc/mdn717.
6. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Probst S., Schmalenberg H., Hollerbach S., Hofheinz R. et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1435–1442. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9378.

7. Park Y.H., Kim B.S., Ryoo B.Y., Yang S.H. A Phase II Study of Capecitabine Plus 3-Weekly Oxaliplatin as First-Line Therapy for Patients with Advanced Gastric Cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(7):959–963. doi: 10.1038/sj.bjc.6603046.
8. Dank M., Zaluski J., Barone C., Valvere V., Yalcin S., Peschel C. et al. Randomized Phase III Study Comparing Irinotecan Combined with 5-Fluorouracil and Folinic Acid to Cisplatin Combined with 5-Fluorouracil in Chemotherapy Naive Patients with Advanced Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1450–1457. doi: 10.1093/annonc/mdn166.
9. Guimbaud R., Louvet C., Ries P., Ychou M., Maillard E., André T. et al. Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
10. Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., Majlis A., Constenla M., Boni C. et al. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil as First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429.
11. Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Hofheinz R., Homann N., Rethwisch V., Probst S. et al. Biweekly Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel (FLOT) for Patients with Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction: A Phase II Trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008;19(11):1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.
12. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S. et al. Perioperative Chemotherapy with Fluorouracil plus Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel versus Fluorouracil or Capecitabine plus Cisplatin and Epirubicin for Locally Advanced, Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4): A Randomised, Phase 2/3 Trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
13. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5):v38–v49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
14. 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.
15. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Bichev D., Deist T., Hinke A., Breithaupt K. et al. Survival Advantage for Irinotecan versus Best Supportive Care as Second-Line Chemotherapy in Gastric Cancer – A Randomised Phase III Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011;47(15):2306–2314. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002.
16. Ford H.E., Marshall A., Bridgewater J.A., Janowitz T., Coxon F.Y., Wadsley J. et al. Docetaxel versus Active Symptom Control for Refractory Oesophagogastric Adenocarcinoma (COUGAR-02): An Open-Label, Phase 3 Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):78–86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
17. Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C. et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care with Best Supportive Care Alone. *J Clin Oncol*. 2012;30(13):1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585.
18. Hironaka S., Ueda S., Yasui H., Nishina T., Tsuda M., Tsumura T. et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan with Paclitaxel in Patients with Advanced Gastric Cancer without Severe Peritoneal Metastasis after Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(35):4438–4444. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805.
19. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucirumab Monotherapy for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (REGARD): An International, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
20. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucirumab Plus Paclitaxel versus Placebo Plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
21. Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., Petrillo A., Berenato R., Laterza M.M. et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMOSS Study. *Target Oncol*. 2018;13(2):227–234. doi: 10.1007/s11525-018-0562-5.
22. Klempner 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 Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Oncologist*. 2019;24(4):475–482. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0602.
23. 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. doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-104-113.
24. Kawamoto Y., Yuki S., Sawada K., Nakamura M., Muto O., Sogabe S. et al. Results of a Phase II Trial of Ramucirumab Plus Irinotecan as Second-Line Treatment for Patients with Advanced Gastric Cancer (HGCSG 1603). *J Clin Oncol*. 2021;39(3 Suppl):217. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.217.
25. Vogl U.M., Vormittag L., Winkler T., Kafka A., Weiser-Jasch O., Heinrich B. et al. Ramucirumab 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.
26. Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekkurt E., Etrrich T.J., Lordick F. et al. FOLFIRI Plus Ramucirumab versus Paclitaxel plus Ramucirumab as Second-Line Therapy for Patients with Advanced or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with or without Prior Docetaxel: Results from the Phase II RAMIRIS Study of the AIO. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl):4514–4514. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4514.
27. Titova T., Besova N., Artamonova E., Perminova E. Clinical Experience: Ramucirumab with FOLFIRI/XELIRI as a Second Line for Patients with Metastatic Gastric Cancer. *Poster. Ann Oncol*. 2019;30(suppl_4):v253–v324. doi: 10.1093/annonc/mdz155.266.
28. Бесова Н.С., Титова Т.А., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В., Баргова С.Г., Обаревич Е.К. и др. Результаты применения рамуцирумаба с иринотеканом и фторпиридинами во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка. *Медицинский совет*. 2019;(10):100–109. doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-100-109.
29. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., Wanders J., Kaplan R.S., Rubinstein L. et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(3):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
30. Tabernero J., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R. et al. Ramucirumab versus Placebo in Combination with Second-Line FOLFIRI in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma that Progressed during or after First-Line Therapy with Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Study. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
31. Okines A.F., Asghar U., Cunningham D., Ashley S., Ashton J., Jackson K. et al. Rechallenge with Platinum Plus Fluoropyrimidine +/- Epirubicin in Patients with Oesophagogastric Cancer. *Oncology*. 2010;79(1–2):150–158. doi: 10.1159/000322114.
32. 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.
33. Kim S.T., Kang W.K., Kang J.H., Park K.W., Lee J., Lee S.H. et al. Salvage Chemotherapy with Irinotecan, 5-Fluorouracil and Leucovorin for Taxane- and Cisplatin-Refractory, Metastatic Gastric Cancer. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1850–1854. doi: 10.1038/sj.bjc.6602575.
34. 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/COC.0b013e31815878a2.
35. 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.
36. Ramaswamy A., Ostwal V., Gupta K., Simha V., Toshniwal A., Shetty N. et al. Modified 5-Fluorouracil/Leucovorin/Irinotecan as a Feasible and Efficacious Second-Line Chemotherapeutic Regimen in Advanced Gastric Cancers. *South Asian J Cancer*. 2018;7(4):219–222. doi: 10.4103/sajc.sajc_232_17.
37. Fuchs C.S., Muro K., Tomasek J., Van Cutsem E., Cho J.Y., Oh S.C. et al. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer*. 2017;17(2):132–144. doi: 10.5230/jgc.2017.17e16.
38. Refolo M.G., Lotesoriere C., Lolli I.R., Messa C., D'Alessandro R. Molecular Mechanisms of Synergistic Action of Ramucirumab and Paclitaxel in Gastric Cancers Cell Lines. *Sci Rep*. 2020;10(1):7162. doi: 10.1038/s41598-020-64195-x.
39. Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В., Трякин А.А., Строяковский Д.Л., Перминова Е.В. и др. Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA. *Медицинский совет*. 2020;(9):165–174. doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174.

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.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: MNIOL; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: 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/Помощь%202019.pdf.
- Vanhoefer U., Rougier P., Wilke H., Ducreux M.P., Lacave A.J., Van Cutsem E. et al. Final Results of a Randomized Phase III Trial of Sequential High-Dose Methotrexate, Fluorouracil, and Doxorubicin versus Etoposide, Leucovorin, and Fluorouracil versus Infusional Fluorouracil and Cisplatin in Advanced Gastric Cancer: A Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(14):2648–2657. doi: 10.1200/JCO.2000.18.14.2648.
- Kang Y.K., Kang W.K., Shin D.B., Chen J., Xiong J., Wang J. et al. Capecitabine/Cisplatin versus 5-Fluorouracil/Cisplatin as First-Line Therapy in Patients with Advanced Gastric Cancer: A Randomised Phase III Noninferiority Trial. *Ann Oncol.* 2009;20(4):666–673. doi: 10.1093/annonc/mdn717.
- 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.
- Park Y.H., Kim B.S., Ryoo B.Y., Yang S.H. A Phase II Study of Capecitabine Plus 3-Weekly Oxaliplatin as First-Line Therapy for Patients with Advanced Gastric Cancer. *Br J Cancer.* 2006;94(7):959–963. doi: 10.1038/sj.bjc.6603046.
- Dank M., Zaluski J., Barone C., Valvere V., Yalcin S., Peschel C. et al. Randomized Phase III Study Comparing Irinotecan Combined with 5-Fluorouracil and Folinic Acid to Cisplatin Combined with 5-Fluorouracil in Chemotherapy Naive Patients with Advanced Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1450–1457. doi: 10.1093/annonc/mdn166.
- Guimbaud R., Louvet C., Ries P., Ychou M., Maillard E., André T. et al. Prospective, Randomized, Multicenter, Phase III Study of Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan versus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine in Advanced Gastric Adenocarcinoma: A French Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520–3526. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1011.
- Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S., Majlis A., Constenla M., Boni C. et al. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil as First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4991–4997. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429.
- Al-Batran S.E., Hartmann J.T., Hofheinz R., Homann N., Rethwisch V., Probst S. et al. Biweekly Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel (FLOT) for Patients with Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction: A Phase II Trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol.* 2008;19(11):1882–1887. doi: 10.1093/annonc/mdn403.
- Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., Goetze T.O., Meiler J., Kasper S. et al. Perioperative Chemotherapy with Fluorouracil plus Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel versus Fluorouracil or Capecitabine plus Cisplatin and Epirubicin for Locally Advanced, Resectable Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (FLOT4): A Randomised, Phase 2/3 Trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948–1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
- Smyth E.C., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 5):v38–v49. doi: 10.1093/annonc/mdw350.
- 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.
- 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.
- Ford H.E., Marshall A., Bridgewater J.A., Janowitz T., Coxon F.Y., Wadley J. et al. Docetaxel versus Active Symptom Control for Refractory Oesophagogastric Adenocarcinoma (COUGAR-02): An Open-Label, Phase 3 Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78–86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7.
- Kang J.H., Lee S.I., Lim D.H., Park K.W., Oh S.Y., Kwon H.C. et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care with Best Supportive Care Alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513–1518. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585.
- Hironaka S., Ueda S., Yasui H., Nishina T., Tsuda M., Tsumura T. et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan with Paclitaxel in Patients with Advanced Gastric Cancer without Severe Peritoneal Metastasis after Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4438–4444. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805.
- Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucirumab Monotherapy for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (REGARD): An International, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S.C., Bodoky G., Shimada Y. et al. Ramucirumab Plus Paclitaxel versus Placebo Plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224–1235. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- Di Bartolomeo M., Niger M., Tirino G., Petrillo A., Berenato R., Laterza M.M. et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Target Oncol.* 2018;13(2):227–234. doi: 10.1007/s11523-018-0562-5.
- Klempner 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 Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis. *Oncologist.* 2019;24(4):475–482. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0602.
- Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Yukal'chuk D.Yu. et al. Tolerance of Ramucirumab in the Second-Line Therapy of Patients with Disseminated Gastric Cancer in the Routine Clinical Practice of Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):104–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-19-104-113.
- Kawamoto Y., Yuki S., Sawada K., Nakamura M., Muto O., Sogabe S. et al. Results of a Phase II Trial of Ramucirumab Plus Irinotecan as Second-Line Treatment for Patients with Advanced Gastric Cancer (HGCSG 1603). *J Clin Oncol.* 2021;39(3 Suppl):217. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.217.
- Vogl U.M., Vormittag L., Winkler T., Kafka A., Weiser-Jasch O., Heinrich B. et al. Ramucirumab 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.
- Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekkurk E., Etrich T.J., Lordick F. et al. FOLFIRI Plus Ramucirumab versus Paclitaxel plus Ramucirumab as Second-Line Therapy for Patients with Advanced or Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with or without Prior Docetaxel: Results from the Phase II RAMIRIS Study of the AIO. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):4514–4514. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4514.
- Titova T., Besova N., Artamonova E., Perminova E. Clinical Experience: Ramucirumab with FOLFIRI/XELIRI as a Second Line for Patients with Metastatic Gastric Cancer. Poster. *Ann Oncol.* 2019;30 (suppl_4):v253–v324. doi: 10.1093/annonc/mdz155.266.
- Besova N.S., Titova T.A., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V., Bagrova S.G., Obarevich E.S. et al. Results of the Use of Ramucirumab in Combination with Irinotecan and Fluoropyrimidines in the Second-Line Chemotherapy for Disseminated Gastric Cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(10):100–109. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-100-109.
- Therasse P., Arbuik S.G., Eisenhauer E.A., Wanders J., Kaplan R.S., Rubinstein L. et al. New Guidelines to Evaluate the Response to

- Treatment in Solid Tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205–216. doi: 10.1093/jnci/92.3.205.
30. Taberero J., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R. et al. Ramucirumab versus Placebo in Combination with Second-Line FOLFIRI in Patients with Metastatic Colorectal Carcinoma that Progressed during or after First-Line Therapy with Bevacizumab, Oxaliplatin, and a Fluoropyrimidine (RAISE): A Randomised, Double-Blind, Multicentre, Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
 31. Okines A.F., Asghar U., Cunningham D., Ashley S., Ashton J., Jackson K. et al. Rechallenge with Platinum Plus Fluoropyrimidine +/- Epirubicin in Patients with Oesophagogastric Cancer. *Oncology.* 2010;79(1–2):150–158. doi: 10.1159/000322114.
 32. 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.
 33. Kim S.T., Kang W.K., Kang J.H., Park K.W., Lee J., Lee S.H. et al. Salvage Chemotherapy with Irinotecan, 5-Fluorouracil And leucovorin for Taxane- and Cisplatin-Refractory, Metastatic Gastric Cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(10):1850–1854. doi: 10.1038/sj.bjc.6602575.
 34. 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/COC.0b013e31815878a2.
 35. 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.
 36. Ramaswamy A., Ostwal V., Gupta K., Simha V., Toshniwal A., Shetty N. et al. Modified 5-Fluorouracil/Leucovorin/Irinotecan as a Feasible and Efficacious Second-Line Chemotherapeutic Regimen in Advanced Gastric Cancers. *South Asian J Cancer.* 2018;7(4):219–222. doi: 10.4103/sajc.sajc_232_17.
 37. Fuchs C.S., Muro K., Tomasek J., Van Cutsem E., Cho J.Y., Oh S.C. et al. Prognostic Factor Analysis of Overall Survival in Gastric Cancer from Two Phase III Studies of Second-line Ramucirumab (REGARD and RAINBOW) Using Pooled Patient Data. *J Gastric Cancer.* 2017;17(2):132–144. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e16.
 38. Refolo M.G., Lotesoriere C., Lolli I.R., Messa C., D'Alessandro R. Molecular Mechanisms of Synergistic Action of Ramucirumab and Paclitaxel in Gastric Cancers Cell Lines. *Sci Rep.* 2020;10(1):7162. doi: 10.1038/s41598-020-64195-x.
 39. Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V., Tryakin A.A., Stroyakovskiy D.L., Perminova E.V. et al. Analysis of Prognostic Factors for Survival in the Russian Population of Patients with Disseminated Gastric Cancer, Who Received Ramucirumab as Secondline Therapy in the RAMSELGA Trial. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(9):165–174. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174.

Информация об авторах:

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 НИИ 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; ORCID: 0000-0002-1693-0523; besovans@mail.ru

Титова Татьяна Александровна, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 НИИ 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; ORCID: 0000-0002-5039-6360; tatiana.titovadoc@gmail.com

Трякин Алексей Александрович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 НИИ 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; ORCID: 0000-0003-0428-260X; atryakin@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 НИИ 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; ORCID: 0000-0001-7728-9533; artamonovaE@mail.ru

Обаревич Екатерина Сергеевна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 НИИ 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; ORCID: 0000-0001-9885-3922, obarevich@list.ru

Стряковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы; 143423, Россия, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, д. 27, стр. 1–26; sdaniel@mail.ru

Калинин Алексей Евгеньевич, к.м.н., врач-онколог, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 НИИ 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; ORCID: 0000-0001-7457-3889, main2001@inbox.ru

Стилиди Иван Сократович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины хирургического факультета, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-0493-1166, stylidi@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia S. Besova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 2 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov; Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-1693-0523; besovans@mail.ru

Tatiana A. Titova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 1 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov,

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-5039-6360; tatiana.titovadoc@gmail.com

Aleksey A. Tryakin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 2 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-0428-260X; atryakin@mail.ru

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 1 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0001-7728-9533; artamonovaE@mail.ru

Ekaterina S. Obarevich, Oncologist of the Oncology Department (Chemotherapy) No. 2 of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-9885-3922; obarevich@list.ru

Daniil L. Stroyakovskiy, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Moscow City Oncological Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department; 27, Bldg. 1–26, Settlement Istra, Stepanovskoe, Krasnogorsk district, Moscow region, 143423, Russia; sdaniel@mail.ru

Oleksiy E. Kalinin, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Senior Researcher of the Oncology Department No. 6 of Surgical Methods of Treatment of the Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-7457-3889; main2001@inbox.ru

Ivan S. Stilidi, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, director, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Oncology and Palliative Care of the Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-0493-1166; stylidi@yandex.ru

Влияние доступности противоопухолевого лекарственного лечения на целевые показатели работы онкологической службы

В.В. Петкау^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0342-4007, vpetkau@yandex.ru

А.А. Каримова¹, ORCID: 0000-0003-3500-096X, alice-k2006@yandex.ru

С.А. Ефремов², ORCID: 0000-0003-0038-887X, s.efremov@oncor.pro

Е.А. Груздева³, ORCID: 0000-0003-3104-405X, gruzdevaea@rambler.ru

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Бизнескомпьютер; 620078, Россия, Екатеринбург, ул. Коминтерна, д. 16, офис 613

³ Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29

Резюме

Введение. Основные онкологические показатели, такие как заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗН), смертность от ЗН, выявление ЗН на ранних стадиях, одногодичная летальность, отличаются не только между странами, но и между регионами одной страны и даже внутри каждого региона. Информатизация онкологической службы позволяет оперативно на любой момент времени проводить оценку в каждой территориальной единице региона по ключевым показателям и выявлять ключевые проблемные точки.

Целью работы было выявить территориальные отличия в показателях одногодичной онкологической летальности и их зависимость не только от распределения новых случаев ЗН по стадиям, но и от доступности противоопухолевого лекарственного лечения.

Материалы и методы. Данные об одногодичной летальности, распределении новых случаев ЗН по стадиям, проведенном лечении получены из региональной онкологической информационной системы ОНКОР. Осуществлен анализ данных о 32 758 курсах ПЛЛ, проведенных пациентам из 60 районов Свердловской области за первые 6 мес. 2020 г.

Результаты и обсуждение. Количество проведенных курсов варьировало от 33 до 12 136, уникальных схем – от 9 до 267. Оценка доступности противоопухолевого лекарственного лечения (ПЛЛ) выполнена на основании относительных показателей, таких как плотность ПЛЛ (отношение числа проведенных курсов пациентам с данной территории к числу состоящих на учете на данной территории) и разнообразие ПЛЛ (отношение уникальных схем у пациентов с данной территории к числу состоящих на учете на данной территории). Плотность ПЛЛ колебалась от 11,8 до 108,3 курса на 100 больных, состоящих на учете, разнообразие ПЛЛ – от 0,7 до 10 схем на 100 больных, состоящих на учете. Выявлена зависимость между распределением по стадиям выявленных случаев ЗН и одногодичной летальностью, между удельным весом IV стадии и плотностью ПЛЛ. Плотность ПЛЛ оказывала влияние на одногодичную летальность даже при нивелировании влияния доли IV стадии.

Выводы. Региональная онкологическая система позволяет анализировать территориальные различия показателей работы службы и доступности специализированного лечения. На одногодичную онкологическую летальность влияет плотность ПЛЛ. Получаемая информация о выполнении или невыполнении назначенной онкологическим диспансером ПЛЛ на местах должна учитываться при внесении изменений в региональные приказы по маршрутизации пациентов с ЗН.

Ключевые слова: противоопухолевое лекарственное лечение, доступность, химиотерапия, одногодичная летальность, информатизация онкологической службы, региональная онкологическая информационная система

Для цитирования: Петкау В.В., Каримова А.А., Ефремов С.А., Груздева Е.А. Влияние доступности противоопухолевого лекарственного лечения на целевые показатели работы онкологической службы. *Медицинский совет.* 2021;(45):80–86. doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-80-86.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The influence of accessibility of anticancer drug therapy on the target indicators of the oncological service

Vladislav V. Petkau^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0342-4007, vpetkau@yandex.ru

Alisa A. Karimova¹, ORCID: 0000-0003-3500-096X, alice-k2006@yandex.ru

Sergei A. Efremov², ORCID: 0000-0003-0038-887X, s.efremov@oncor.pro

Ekaterina A. Gruzdeva³, ORCID: 0000-0003-3104-405X, gruzdevaea@rambler.ru

¹ Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² BuisnessComputer; 16, office 613, Komintern St., Ekaterinburg, 620078, Russia

³ Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia

Abstract

Introduction. Main oncologic indicators such as morbidity, mortality, early detection of malignant tumors, one-year mortality rate, noticeably differ not only among the countries but also among the regions of one country, and even more among the territories of one region. Oncological service informatization let us evaluate the target indicators in each territory unit of the region at any given time and to reveal the actual problems.

The **object** of the work was to find out the differences in one-year oncological mortality rate among the territories of Sverdlovsk Region and to reveal the relation of it with the distribution of stages of detected oncological cases and with the availability of anticancer drug therapy (ADT).

Materials and methods. Indicators of one-year mortality rate, distribution of stages of new cases, specialized treatment performed, were received from the regional oncological informational system ONCOR. The analysis of data on 32758 ADT courses conducted to patients from 60 districts of the Sverdlovsk region in the first 6 months of 2020 was carried out.

Results and discussion. The number of courses held varied from 33 to 1 213, unique schemes – from 9 to 267. We analyzed the accessibility of ADT based on the relative indicators such as density of ADT (the ratio of the number of courses carried out to patients from a given territory to those registered in each territory) and diversity of ADT (the ratio of unique patterns of ADT in patients from a given territory to the number of registered patients in each territory). The density of ADT ranged from 11,8 to 108,3 courses per 100 registered patients, the variety of PLL – from 0,7 to 10 schemes per 100 registered patients. A relationship was revealed between the distribution by stages of detected cases of malignant neoplasms and one-year mortality, between the percentage of stage IV and the density of ADT. The density of ADT influenced the one-year mortality rate even with the leveling of the effect of the proportion of stage IV.

Conclusion. The regional oncological system allows to demonstrate territorial differences in the indicators of the oncological service and the availability of specialized treatment. The density of ADT influenced the one-year mortality rate. The received information about the fulfillment in medical organizations at the place of patient's residence the oncological dispensary appointments should be considered when making changes to regional orders for routing patients with malignant tumors.

Keywords: anticancer drug therapy, accessibility, chemotherapy, one-year mortality rate, oncological service informatization, regional oncological information system

For citation: Petkau V.V., Karimova A.A., Efremov S.A., Gruzdeva E.A. The influence of accessibility of anticancer drug therapy on the target indicators of the oncological service. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(45):80–86. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-45-80-86.

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

ВВЕДЕНИЕ

Лечение онкологических пациентов представлено тремя основными направлениями: хирургическое лечение, медицинское применение ионизирующего излучения, противоопухолевое лекарственное лечение (ПЛЛ) [1]. Если первые два направления практически достигли своего максимума, то последнее продолжает активно развиваться. Число пациентов, нуждающихся в лекарственном лечении, неуклонно растет [2]. Это связано с ростом заболеваемости [3], с увеличением продолжительности жизни онкологических больных на фоне проводимого лечения, а самое главное, с появлением новых групп препаратов и расширением показаний к их применению при злокачественных новообразованиях [4].

Организаторами здравоохранения неоднократно предпринимались попытки системного подхода к формированию потребности в противоопухолевых препаратах для оптимизации затрат и объективизации планирования [1, 4]. Но быстро меняющиеся правила игры (регистрация новых препаратов, изменение показаний уже зарегистрированных, ежегодное обновление федеральных клинических рекомендаций, опциональность лечения при одинаковых клинических ситуациях) не позволяют разработать универсальный калькулятор.

Но даже расчет идеальной потребности не означает полного удовлетворения спроса из-за макро- и микроэкономических составляющих в решении данного вопро-

са. Не секрет, что доступность лечения, особенно инновационного и дорогостоящего, различается не только между странами, но и между регионами внутри одной страны. Несмотря на законодательно закрепленное равное право на охрану здоровья, доступность отдельных видов лечения, в т. ч. противоопухолевой лекарственной терапии, неодинакова [5].

Лекарственное обеспечение онкологических больных в большей степени идет за счет федерального и регионального бюджетов, а также за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС). Удельный вес этих составляющих в разных регионах разный. При этом проблема доступности лекарственного лечения в онкологии и медико-экономической обоснованности значительных трат остаются на повестке [6, 7]. После старта федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями»¹ большая часть лекарственного лечения проводится за счет средств ОМС [8]. Вторым важным нововведением стало формирование концепции Центров амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП)². Произошла «децентрализация химиотерапии», которая стала массово проводиться за пределами онкологических диспансеров. Многие регионы пришли к этому не «сверху» (после

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. №915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». Режим доступа: <http://base.garant.ru/70317796/>.

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 апреля 1999 г. №135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра». Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/902136492>.

получения федерального приказа), а «снизу», когда областной/краевой/республиканский диспансер уже не мог обеспечить лекарственное лечение всем нуждающимся больным [9].

В настоящее время самой распространенной практикой является формирование плана лечения в онкологическом диспансере, а также реализация лечения не только в диспансере, но и в других медицинских организациях, имеющих лицензию на оказание данного вида медицинской помощи [10, с. 44; 11]. При этом появился новый вид ограничения доступности помощи: несоответствие помещений, недостаток кадров, отсутствие препаратов на местах. Пациенты оказываются в заложниках ситуации: диспансер уже не берет на лечение, местная медицинская организация еще не берет. Больной имеет право в такой ситуации получить лечение в диспансере. Но в крупных регионах с большими расстояниями между населенными пунктами не каждый соглашается на регулярное посещение регионального центра. Недостаточная обеспеченность лекарственным лечением негативно сказалась на достижении целевых показателей региональных проектов по борьбе с онкологическими заболеваниями [12].

Неравномерная доступность медицинской помощи влияет на показатели работы онкологической службы. Недостаточное обеспечение ПЛЛ увеличивает одностороннюю летальность и негативно влияет на смертность от ЗН в целом. Отчет с показателями работы онкологической службы региона подается за весь регион в целом³. Мы понимаем, что «отличники» сглаживают показатели «двоечников». Однако для понимания ситуации в регионе главному специалисту-онкологу необходимо мониторить показатели районов и муниципальных образований по отдельности, понимать причины неудовлетворительных показателей и принимать меры практически в режиме реального времени. Решение таких задач возможно только в условиях достаточной информатизации. В Свердловской области в качестве инструмента онкологического онлайн-мониторинга выступает региональная информационная система «ОНКОР», полноценно внедренная и функционирующая как система поддержки региональной онкологической системы (СПРО) с 2017 г.

В 2016 г. в 6 МО Свердловской области проведена пилотная эксплуатация региональной информационной системы «ОНКОР»⁴. Удачный опыт и оперативная реализация разработчиками запросов участников проекта позволили перейти к полноценному внедрению системы на уровне всего региона⁵. В 2018 г. права на «ОНКОР» получил Медицинский информационно-аналитический

центр Министерства здравоохранения Свердловской области. В настоящее время в системе работают 633 пользователя из 111 медицинских организаций разных форм собственности. В их числе все первичные онкологические кабинеты области и все медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь больным с ЗН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ данных о 32 758 курсах ПЛЛ, проведенных пациентам из 60 районов/муниципальных образований Свердловской области. Место жительства учитывалось по месту регистрации, если больной не указывал, что проживает и состоит на учете по другому адресу. Временной период наблюдений: январь – июнь 2020 г. Учитывались все случаи лечения за счет средств ОМС. В перечень исходных показателей входили место оказания медицинской помощи (выполнения курса), количество курсов и распределение курсов по оригинальным схемам и по линиям. Верификация исходных данных проводилась путем перекрестного сравнения информационных баз Территориального фонда ОМС и системы ОНКОР. Для каждой территориальной единицы были рассчитаны следующие показатели: количество выполненных курсов, количество уникальных схем, распределение курсов по линиям (первая, вторая, третья, линия после третьей, адъювантная, предоперационная), удельный вес IV стадии (от числа всех впервые выявленных в 2020 г. случаев ЗН), однолетняя летальность, смертность от ЗН.

С учетом того, что нет единого подхода к оценке доступности ПЛЛ, нами дополнительно предложена такая величина, как плотность ПЛЛ, рассчитываемая как отношение количества проведенных курсов больным с данной территории к количеству состоящих на учете онкологических больных на данной территории. Еще один относительный показатель – это разнообразие уникальных схем, которое принималось равным отношению числа уникальных схем у больных с данной территории к числу больных с ЗН, состоящих на учете на данной территории.

Место проведения ПЛЛ пациентам с ЗН регламентируется приказом по маршрутизации⁶. Нужно понимать, что больные, нуждающиеся в интенсивных режимах химиотерапии, или больные с выраженной сопутствующей патологией, или в тяжелом состоянии, или при невозможности лечения по месту жительства получали лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере. В остальных ситуациях ПЛЛ проводилось в межмуниципальных центрах или центрах амбулаторной онкологической помощи.

В качестве знаменателя выбрано число состоящих на учете, т. к. нужно учитывать не только впервые заболевших, но и накапливающийся контингент. Данные по районам, по числу закрепленных больных, распределению по

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 апреля 1999 г. №135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра». Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/902136492>.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 14 сентября 2016 г. №1559-п «О проведении пилотной эксплуатации функциональных возможностей онкологической информационной системы «ОНКОР» на рабочих местах районных онкологов в медицинских организациях Свердловской области». Режим доступа: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/document/2926/1559-p.pdf>.

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 01 июня 2017 г. №934-п «О внедрении информационной онкологической системы «ОНКОР» на рабочих местах районных онкологов в медицинских организациях Свердловской области». Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/446457770>.

⁶ Приказ Министерства здравоохранения Свердловской области от 28 ноября 2019 г. №2381-п «Об организации оказания медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю "онкология"». Режим доступа: http://www.pravo.gov66.ru/media/pravo/%D1%80_2381-%D0%BF_28.11.2019.pdf.

стадиям получены из ОНКОР. Интеграция СПРО с государственной информационной системой Свердловской области «Танатос», учитывающей факты регистрации летальных исходов, автоматизировала своевременное снятие с учета.

Следующим этапом был однофакторный анализ для выявления корреляции между показателем плотности ПЛЛ и одногодичной летальностью пациентов с ЗН. В регрессионной модели также было нивелировано влияние доли пациентов, выявленных в 4-й стадии.

Для обработки результатов использовались методы статистического анализа с использованием программных продуктов Statistica 10, Microsoft Excel, в которых осуществлялся расчет среднестатистических показателей (средние значения, медианные значения, стандартная ошибка выборки, стандартное отклонение и др.) и коэффициентов корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количество проведенных курсов ПЛЛ за 6 мес. 2020 г. в разных территориях Свердловской области колебалось от 33 в Верх-Нейвинском городском округе до 12 136 в Екатеринбурге. Количество уникальных схем варьировало от 9 в Верх-Нейвинском городском округе до 267 в Екатеринбурге. При этом крайние показатели относительных величин были в иных районах. Максимальные плотность ПЛЛ и разнообразие уникальных схем пришлось на городскую округ Нижняя Салда и ЗАТО Свободный, а минимальные – на Екатеринбург. Различия показателей ПЛЛ, удельного веса IV стадии и одногодичной летальности в зависимости от территории Свердловской области, в которой проживает больной, представлены в *таблице*.

Поскольку между базовыми статистическими показателями (заболеваемость, смертность по причине ЗН, удельный вес пациентов, у которых заболевание выявлено на ранней стадии, на поздней стадии и др.) в 2019 и

2020 гг. наблюдается функциональная корреляционная связь (коэффициенты корреляции $> 0,99$), то данные показатели 2019 г. использовались для сопоставления с результатами анализа химиотерапии, проведенной в первом полугодии 2020 г.

Показатель одногодичной летальности по территориям области не характеризуется нормальным распределением, хотя визуально гистограммы распределения данных по этим показателям близки к нормальным. Можно предположить, что хи-квадрат-тест, который обычно используется для проверки нормальности, показывает отрицательный результат, в первую очередь по причине малой выборки (60 территориальных единиц). Также негативное влияние на результаты статистического теста оказывает наличие выбросов. Распределение плотности ПЛЛ также не характеризуется нормальностью (имеет левостороннее смещение и выбросы, выходящие далеко за пределы коридора средних значений). При этом ряд статистических тестов, выполняемых для нормально распределенных данных, показывает положительные результаты. К сожалению, малое число объектов наблюдения в сочетании со значительным разбросом (отсутствует однонаправленное изменение признаков) не позволяет получить адекватные результаты и при выполнении непараметрических тестов. В связи с этим использовались все доступные статистические тесты с учетом ограничений, но полученные данные применимы только к данной выборке и их сложно проецировать на генеральную совокупность, т.к. сложно сделать оптимистичные выводы о прогностической ценности полученной модели.

В выборке наблюдаются следующие ранговые линейные корреляции, значимые на уровне $p < 0,05$:

- средняя обратная корреляция между удельным весом пациентов, выявленных на ранних стадиях, и одногодичной летальностью (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,31$, коэффициент корреляции Спирмена $r_s = -0,28$);
- средняя тесная прямая корреляция между долей па-

● **Таблица.** Различия показателей противоопухолевого лекарственного лечения, удельного веса IV стадии и одногодичной летальности в привязке к районам/муниципальным образованиям Свердловской области

● **Table.** Differences in cancer drug therapy outcomes, relative stage 4 rates and one-year mortality rates in relation to the districts / municipalities of the Sverdlovsk region

Показатель	Медиана	Среднее	Минимум	Максимум
Количество выполненных курсов ПЛЛ	252	546	33	12 136
Плотность ПЛЛ (количество проведенных курсов пациентам с данной территории на 100 больных, состоящих на учете на данной территории)	27,6	29,3	11,8	108,3
Количество уникальных схем ПЛЛ	40,5	50,7	9,0	267,0
Разнообразие схем (количество уникальных схем, проведенных пациентам с данной территории, на 100 больных, состоящих на учете на данной территории)	4,6	5,2	0,7	10,0
Удельный вес IV стадии (от числа всех выявленных)	23,17%	24,64%	11,76%	71,47%
Удельный вес IV стадии (от числа всех, состоящих на учете)	1,87%	2,04%	0,47%	6,32%
Одногодичная летальность	27,4	28,2	10,0	48,6

циентов на IV стадии (от числа всех пациентов, состоящих на учете) и плотностью ПЛЛ (коэффициент корреляции Спирмена $r_s = 0,48$);

■ средняя тесная обратная корреляция между показателем одногодичной летальности и плотностью ПЛЛ (коэффициент корреляции Пирсона $r = -0,32$).

Для второй корреляционной пары было составлено уравнение линейной регрессии (с учетом свободного члена). Модель была получена методом пошагового исключения незначимых предикторов. В регрессионной модели также было нивелировано влияние доли пациентов, выявленных на IV стадии, которая не оказывала значимого влияния на результирующий показатель ни в одном статистическом тесте, в т. ч. после преобразования фактора для рассмотрения в качестве категориального предиктора в модели дисперсионного анализа ANOVA.

Плотность ПЛЛ можно рассматривать как статистически значимый предиктор одногодичной летальности, но данное уравнение предсказывает значение зависимой переменной (одногодичной летальности) только на 10% за счет изменения значения предиктора (коэффициент детерминации $R^2 = 0,10$). Формально модель является надежной ($p < 0,01$) и адекватной (идентифицирована реальная корреляционная связь средней тесноты $r = 0,32$, которая не может быть расценена как автокорреляция), но обладает низкой прогностической значимостью. Важно отметить, что результаты теста могут расцениваться как ориентировочные, т. к. данные не характеризуются нормальностью распределения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Районы и муниципальные образования Свердловской области имеют значительные различия по площади территории и по плотности населения. Как следствие, имеются выраженные различия в количестве больных с ЗН, нуждающихся в лечении, в количестве проведенных курсов ПЛЛ и числе примененных уникальных схем ПЛЛ. Однако значительные различия в онкологической летальности и относительные показатели, характеризующие доступность лечения, не могут быть объяснены только численностью жителей или удаленностью от областного центра.

Общеизвестным представляется факт, что летальность на первом году после установки диагноза ЗН коррелирует с удельным весом IV стадии. В первом десятилетии XX в. эти значения зачастую совпадали [1]. В качестве целевых показателей реализации программы «Борьба с онкологическими заболеваниями» указаны параллельно два процесса: увеличение доли ЗН, выявленных на ранних стадиях (I–II стадии), до 58%, и сокращение одногодичной летальности больных с ЗН из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году, до 18,6%. В 2017 г. в Свердловской области удельный вес IV стадии составил 24,0%, а одногодичная онкологическая летальность – 24,1%⁷.

⁷ Распоряжение Правительства Свердловской области от 28.06.2019 №310-ПП «Об утверждении программы «Борьба с онкологическими заболеваниями в Свердловской области» на 2019–2024 годы». Режим доступа: http://www.tfoms.e-burg.ru/upload/iblock/221/rasp_2019.06.28_310-rp.pdf.

В мировой практике ситуация стала меняться параллельно с бурным развитием ПЛЛ, появлением новых высокоэффективных таргетных и иммунных препаратов. Медиана общей выживаемости при IV стадии ряда заболеваний превысила 2–3 года, а иногда и более. Доступность лечения гарантирована федеральным законом «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ, Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и рядом других нормативных документов. ПЛЛ в регионах осуществляется на базе онкологических диспансеров и медицинских организаций, осуществляющих медицинскую помощь по профилю «Онкология». В качестве последних чаще всего выступают ЦАОП.

Логично предположить, что при равной доступности диагностики и лечения снижение одногодичной летальности должно происходить пропорционально на территории всей области. К сожалению, гипотеза о неравномерной доступности медицинской помощи подтверждается даже на уровне одного региона. Есть территориальные различия по удельному весу IV стадии, что говорит о неодинаковости диагностических возможностей, как инструментальных, так и кадровых, и возможностей проведения ПЛЛ. Наше исследование позволяет сделать вывод о влиянии доступности ПЛЛ на одногодичную летальность вне зависимости от удельного веса пациентов с IV стадией.

В причинах неодинаковой плотности ПЛЛ на территории Свердловской области еще предстоит разобраться. Но в сложившихся условиях представляется целесообразным мониторинг исполнения в медицинских организациях по месту жительства назначений врачей онкологического диспансера как в отношении проведения конкретных схем ПЛЛ, так и в отношении соблюдения сроков. СПРО позволяет не только осуществлять персонализированный контроль, но и превентивно информировать о том, что пациент длительно ожидает или не может получить лечение. В такой ситуации можно вызывать больного «на себя» или выяснять причину у руководителя медицинской организации. Информация СПРО должна учитываться при внесении изменений в приказы по маршрутизации для повышения доступности специализированной медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

Показатели работы онкологической службы отличаются внутри региона. Такие показатели, как одногодичная летальность и выявление на поздней стадии, в разных районах Свердловской области отличаются более чем в 4 раза. Возможность получения ПЛЛ зависит в т. ч. и от места проживания пациента. Полученные данные позволяют сделать однозначный вывод о наличии влияния плотности ПЛЛ на одногодичную летальность в конкретной выборке, но для того, чтобы сделать вывод об этом явлении как о прогностически значимой закономерности, необходим больший объем статистического наблюдения. 

Поступила / Received 03.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 26.02.2021
Принята в печать / Accepted 01.03.2021

Список литературы

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. (ред.). *Организация онкологической службы в России*. Ч. 2. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; 2007. 663 с. Режим доступа: <http://www.oncolibrary.ru/service/organization/oncoservice.pdf>.
2. Тюляндин С.А., Жуков Н.В. (ред.). *Правда о российской онкологии: проблемы и возможные решения*. М.: Российское общество клинической онкологии; 2018. 28 с. Режим доступа: <https://rosoncower.ru/library/patient/002/index.pdf>.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИЦ радиологии Минздрава России; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2019_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
4. Давыдов М.И., Горбунова В.А. (ред.). *Рациональная фармакотерапия в онкологии: руководство для практикующих врачей*. М.: Литтерра; 2017. 880 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN.N9785423502447.html>.
5. Wilking N., Bucsics A., Kandolf Sekulovic L., Kobelt G., Laslop A., Makaroff L. et al. Achieving equal and timely access to innovative anticancer drugs in the European Union (EU): summary of a multidisciplinary CECOG-driven roundtable discussion with a focus on Eastern and South-Eastern EU countries. *ESMO Open*. 2019;4(6):e000550. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000550.
6. Антипова Т.В., Мельник М.В., Нечаева О.Б., Шикина И.Б., Вечорко В.И., Лутцева Е.М. Оценка результативности медицинской помощи при онкологических заболеваниях. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2016;(1):3. doi: 10.21045/2071-5021-2016-47-1-3.
7. Павлыш А.В. Особенности применения анализа эффективности затрат в онкологии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(5):75–80. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25664723>.
8. Авксентьева М., Омеляновский В., Петровский А., Давыдов М.И., Железнякова И.А., Тюляндин С.А. и др. Новые подходы к формированию клинико-статистических групп, объединяющих случаи госпитализации для лекарственного лечения злокачественных новообразований. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018;32(2):8–22. doi: 10.31556/2219-0678.2018.32.2.008-022.
9. Ганцев Ш.Х., Старинский В.В., Рахматуллина И.Р., Кудряшова Л.Н., Султанов Р.З. (ред.). *Амбулаторно-поликлиническая онкология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 448 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN.https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428757.html>.
10. Гребенкина Е.В., Гурьянова А.В., Ушакова М.С., Белова С.В., Терешкин Д.В., Маслагин А.С., Гамаюнов С.В. Первые результаты работы центра амбулаторной онкологической помощи в Нижегородской области. В: *Белые ночи – 2020. Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума*. СПб.: Вопросы онкологии; 2020. 426 с. Режим доступа: https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf.
11. Мурашко Р.А., Степанова Л.Л., Тесленко Л.Г. Опыт организации ЦАОП в рамках проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в Краснодарском крае. В: *Белые ночи – 2020. Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума*. СПб.: Вопросы онкологии; 2020. С. 360–361. Режим доступа: https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf.
12. Каприн А.Д., Старинский В.В., Хайлова Ж.В., Шахзадова А.О. Сравнительный анализ выполнения индикаторов региональных проектов «Борьба с онкологическими заболеваниями» на основании данных оперативного мониторинга за период январь – май 2018–2019 гг. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;(4):64–71. doi: 10.35576/article_5d651dbc693279.10409311.

References

1. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Kovalev B.N. (eds.). *Organization of the oncological service in Russia. Part 2*. Moscow: MNI OI named after P.A. Gercen Rosmedtechnology; 2007. 663 p. (In Russ.) Available at: <http://www.oncolibrary.ru/service/organization/oncoservice.pdf>.
2. Tyulyandin S.A., Zhukov N.V. (eds.). *The truth about Russian oncology: problems and possible solutions*. Moscow: Russian Society of Clinical Oncology; 2018. 28 p. (In Russ.) Available at: <https://rosoncower.ru/library/patient/002/index.pdf>.
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of Ministry of Health of Russia; 2019. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2019_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf.
4. Davydov M.I., Gorbunova V.A. (eds.). *Rational Pharmacotherapy in Oncology: A Guide for Practitioners*. Moscow: Litterra; 2017. 880 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN>.
5. Wilking N., Bucsics A., Kandolf Sekulovic L., Kobelt G., Laslop A., Makaroff L. et al. Achieving equal and timely access to innovative anticancer drugs in the European Union (EU): summary of a multidisciplinary CECOG-driven roundtable discussion with a focus on Eastern and South-Eastern EU countries. *ESMO Open*. 2019;4(6):e000550. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000550.
6. Antipova T.V., Melnik M.V., Nechaeva O.B., Shikina I.B., Vechorko V.I., Lutseva E.M. Assessing effectiveness of cancer care. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya = Social Aspects of Population Health*. 2016;(1):3. (In Russ.) doi: 10.21045/2071-5021-2016-47-1-3.
7. Pavlysh A.V. Cost-effectiveness analysis in oncology. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2015;24(5):75–80. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_25664723_45216348.pdf.
8. Avxentyeva M.V., Omelyanovskiy V.V., Petrovskiy A.V., Davydov M.I., Zheleznyakova I.A., Tyulyandin S.A. et al. New approaches to the development of diagnostic related groups for cancer pharmacotherapy in Russian Federation. *Meditinskije tehnologii. Otsenka i vybor = Medical Technology. Assessment and Choice*. 2018;32(2):8–23. (In Russ.) doi: 10.31556/2219-0678.2018.32.2.008-022.
9. Gantsev Sh.Kh., Starinskiy V.V., Rakhmatullina I.R., Kudryashova L.N., Sultanov R.Z. (eds.). *Outpatient Polyclinic Oncology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 448 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970428757.html>.
10. Grebenkina E.V., Gur'yanova A.V., Ushakova M.S., Belova S.V., Tereshkin D.V., Maslagin A.S., Gamayunov S.V. The first results of the work of the outpatient oncological care center in the Nizhny Novgorod region. In: *White Nights 2020. Theses of the VI St. Petersburg International Oncological Forum*. St. Petersburg: Voprosy onkologii; 2020. 426 p. (In Russ.) Available at: https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf.
11. Murashko R.A., Stepanova L.L., Teslenko L.G. The experience of organizing the outpatient oncological care center within the framework of the project "Fight against cancer" in the Krasnodar region. In: *White Nights 2020. Theses of the VI St. Petersburg International Oncological Forum*. St. Petersburg: Voprosy onkologii; 2020, pp. 360–361. (In Russ.) Available at: https://forum-onco.ru/upload/unsorted/forum_tezis_2020.pdf.
12. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Haylova Zh.V., Shahzadova A.O. The comparative analysis of achieving the indicators of the regional projects «Control of oncological diseases» based on the real-time monitoring data in January – May 2018–2019. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019;(4):64–71. (In Russ.) doi: 10.35576/article_5d651dbc693279.10409311.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Ефремов С.А.**
 Написание текста – **Петкау В.В., Каримова А.А.**
 Обработка материала – **Петкау В.В., Каримова А.А.**
 Сбор и обработка материала – **Груздева Е.А.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Sergei A. Efremov**
 Text development – **Vladislav V. Petkau, Alisa A. Karimova**
 Processing of material – **Vladislav V. Petkau, Alisa A. Karimova**
 Collection and processing of material – **Ekaterina A. Gruzdeva**

Информация об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; SPIN-код: 6811-8136; Author ID: 763872; vpetkau@yandex.ru

Каримова Алиса Алексеевна, к.фарм.н., ассистент кафедры управления и экономики фармации, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; SPIN-код: 8420-9600; Author ID: 830248; alice-k2006@yandex.ru

Ефремов Сергей Александрович, директор, Бизнескомпьютер; 620078, Россия, Екатеринбург, ул. Коминтерна, д. 16, офис 613; s.efremov@oncor.pro

Груздева Екатерина Андреевна, заместитель главного врача по экспертизе, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; gruzdevaea@rambler.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Oncology Department, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; Author ID: 763872; vpetkau@yandex.ru

Alisa A. Karimova, Cand. Sci. (Farm.), Assistant of the Pharmacy Management Department, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; Author ID: 830248; alice-k2006@yandex.ru

Sergei A. Efremov, Director, BuisnessComputer; 16, office 613, Komintern St., Ekaterinburg, 620078, Russia; s.efremov@oncor.pro

Ekaterina A. Gruzdeva, Deputy Chief Physician for Expert Work, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia; gruzdevaea@rambler.ru

Эноксапарин натрия – препарат выбора для лечения тромбозов в онкологии

О.В. Соимова✉, ORCID: 0000-0003-4706-2439, somonova@mail.ru

А.Л. Елизарова, ORCID: 0000-0001-6975-4562, anna_el@rambler.ru

Т.В. Давыдова, ORCID: 0000-0002-5769-3114, davidova.tata@mail.ru

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

Резюме

Введение. Тромбоэмболические осложнения часто развиваются у больных злокачественными новообразованиями, а возникновение тромбоза осложняет противоопухолевое лечение и ухудшает выживаемость онкологических пациентов. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются препаратами первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов, т. к. в настоящее время имеется обширная доказательная база по эффективности и безопасности применения НМГ у онкологических пациентов.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения эноксапарина натрия для лечения тромбозов у онкологических больных.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 190 онкологических больных на различных этапах комплексного лечения. Из них 70 пациентов с острыми тромбозами и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Больные с тромбозами получали лечебные дозы эноксапарина натрия. Оценка показателей гемостаза была проведена с использованием автоматического анализатора. Больным проводилось дуплексное ангиосканирование сосудов нижних конечностей.

Результаты и обсуждение. У онкологических больных с тромбозами по сравнению с больными без тромбозов имела место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови. Применение эноксапарина натрия у онкологических больных с тромбозами уменьшало интенсивность внутрисосудистого свертывания крови со снижением концентрации фибриногена и маркеров внутрисосудистого свертывания крови. По данным УЗ-исследования венозные тромбозы не определялись, либо наступала реканализация просвета сосуда, ни в одном случае не развивалась ТЭЛА. У 8 пациентов сохранялся высокий уровень Д-димера (> 2 мкг/мл) и фактора Виллебранда, что явилось неблагоприятными прогностическими признаками. У этих больных наблюдались рецидивы венозных тромбозов, что требовало более длительного и упорного лечения тромботических осложнений.

Выводы. Эноксапарин натрия является эффективным и безопасным препаратом для лечения тромбозов в онкологии.

Ключевые слова: онкологические больные, тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии, низкомолекулярные гепарины, эноксапарин натрия

Для цитирования: Соимова О.В., Елизарова А.Л., Давыдова Т.В. Эноксапарин натрия – препарат выбора для лечения тромбозов в онкологии. *Медицинский совет.* 2021;(4S):87–93. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-87-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Enoxaparin sodium as a drug of choice for the treatment of thrombosis in oncology

Oxana V. Somonova✉, ORCID: 0000-0003-4706-2439, somonova@mail.ru

Anna L. Elizarova, ORCID: 0000-0001-6975-4562, anna_el@rambler.ru

Tatiana V. Davydova, ORCID: 0000-0002-5769-3114, davidova.tata@mail.ru

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

Absract

Introduction. Patients with cancer are more likely to develop thromboembolic complications, and the occurrence of thrombosis complicates the course of anticancer treatment and worsens the survival rate of cancer patients. Low molecular weight heparins (LMWH) is the first choice for the treatment of cancer-associated thrombosis, as there is extensive evidence on the efficacy and safety of LMWH in cancer patients based on current knowledge.

Materials and methods. There were 190 cancer patients under our supervision at various stages of complex treatment. Of these, 70 patients with acute thrombosis and pulmonary embolism (PE) who received therapeutic doses of enoxaparin sodium. Assessment of hemostasis parameters was carried out using an automatic analyzer. The patients underwent duplex angioscanning of the vessels of the lower extremities.

Results and discussion. The use of enoxaparin sodium in cancer patients with thrombosis reduced the intensity of intravascular coagulation with a decrease in the concentration of fibrinogen and markers of intravascular coagulation. According to the ultrasound study, venous thrombosis was not detected, or recanalization of the vessel lumen occurred, in no case did PE develop. Eight patients

retained high levels of D-dimer ($> 2 \mu\text{g/ml}$) and von Willebrand factor, which were unfavorable prognostic signs. In these patients, recurrence of venous thrombosis was observed, which required a more prolonged and persistent treatment of thrombotic complications.

Conclusion. Enoxaparin sodium is an effective and safe drug for the treatment of thrombosis in oncology.

Key words: cancer patients, thromboses, pulmonary artery thromboembolism, low molecular weight heparins, enoxaparin sodium

For citation: Somonova O.V., Elizarova A.L., Davydova T.V. Enoxaparin sodium as a drug of choice for the treatment of thrombosis in oncology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(45):87–93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-87-93.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тромбозы глубоких вен и связанная с ними тромбоэмболия легочной артерии часто развиваются у онкологических больных. Эти осложнения снижают эффективность дальнейшего противоопухолевого лечения и занимают одно из основных мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [1, 2]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4–7 раз, а некоторые агрессивные опухоли могут повышать риск тромбоза в 40–60 раз. По данным ряда авторов, тромбоэмболия легочной артерии явилась непосредственной причиной смерти в 10% наблюдений [3, 4].

Связь между тромбозом и злокачественной опухолью была выявлена еще в XIX в. В 1865 г. А. Труссо установил, что раковая опухоль делает кровь предрасположенной к спонтанной коагуляции даже при отсутствии воспалительных изменений. В настоящее время важную роль в возникновении тромбозов играют факторы Р. Вирхова, которые включают повреждение сосудистой стенки, замедление скорости кровотока и повышенную склонность крови к свертыванию.

Причины активации свертывания крови у пациентов с опухолевыми заболеваниями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками тканевого тромбопластина, несущего микрочастицы, ракового прокоагулянта, которые непосредственно взаимодействуют с компонентами гемостаза. Освобождение цитокинов (ТНФ, интерлейкина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста) из опухолевых клеток ведет к повышению прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и неоангиогенезу [5, 6]. Кроме того, в последние годы появились данные, что нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [7]. Подопланин, или трансмембранный сиалогликопротеин, выделяемый опухолевыми клетками, вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов и связан с опухолевой прогрессией [8]. Активация основных звеньев системы гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные

исследования свидетельствуют, что существует тесная взаимосвязь между биологией опухоли и риском развития венозных тромбоэмболических осложнений, а постоянная активация свертывания крови является показателем агрессивности опухоли и низкой выживаемости онкологических пациентов [9, 10].

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови. По мнению ряда авторов, операции с промежуточным или низким риском тромбозов/эмболий у больных с опухолями следует относить к категории высокого риска этих осложнений, сопоставимого с риском при ортопедических вмешательствах. В ряде исследований показано, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [11, 12].

Противоопухолевая лекарственная терапия (химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, гормональная терапия) является еще одним независимым фактором риска развития как венозных, так и артериальных тромботических осложнений. Метаанализ с включением более 9 000 онкологических больных показал, что применение сунитиниба и сорафениба повышает риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений, а бевацизумаба – риск развития артериальных и венозных тромботических осложнений. Ежегодное число случаев возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10%. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [13, 14].

В настоящее время разрабатываются классификации факторов риска развития тромботических осложнений (ВТЭО) у онкологических больных (табл. 1). Выделяют факторы риска тромбозов, связанные с опухолью, пациентом и лечением [15, 16].

● **Таблица 1.** Факторы риска развития рак-ассоциированного тромбоза
 ● **Table 1.** Risk factors for cancer-associated thrombosis

Связанные с опухолью	<ul style="list-style-type: none"> Локализация и гистологический тип опухоли Длительность заболевания Стадия Биомаркеры 	<ul style="list-style-type: none"> Поджелудочная железа, желудок, яичники, легкие, лимфома, миелома, почки, головной мозг < 3 мес. с момента установки диагноза Поздняя Тканевой фактор, растворимый Р-селектин, Д-димер, С-реактивный белок
Связанные с пациентом	<ul style="list-style-type: none"> Неспецифические Специфические 	<ul style="list-style-type: none"> Возраст > 40 лет, инфекции, ожирение, анемия, обезвоживание, ВТЭО в анамнезе, семейный анамнез ВТЭО, состояние гиперкоагуляции, острое заболевание, заболевание легких, почек, длительная иммобилизация, курение Тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация, приобретенная резистентность к протеину С
Связанные с лечением	<ul style="list-style-type: none"> Хирургические Фармакологические Катетер-ассоциированные 	<ul style="list-style-type: none"> Лапаротомия или лапароскопия продолжительностью более 30 мин., большая операция на органах таза или брюшной полости Лучевая терапия Химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза Центральный, бедренный, периферический венозный катетер

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации пациентов, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли. Кроме того, уменьшение выживаемости больных с тромбозами связано с развитием смертельной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), более агрессивным течением опухолевого процесса, ухудшением качества жизни онкологических пациентов [17, 18].

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются препаратами первого выбора для лечения тромботических осложнений у онкологических больных [11, 19].

В отличие от нефракционированного гепарина, низкомолекулярные гепарины имеют короткие полисахаридные цепи, что значительно увеличивает биодоступность препарата при подкожном введении и обеспечивает более медленный клиренс, который осуществляется преимущественно почками. Низкомолекулярные гепарины по сравнению с нефракционированными гепаринами теряют часть антитромбиновой активности, взамен приобретая способность селективно подавлять Ха-фактор, благодаря чему риск геморрагических осложнений значительно снижается. Низкомолекулярный гепарин также обладает способностью стимулировать выход из клеток эндотелия сосудов ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), что для онкологических больных имеет особое значение, т. к. подавляется выработка тканевого фактора [20]. Среди низкомолекулярных гепаринов выделяют эноксапарин натрия.

Цель настоящей работы – оценить эффективность и безопасность применения эноксапарина натрия для лечения тромбозов у онкологических больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 190 онкологических больных на различных этапах комплексного лечения (до операции и в послеоперационном периоде на фоне противоопухолевой лекарственной и лучевой терапии) и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Из 190 онкологиче-

ских больных 70 пациентов с острыми тромбозами и ТЭЛА. В группе с острыми тромбозами и ТЭЛА было 28 мужчин и 42 женщины. Возраст больных колебался от 28 до 69 лет. 8 больных раком яичников, 8 – молочной железы, 15 – сигмовидной кишки, 4 – поперечно-ободочной кишки, 10 – почки, 16 – легкого, 9 – желудка. I и II стадии заболевания были установлены у 42%, III и IV стадии заболевания – у 58% больных. Венозные тромбозы в анамнезе отмечены у 10 (14%) больных, варикозное расширение вен нижних конечностей наблюдалось у 6 (8%) больных и хроническая венозная недостаточность – у 3 (4%) пациентов.

Локализация тромбозов представлена в *табл. 2*.

Наиболее частой локализацией тромбоза являлись поверхностные и глубокие вены нижних конечностей – у 46 (65%) больных. Кроме того, тромбоз нижней полой вены был выявлен у 11 больных, подключичных вен – у 10, локтевой вены – у 2. ТЭЛА развилась у 8 больных, у 7 из них сочеталась с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Больные получали лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов: эноксапарин натрия – 150 МЕ/кг 1 раз в сутки (150 МЕ анти-Ха-активности на 1 кг массы тела 1 раз в сутки) или 100 МЕ/кг 2 раза в сутки (100 МЕ анти-Ха-активности на 1 кг массы тела 2 раза в сутки).

Больным проводилось дуплексное ангиосканирование сосудов нижних конечностей.

● **Таблица 2.** Локализация тромбозов у онкологических больных
 ● **Table 2.** Thrombosis localization in cancer patients

Локализация	Количество наблюдений	
	абс.	%
ТЭЛА	8	11
Тромбоз нижней полой вены	11	15
Тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей	46	65
Тромбоз подключичных вен	10	14
Тромбоз локтевой вены	2	3
Всего больных	70	100

Оценка показателей системы гемостаза была проведена по 10 параметрам, наиболее точно отражающим состояние основных звеньев системы гемостаза: прокоагулянтное, тромбоцитарное, антикоагулянтное, фибринолитическое с маркерами внутрисосудистого свертывания крови. Исследования системы гемостаза проводились на автоматических коагулологических анализаторах STA-R Evolution. Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, протеина С, плазминогена, FM-тест, концентрацию Д-димера, фактор Виллебранда. Статистическую обработку результатов проводили с расчетом средних арифметических значений и стандартного отклонения ($M \pm m$). Сравнение количественных данных в двух несвязанных группах проводилось с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считались результаты с ошибкой менее 5% ($p < 0,05$). Проведенные исследования выполнялись в соответствии с принципами Хельсинской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У онкологических больных с острыми тромбозами и ТЭЛА (табл. 3) установлены достоверное укорочение АЧТВ и резкое повышение концентрации фибриногена – в 1,5 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 2,6 раза по сравнению со здоровыми людьми.

Обращает на себя внимание существенное повышение ранних и поздних маркеров внутрисосудистого свертывания крови: выявлено увеличение фибрин-мономеров в 10 раз по данным FM-теста и уровня Д-димера (до 9,2 мкг/мл) в 6 раз по сравнению с больными без

тромбозов. У онкологических больных с тромбозами наблюдается значительное увеличение фактора Виллебранда: в 1,8 раза по сравнению с больными без тромбозов и в 3,2 раза по сравнению с контрольной группой, который является маркером повреждения сосудистой стенки и активации системы гемостаза.

Значительная активация внутрисосудистого свертывания крови сопровождается снижением антитромбиновой активности плазмы: уровень антитромбина III у больных с тромбозами снижался в 1,6 раза по сравнению со здоровыми людьми.

Следовательно, у онкологических больных с тромбозами по сравнению с больными без тромбозов имеет место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови.

Изучена система гемостаза у 70 онкологических больных на фоне лечения (табл. 4) в течение 20–21 дня. Больные с тромбозами получали лечебные дозы эноксапарина натрия. У больных этой группы сохранялось укорочение АЧТВ во время лечения в течение 5–6 дней, затем АЧТВ постепенно восстанавливалось до нормальных значений к 14-му дню лечения. Концентрация фибриногена постепенно снижалась – к 5–6-му дню в 1,3 раза. К 14–15-му дню содержание фибриногена вернулось к исходным значениям, соответствующим здоровым людям.

Период развития тромбоза и ТЭЛА сопровождается расходом антитромбина III и протеина С на инактивацию тромбина и других активированных факторов свертывания, в частности факторов V и VIII. Сохранялся низкий уровень антитромбина III ($p < 0,05$), который затем постепенно восстанавливался к 14-м суткам лечения антикоагулянтами. Содержание протеина С оставалось сниженным на фоне лечения в течение всего периода наблюдения.

● **Таблица 3.** Показатели системы гемостаза у онкологических больных с тромбозами ($X \pm m$)

● **Table 3.** Hemostatic profile in cancer patients with thrombosis ($X \pm m$)

№	Исследуемые показатели	Контрольная группа (n = 40)	Больные без тромбозов (n = 120)	Больные с тромбозами (n = 70)
1	Концентрация фибриногена, мг/дл	288 ± 4,2	497 ± 15,0*	753 ± 28,0*#
2	Д-димер, мкг/мл	0,3 ± 0,01	1,5 ± 0,2*	9,2 ± 0,4*#
3	FM – тест, мкг/мл	2,9 ± 0,1	4,5 ± 0,2*	46,9 ± 1,8*#
4	Плазминоген, %	117,0 ± 1,8	108 ± 2,5	68 ± 3,2*#
5	Фактор Виллебранда, %	109 ± 4,9	182 ± 3,1*	335 ± 6,2*#
6	Антитромбин III, %	106 ± 1,6	81 ± 2,0*	65 ± 2,1*#

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (здоровые люди). # – различия достоверны по сравнению с больными без тромбозов.

● **Таблица 4.** Влияние НМГ на систему гемостаза у онкологических больных с тромбозами (n = 70) ($X \pm m$)

● **Table 4.** Effect of LMWH on the hemostatic system in cancer patients with thromboses (n = 70) ($X \pm m$)

Исследуемые показатели	Исходные данные	5–6-е сутки лечения	14–15-е сутки лечения	20–21-е сутки лечения
Концентрация фибриногена, мг/дл	753 ± 28,0	560 ± 27,4*	341 ± 21,2*	380 ± 31,2*
Д-димер, мкг/мл	9,2 ± 0,4	4,5 ± 0,7*	4,2 ± 0,8*	1,1 ± 0,9*
FM-тест, мкг/мл	46,9 ± 1,8	9,4 ± 2,0*	5,3 ± 1,7*	3,2 ± 0,8*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с показателями гемостаза до начала лечения.

Значительная активация системы свертывания крови приводит к вторичному повышению фибринолитической активности и в частности плазмина, который образуется из плазминогена. У больных этой группы сохранялся низкий уровень плазминогена на протяжении всего периода наблюдения, который потреблялся в процессе лизиса фибрина.

При изучении маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования у больных этой группы (табл. 4) выявлено достаточно быстрое снижение фибрин-мономера по данным FM-теста: к 5–6-му дню лечения он снизился в 5 раз. Концентрация Д-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, у онкологических больных с тромбозами, получавших НМГ, сохранялась достаточно высокой до 14–15-го дня лечения, затем постепенно снижалась. Уровень фактора Виллебранда постепенно восстанавливался.

Таким образом, применение эноксапарина натрия у онкологических больных с тромбозами уменьшает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови со снижением концентрации фибриногена и маркеров внутрисосудистого свертывания крови. По данным УЗИ-исследования венозные тромбозы не определялись, либо наступала rekanализация просвета сосуда, ни в одном случае не развивалась ТЭЛА.

Изучена система гемостаза у 8 больных (11%) на фоне лечения острых тромбозов и ТЭЛА в течение 21 дня. У больных этой группы установлено высокое содержание фибрин-мономера (до 169 мкг/мл) и Д-димера (до 7 мкг/мл), сохраняющееся на протяжении 21 дня. Кроме того, отмечены высокий уровень фактора Виллебранда и низкий уровень антитромбина III, что является неблагоприятными прогностическими признаками и снижает эффективность лечения тромботических осложнений. У больных этой группы наблюдались рецидивы венозных тромбозов, что требовало более длительного и упорного лечения. Локализация рецидивирующих тромбозов представлена в табл. 5.

У 4 пациентов этой группы венозный тромбоз был первым проявлением онкологического заболевания, 6 больных получали противоопухолевую лекарственную терапию. Тем не менее всем больным после применения эноксапарина натрия в терапевтических дозах удалось провести адекватное противоопухолевое лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбоэмболические осложнения у онкологических больных остаются актуальной клинической проблемой. Согласно клиническим рекомендациям (АССР, 2016; Российские флебологические рекомендации, 2015), для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием необходима терапия низкомолекулярными гепаринами [11, 19]. Проведенные исследования показали, что у онкологических больных с тромбозами имеет место выраженная гиперкоагуляция с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови по сравнению с больными без тромбозов. При наличии тромбоза про-

• **Таблица 5.** Локализация рецидивирующих тромбозов у онкологических больных

• **Table 5.** Recurrent thrombosis localization in cancer patients

Локализация	Количество наблюдений	
	абс.	%
Тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей	5	62
Тромбоз подключичных вен	2	25
Тромбоз вен правой руки	1	13
Всего	8	100

водилось лечение низкомолекулярным гепарином (эноксапарин натрия) в стандартном режиме 10–14 дней. Затем дозу НМГ уменьшали (75–80% первоначальной дозы, т. е. 150 МЕ/кг в сутки) и продолжали терапию.

Длительность первоначального лечения тромбозов антикоагулянтами (преимущественно низкомолекулярными гепаринами) у пациентов с онкологическим заболеванием должна составлять не менее 90–180 дней, до тех пор пока больной получает активное противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромбозов [20, 21].

В ряде исследований (в частности в исследовании CLOT) было показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии у онкологических больных, получавших НМГ (дальтепарин), достоверно ниже по сравнению с последовательной терапией дальтепарином + варфарином (АВК) [22, 23].

В 2014 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 1 908 онкологических больных с тромбозами показал, что длительная терапия НМГ по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) значительно снижает частоту рецидива ВТЭ (на 53%) без увеличения риска кровотечений [24].

Согласно рекомендациям АССР (2016 г.), для онкологических больных рекомендуется длительная монотерапия низкомолекулярными гепаринами [19].

Несмотря на эффективность лечения тромбозов, примерно у 10% пациентов развиваются рецидивы ВТЭ. Разработана первая шкала оценки риска рецидива ВТЭ (шкала Ottawa), которая включает пол (женский), рак легкого и наличие венозного тромбоэмболического осложнения в анамнезе. Высокий риск развития рецидива составляют 1–3 балла [25]. В нашем исследовании у 8 (11%) пациентов наблюдались рецидивы венозных тромбозов. Из них: 3 больных раком яичников, 3 – легкого, 2 – сигмовидной кишки. У 4 пациентов этой группы венозный тромбоз был первым проявлением онкологического заболевания; 6 больных в этой группе получали противоопухолевую лекарственную терапию. У пациентов данной группы маркеры внутрисосудистого свертывания крови (Д-димер, фибрин-мономер, фактор Виллебранда) сохранялись высокими на протяжении длительного времени, что является неблагоприятными про-

гностическими признаками и снижает эффективность лечения выявленных тромбозов. Эти пациенты получали лечебные дозы НМГ длительное время.

В реальной клинической практике не все пациенты со злокачественными новообразованиями получают НМГ для лечения тромбозов. В последние годы активно внедряют в клиническую практику пероральные препараты из группы прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): прямой ингибитор II фактора (дабигатран) и ингибиторы Ха-фактора свертывания крови – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан (не зарегистрирован в Российской Федерации). В ряде проведенных исследований по оценке эффективности и безопасности применения ПОАК для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических пациентов была показана сопоставимая эффективность ПОАК по сравнению с НМГ, но наблюдалось большее число клинически значимых кровотечений [26]. В настоящее время прямые оральные антикоагулянты показаны для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных как одного из вариантов терапии при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. Современные рекомендации предлагают

использовать НМГ как препараты первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов, т. к. в настоящее время имеется обширная доказательная база по эффективности и безопасности применения низкомолекулярных гепаринов у онкологических пациентов [27–30].

ВЫВОДЫ

Эноксапарин натрия уменьшает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови.

Эноксапарин натрия снижает уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, в частности Д-димера – одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования.

Применение эноксапарина натрия эффективно снижает частоту тромбозов, уменьшает вероятность развития смертельной тромбоэмболии легочной артерии, что расширяет возможности противоопухолевого лечения, повышает качество и улучшает прогноз жизни онкологических пациентов.

Поступила / Received 22.01.2021

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2021

Принята в печать / Accepted 09.03.2021



Список литературы / References

- Agnelli G, Verso M. Management of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):316–324. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x.
- Ogren M, Bergqvist D, Wåhlander K, Eriksson H, Sternby N.H. Trousseau's Syndrome – What Is the Evidence? A Population-Based Autopsy Study. *Thromb Haemost.* 2006;95(3):541–545. doi: 10.1160/TH05-10-0694.
- Wun T, White R.H. Epidemiology of Cancer-Related Venous Thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22(1):9–23. doi: 10.1016/j.beha.2008.12.001.
- Shaib W, Deng Y, Zilberman D, Lundberg B, Saif M.W. Assessing Risk and Mortality of Venous Thromboembolism in Pancreatic Cancer Patients. *Anticancer Res.* 2010;30(10):4261–4264. Available at: <https://ar.iiarjournals.org/content/30/10/4261.long>.
- Magnus N, D'Asi E, Meehan B, Garnier R, Dak J. Oncogenes and the Coagulation System – Forces that Modulate Dormant and Aggressive States in Cancer. *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2):S1–S9. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50001-1.
- Falanga A, Marchetti M. Hemostatic Biomarkers in Cancer Progression. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S54–S61. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.017.
- Cedervall J, Hamidi A, Olsson A.K. Platelets, NETs and Cancer. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S148–S152. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.049.
- Mir Seyed Nazari P, Riedl J, Pabinger I, Ay C. The Role of Podoplanin in Cancer-Associated Thrombosis. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S34–S39. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.020.
- Ten Cate H, Falanga A. Overview of the Postulated Mechanisms Linking Cancer and Thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36(3–4):122–130. doi: 10.1159/000175150.
- Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer. *Thromb Res.* 2010;125(Suppl 2):S17–S20. doi: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4–2):2–52. Режим доступа: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozheniy.pdf. Russian Clinical Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Venous Thromboembolic Complications. *Flebologiya = Phlebology.* 2015;9(4–2):2–52. (In Russ.) Available at: https://phlebology-sro.ru/upload/iblock/1bf/1_diagnostika_lechenie-i-profilaktika-venoznykh-tromboembolicheskikh-oslozheniy.pdf.
- Franchini M, Bonfanti C, Lippi G. Cancer-Associated Thrombosis: Investigating the Role of New Oral Anticoagulants. *Thromb Res.* 2015;135(5):777–781. doi: 10.1016/j.thromres.2015.02.024.
- Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M., Tait R.C., Makris M. Guideline on Aspects of Cancer-Related Venous Thrombosis. *Br J Haematol.* 2015;170(5):640–648. doi: 10.1111/bjh.13556.
- Khorana A.A., Carrier M., Garcia D.A., Lee A.Y. Guidance for the Prevention and Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):81–91. doi: 10.1007/s11239-015-1313-4.
- Gran O.V., Brækkan S.K., Hansen J.B. Prothrombotic Genotypes and Risk of Venous Thromboembolism in Cancer. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S12–S18. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.025.
- Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thrombosis. *Blood.* 2013;122(10):1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- Remiker A.S., Palumbo J.S. Mechanisms Coupling Thrombin to Metastasis and Tumorigenesis. *Thromb Res.* 2018;164(Suppl 1):S29–S33. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.020.
- Barni S., Bonizzoni E., Verso M., Gussoni G., Petrelli F., Perrone T., Agnelli G. The Effect of Low-Molecular-Weight Heparin in Cancer Patients: The Mirror Image of Survival? *Blood.* 2014;124(1):155–156. doi: 10.1182/blood-2014-03-561761.
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G., Anand S.S., Halperin J.L., Raschke R. et al. Heparin and low-Molecular-Weight Heparin: Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety. *Chest.* 2001;119(1 Suppl):64S–94S. doi: 10.1378/chest.119.1_suppl.64S.
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л., Сакаева Д.Д., Сельчук В.Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2–2):131–140. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47.
- Somonova A.V., Antukh E.A., Dolgushin B.I., Elizarova A.L., Sakaeva D.D., Selchuk V.Yu. et al. Practical Recommendations for the Prevention and Treatment of Thromboembolic Complications in Cancer Patients. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors.* 2020;10(3s2–2):131–140. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47.
- Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.L., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M. et al. Low-Molecular-Weight Heparin Versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146–153. doi: 10.1056/NEJMoa025313.
- Woodruff S., Lee A.Y., Carrier M., Feugère G., Abreu P., Heissler J. Low-Molecular-Weight-Heparin Versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in High- and Low-Risk

- Patients with Active Cancer: A Post Hoc Analysis of the CLOT Study. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(4):495–504. doi: 10.1007/s11239-019-01833-w.
24. Piran S., Schulman S. Management of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: A Review. *Thromb Res*. 2018;164(Suppl 1):S172–S177. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.019.
 25. Kyrle P.A. Predicting Recurrent Venous Thromboembolism in Cancer: Is It Possible? *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 2:S17–22. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50003-5.
 26. Lee A.Y.Y. Overview of VTE Treatment in Cancer According to Clinical Guidelines. *Thromb Res*. 2014;133(Suppl 2):S17–22. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.002.
 27. Verso M., Franco L., Giustozzi M., Becattini C., Agnelli G. Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: What News from Clinical trials? *Thromb Res*. 2018;164(Suppl 1):S168–S171. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.031.
 28. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y.Y., Soff G., Meyer G., O'Connell C., Carrier M. Role of Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891–1894. doi: 10.1111/jth.14219.
 29. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M., Bohlke K., Lee A.Y.Y., Arcelus J.I. et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496–520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.
 30. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D., Ashrani A., Bockenstedt P.L., Chesney C. et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1289–1303. doi: 10.6004/jnccn.2018.0084.

Информация об авторах:

Сомонова Оксана Васильевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; somonova@mail.ru

Елизарова Анна Львовна, к.б.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; anna_el@rambler.ru

Давыдова Татьяна Владимировна, к.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; davidova.tata@mail.ru

Information about the authors:

Oxana V. Somonova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; somonova@mail.ru

Anna L. Elizarova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; anna_el@rambler.ru

Tatiana V. Davydova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; davidova.tata@mail.ru

Прогностические группы при забрюшинных высокодифференцированных и дедифференцированных липосарcomaх

А.Ю. Волков¹✉, 79164577128@yandex.ru, С.Н. Неред^{1,2}, Н.А. Козлов¹, И.С. Стилиди^{1,2}, П.П. Архири^{1,2},
Е.Ю. Антонова¹, С.А. Привезенцев³

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

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

³ Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

Введение. Липосаркома является самой часто встречающейся забрюшинной саркомой. Забрюшинные липосаркомы в преобладающем большинстве случаев представлены высокодифференцированными и дедифференцированными липосарcomaми. На сегодняшний день в клинической практике не разработана эффективная методика стратификации больных с ЗЛПС на прогностические группы для определения тактики ведения пациента.

Цель. Разработать методику стратификации больных на прогностические группы при высокодифференцированных липосарcomaх (ВДЛПС) и дедифференцированных липосарcomaх (ДДЛПС).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 111 больных с ВДЛПС и 74 больных с ДДЛПС. Проведено стадирование заболевания согласно модифицированной TNM-классификации, выполнен анализ выживаемости в зависимости от гистологического типа ЗЛПС, оценено влияние возраста на общую выживаемость. Далее проведены многофакторные регрессионные анализы Кокса. Затем мы разработали методику стратификации больных на группы прогноза, в соответствии с которой провели анализ выживаемости.

Результаты и обсуждение. Общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ) статистически значимо различаются между всеми прогностическими группами ($p = 0,000$; log-rank test). Наибольшая ОВ достигнута в группе «благоприятного прогноза», в то время как самая короткая ОВ – в группе «крайне неблагоприятного прогноза» ($p = 0,000$; log-rank test). Медиана ОВ в группе «благоприятного прогноза» – 225 (95% ДИ, 174, 276) мес.; «промежуточного прогноза» – 130 (95% ДИ, 115, 145) мес.; «неблагоприятного прогноза» – 90 (95% ДИ, 79, 101) мес.; «крайне неблагоприятного прогноза» – 22 (95% ДИ, 15, 29) мес. Наибольшая БРВ достигнута в группе «благоприятного прогноза», в то время как самая короткая БРВ – в группе «крайне неблагоприятного прогноза» ($p = 0,000$; log-rank test). Медиана БРВ в группе «благоприятного прогноза» – 80 (95% ДИ, 65, 95) мес.; «промежуточного прогноза» – 47 (95% ДИ, 33, 61) мес.; «неблагоприятного прогноза» – 26 (95% ДИ, 24, 28) мес.; «крайне неблагоприятного прогноза» – 10 (95% ДИ, 6, 14) мес.

Заключение. Предложенная методика стратификации пациентов с забрюшинными липосарcomaми (ЗЛПС) на прогностические группы демонстрирует адекватное распределение больных и достоверность межгрупповых различий показателя выживаемости.

Ключевые слова: забрюшинная липосаркома, прогноз, забрюшинные опухоли, прогностические группы, высокодифференцированная липосаркома, дедифференцированная липосаркома

Для цитирования: Волков А.Ю., Неред С.Н., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Архири П.П., Антонова Е.Ю., Привезенцев С.А. Прогностические группы при забрюшинных высокодифференцированных и дедифференцированных липосарcomaх. *Медицинский совет.* 2021;(4S):94–102. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-94-102.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic groups in retroperitoneal well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas

Alexander Yu. Volkov¹✉, 79164577128@yandex.ru, Sergei N. Nered^{1,2}, Nikolay A. Kozlov¹, Ivan S. Stilidi^{1,2}, Peter P. Arkhiri^{1,2},
Elena Yu. Antonova¹, Sergey A. Privezentsev³

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

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

³ City Clinical Hospital named after D.D. Pletneva; 32, 11ya Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Introduction. Liposarcoma is the most common retroperitoneal sarcoma. The majority of retroperitoneal liposarcomas are represented by highly differentiated and dedifferentiated liposarcomas. To date, clinical practice has not developed an effective method of the stratification of patients with RLPS into prognostic groups to determine the tactics of patient management.

Objective. To develop a method for stratification of patients with retroperitoneal well-differentiated (WDLPS) and dedifferentiated (DDLPS) liposarcomas into prognostic groups.

Materials and methods. A retrospective study included 111 patients with WDLPS and 74 patients with DDLPS. The staging of the disease was carried out according to the modified TNM-classification, the analysis of survival was performed depending on the histological type of retroperitoneal liposarcoma (RLPS), the effect of age on overall survival (OS) was evaluated in WDLPS and DDLPS. Further, multivariate Cox regression analyzes were performed to assess the independent factors influencing the prognosis of patients. Then, we developed a methodology for stratification of patients into prognostic groups. OS and recurrence-free survival (RFS) were analyzed in accordance with it.

Results and discussion. OS and RFS were statistically significantly worse in DDLPS compared with WDLPS ($p = 0.000$; log-rank test). At the same time, the results of the work demonstrated the absence of a statistically significant difference in OS and RFS depending on the degree of malignancy of DDLPS. In case of WDLPS and DDLPS, significant differences in OS were achieved only between groups of patients whose age was (at the time of the initial detection of RLPS) under 60 years and older ($p = 0.008$; $p = 0.026$; log-rank test). Thus, the borderline value of the age of patients, which affects the prognosis, was determined – 60 years. OS and RFS were statistically significantly different between all prognostic groups ($p = 0.000$; log-rank test). The highest OS was achieved in the group with a “favorable prognosis”, while the shortest OS was in the group with the extremely poor prognosis ($p = 0.000$; log-rank test). The median OS in the “favorable prognosis” group was 225 (95% CI, 174, 276) months; in the “intermediate prognosis” group – 130 (95% CI, 115, 145) months; in the “poor prognosis” group – 90 (95% CI, 79, 101) months; in the “extremely poor prognosis” group – 22 (95% CI, 15, 29) months. The highest RFS was achieved in the group with a “favorable prognosis”, while the shortest RFS was achieved in the group with an “extremely poor prognosis” ($p = 0.000$; log-rank test). The median RFS in the “favorable prognosis” group was 80 (95% CI, 65, 95) months; in the “intermediate prognosis” group – 47 (95% CI, 33, 61) months; in the “poor prognosis” group – 26 (95% CI, 24, 28) months; in the “extremely poor prognosis” group – 10 (95% CI, 6, 14) months.

Conclusion. The proposed method for stratification of patients with RLPS into prognostic groups demonstrates an adequate distribution of patients and the reliability of intergroup differences in the survival rate.

Keywords: retroperitoneal liposarcoma, liposarcoma, prognosis, retroperitoneal tumors, prognostic groups, well-differentiated liposarcoma, dedifferentiated liposarcoma

For citation: Volkov A.Yu., Nered S.N., Kozlov N.A., Stilidi I.S., Arkhiri P.P., Antonova E.Yu., Privezentsev S.A. Prognostic groups in retroperitoneal well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2021;(4S):94–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-94-102.

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

ВВЕДЕНИЕ

Липосаркома (ЛС) является самой часто встречающейся забрюшинной саркомой. Забрюшинные липосаркомы (ЗЛПС) в преобладающем большинстве случаев представлены высокодифференцированной ЛС (58,5%) и дедифференцированной ЛС (39%). Крайне редко первичная ЗЛПС представлена миксоидной ЛС (2%) и плеоморфной ЛС (0,5%) [1; 2; 3, р. 33–44; 4–7].

Классификация и стадирование ЗЛПС осуществляются по TNM. В 2017 г. опубликовано восьмое издание TNM [8], в котором впервые появился специальный раздел, посвященный забрюшинным саркомам. При этом проведенное исследование по оценке прогностической значимости TNM-классификации восьмого издания при ЗЛПС демонстрирует ее неэффективность. Как и предшествующие издания, TNM-классификация злокачественных опухолей 8-й редакции не отражает полноценно распространенность опухоли и прогноз заболевания при ЗЛПС [2]. Также в данной работе предложена модифицированная TNM-классификация с новыми значениями категории «Т», которая продемонстрировала более адекватное распределение больных по стадиям заболевания и достоверность межгрупповых различий показателя выживаемости [2].

По данным литературы, наиболее значимыми факторами прогноза при ЗЛПС являются: размер опухоли, радикальность хирургического вмешательства, гистологический тип липосаркомы, степень злокачественности опухоли и возраст пациента [4, 6, 9–15]. Кроме того, в недавних исследованиях выявлены новые факторы, влияющие на прогноз при ЗЛПС. Наряду со степенью злокачественности опухоли, продемонстрировано влияние висцеральной инвазии ЗЛПС на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость как при ЗЛПС low grade, так и при ЗЛПС high grade [2]. Показано более агрессивное течение заболевания при дедифференцированных липосаркомах (ДДЛПС) с укорочением ОВ и БРВ при нарастании доли дедифференцированного компонента в опухоли. При этом выявлена прямая зависимость частоты висцеральной инвазии от доли дедифференцированного компонента в опухоли [16]. Также показано, что нарастание доли склерозирующего компонента в высокодифференцированных липосаркомах (ВДЛПС) является неблагоприятным прогностическим фактором, о чем свидетельствует увеличение частоты врастания опухоли в прилежащие органы и уменьшение ОВ и БРВ [17–19]. Аналогичные результаты представлены по изучению влияния миксоидного матрикса в опухоли на выживаемость. ОВ и БРВ у пациентов с ВДЛПС без миксоидного матрикса

достоверно выше, чем у больных ВДЛПС с наличием миксоидного матрикса в опухоли [20].

Учитывая вышеизложенное, необходимо отметить, что на сегодняшний день в клинической практике не разработана эффективная методика стратификации больных с ЗЛПС на прогностические группы для определения тактики ведения пациента.

Цель настоящего исследования – с учетом новых прогностических факторов разработать методику стратификации больных на прогностические группы при самых часто встречающихся гистологических типах ЗЛПС – высоко-/дедифференцированных липосарком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включено 111 больных с ВДЛПС и 74 больных с ДДЛПС, радикально оперированных по поводу первичной забрюшинной липосаркомы в период с 2004 по 2018 г. в НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями в исследование не включались. У всех больных отсутствовали отдаленные метастазы (M0). В исследовании были использованы архивные гистологические препараты операционного материала, изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. Вырезка сарком проводилась согласно рекомендациям экспертов College of American Pathologists (CAP) [21]. Окончательный диагноз устанавливался после пересмотра гистологических препаратов операционного материала патоморфологом в соответствии с требованиями классификации опухолей костей и мягких тканей ВОЗ и проведения дополнительных методов исследования, включая флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH) в диагностически спорных случаях [3, р. 33–44]. Определена гистологическая степень злокачественности в соответствии с критериями FNCLCC/ВОЗ [3, р. 33–44]. В ходе пересмотра гистологических препаратов операционного материала ЗЛПС был использован полуколичественный метод подсчета доли высокодифференцированного, склерозирующего, миксоидного, воспалительного и дедифференцированного компонентов опухоли, а также очагов некроза, выражаемых в процентах. Путем световой микроскопии для каждого клинического случая во всех срезах опухолевой ткани был определен процентный состав каждого компо-

нента с округлением в ближайшую сторону с 5%-ным шагом (например, 0, 5, 10% и т. д.). Полученные значения доли (%) были суммированы, а полученная сумма разделена на число исследованных срезов в каждом случае. Итоговый показатель доли (%) каждого компонента опухоли был выражен как среднее арифметическое и округлен в ближайшую сторону с 5%-ным шагом [16–18]. Стадия болезни установлена согласно модифицированной TNM-классификации, представленной в *табл. 1* [2].

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics v23. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Каплана – Мейера. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациентов варьировал от 17 до 80 лет: 30 (16%) человек до 40 лет, 123 (67%) человека от 41 до 60 лет, 32 (17%) человека старше 61 года. Количество мужчин – 64 (35%), женщин – 121 (65%). Метастатическое поражение лимфатических узлов не было выявлено ни в одном случае (статус N0 в 100% случаев). В соответствии с критериями ВОЗ [3, рр. 33–44] все ВДЛПС имели низкую степень злокачественности grade 1. Из них 102 (92%) пациента с ВДЛПС без миксоидного матрикса, 9 (8%) пациентов с ВДЛПС с миксоидным матриксом (доля миксоидного компонента в опухоли не менее 5%). Относительно склерозирующего компонента в ВДЛПС распределение больных следующее: 41 (37%) пациент с липомоподобным подтипом ВДЛПС, минимальной долей склероза в опухоли (<15%) и 70 (63%) пациентов со склерозирующим подтипом ВДЛПС – доля склероза в опухоли составляла > 15%.

ДДЛПС в 50 (68%) случаях соответствовали grade 2 (FNCLCC), в 24 (32%) случаях – grade 3 (FNCLCC). Из них 28 (38%) пациентов с долей дедифференцированного компонента в опухоли 15% и менее и 46 (62%) пациентов с долей дедифференцированного компонента более 15%.

Проведено стадирование заболевания по модифицированной TNM-классификации [2]: IA-стадия у 23 (12%) больных; IB-стадия у 60 (33%) больных; II – 39 (21%); IIIA – 25 (14%); IIIB – 38 (20%). Отсутствовали пациенты с N1- и M1(IV)-стадией болезни.

● **Таблица 1.** Модифицированная TNM-классификация забрюшинных липосарком [2]

● **Table 1.** TNM modified classification of retroperitoneal liposarcomas [2]

Стадия	T*	G	N	M	Медиана ОБ, мес.	Медиана БРВ, мес.
IA	T1	G1	N0	M0	225	80
IB	T2	G1	N0	M0	130	53
II	T3	G1	N0	M0	84–90	24–26
	T1	G2–3				
IIIA	T2	G2–3	N0	M0	52	24
IIIB	T3	G2–3	N0	M0	26	11
	T – любое	G – любое	N1	M0	нет данных	нет данных
IV	T – любое	G – любое	N – любое	M1	нет данных	нет данных

* Категория «Т»: T1 – размер опухоли ≤ 20 см; T2 > 20 см; T3 – врастание опухоли в прилежащие органы (сT3 – по данным КТ или МРТ, pT3 – гистологически подтвержденное).

Первым этапом выполнен анализ выживаемости в зависимости от гистологического типа ЗЛПС (рис. 1, 2).

ОВ и БРВ статистически значимо хуже при ВДЛПС в сравнении с ДДЛПС ($p = 0,000$; log-rank test). Медиана ОВ в группе ВДЛПС составила 136 (95%ДИ, 120, 152) мес.; в группе ДДЛПС – 50 (95% ДИ, 43, 57) мес., показатели 5-летней ОВ составили 73 и 28% соответственно. Медиана БРВ в группе ВДЛПС составила 52 (95% ДИ, 39, 65) мес.; в группе ДДЛПС – 19 (95% ДИ, 14, 24) мес., показатели 2-летней БРВ – 73 и 25% соответственно.

С целью оценки влияния степени злокачественности ДДЛПС на прогноз больные были поделены на две группы сравнения. В 1-ю группу вошли 49 (66%) пациентов с ДДЛПС G2, во вторую – 25 (34%) с ДДЛПС G3. С учетом групповой принадлежности выполнен анализ ОВ и БРВ, по данным которого статистически значимой разницы между группами пациентов не было достигнуто ($p = 0,069$; $p = 0,102$).

Для оценки влияния возраста на ОВ проведен сравнительный межгрупповой анализ отдельно при ВДЛПС и ДДЛПС.

В анализ ОВ больных с ВДЛПС вошло 111 пациентов. В группу «до 40 лет» вошло 16 (14%) пациентов; в группу «от 41 до 60 лет» – 81 (73%) пациент; в группу «61 год и старше» – 14 (13%) пациентов. Размеры опухоли в сравниваемых группах значимо не различались. Результаты представлены на рис. 3. ОВ статистически значимо хуже в группе «61 год и старше», чем в группах сравнения. Статистически значимая разница достигнута между группами первой и третьей ($p = 0,008$; log-rank test), второй и третьей ($p = 0,009$; log-rank test). Статистически значимая разница между 1-й и 2-й груп-

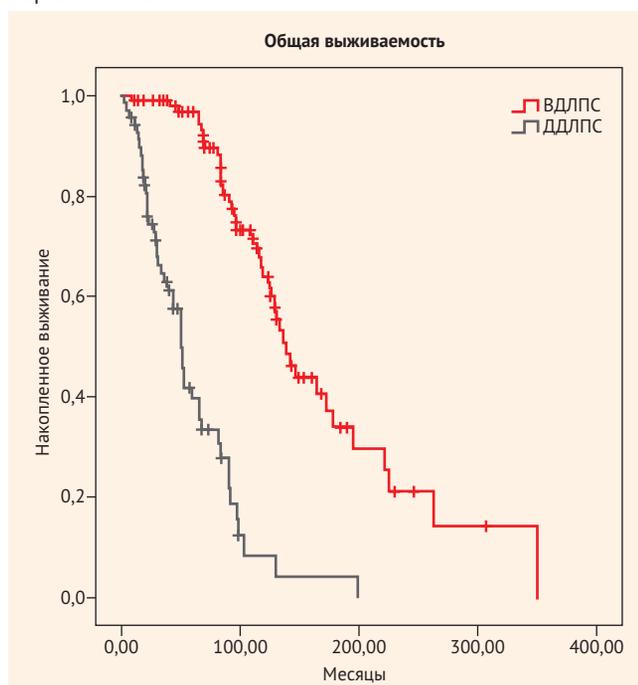
пами не достигнута ($p = 0,101$; log-rank test). Медиана ОВ в 1-й группе составила 140 (95% ДИ, 116, 164) мес.; во 2-й группе – 131 (95% ДИ, 122, 139) мес.; в 3-й группе – 95 (95% ДИ, 76, 114) мес.; Показатели 10-летней ОВ в 1, 2 и 3-й группах составили 35, 31 и 7%.

В анализ ОВ больных с ДДЛПС вошло 74 пациента. В группу «до 40 лет» вошло 13 (18%) пациентов; в группу «от 41 до 60 лет» – 43 (58%) пациента; в группу «61 год и старше» – 18 (24%) пациентов. Размеры опухоли в сравниваемых группах значимо не различались. Результаты представлены на рис. 4. ОВ статистически значимо хуже в группе «61 год и старше», чем в группах сравнения. Статистически значимая разница достигнута между группами первой и третьей ($p = 0,026$; log-rank test), второй и третьей ($p = 0,0001$; log-rank test). Статистически значимая разница между 1-й и 2-й группами не достигнута ($p = 0,779$; log-rank test). Медиана ОВ в 1-й группе составила 51 (95% ДИ, 7, 95) мес.; во 2-й группе – 59 (95%ДИ, 44, 74) мес.; в 3-й группе – 21 (95% ДИ, 14, 28) мес. Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3-й группах составили 31, 35 и 11%.

Затем проведены многофакторные регрессионные анализы Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на прогноз пациентов. Результаты анализов представлены в табл. 2, 3. Необходимо отметить, что значимость новых факторов прогноза, исследуемых при многофакторном анализе (критерий «Т» (с рекомендованными нами значениями [2]), доли склерозирующего, миксоидного и дедифференцированных компонентов в ЗЛПС) была описана нами во введении данной статьи и предшествующих публикациях [2, 16–18, 20].

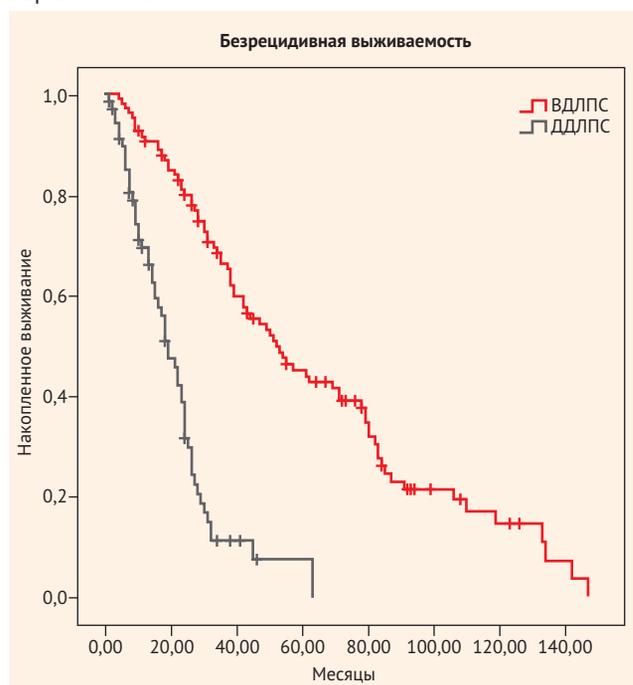
● **Рисунок 1.** Сравнение общей выживаемости пациентов с высокодифференцированными липосаркоммами и дедифференцированными липосаркоммами. Метод Каплана – Мейера

● **Figure 1.** Comparison of overall survival of patients with well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. Kaplan – Meier Method



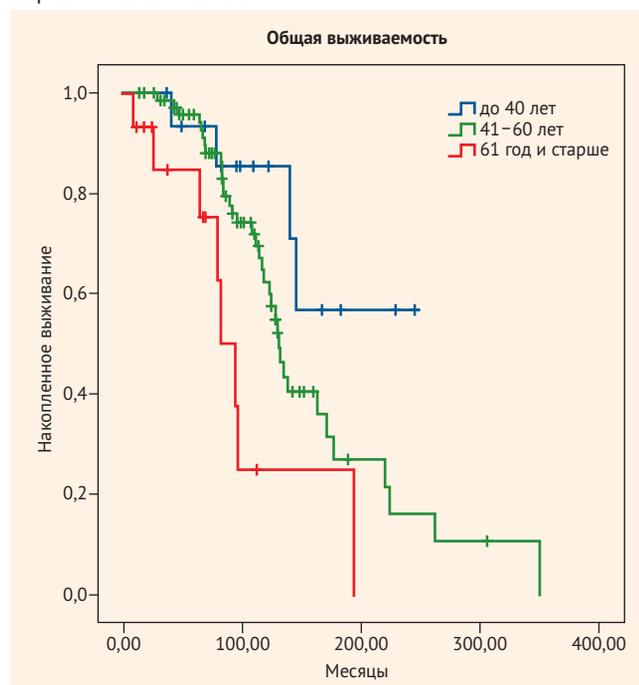
● **Рисунок 2.** Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов с высокодифференцированными липосаркоммами и дедифференцированными липосаркоммами. Метод Каплана – Мейера

● **Figure 2.** Comparison of recurrence-free survival in patients with well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. Kaplan – Meier Method



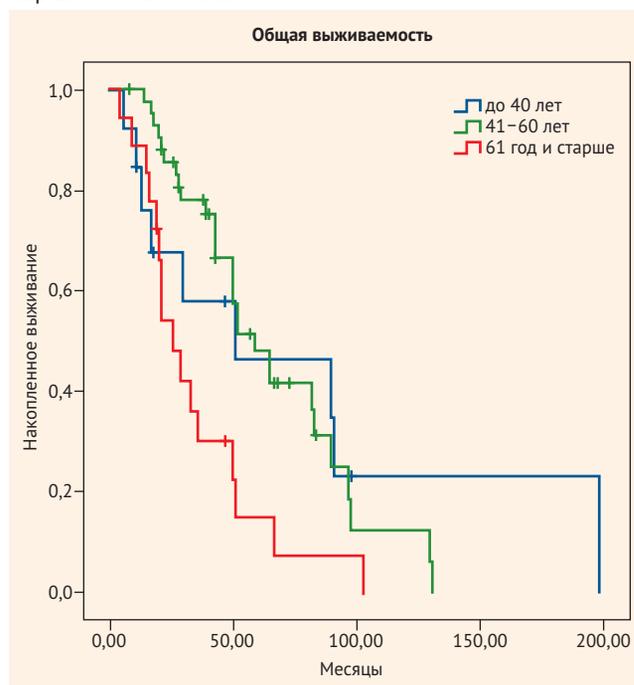
● **Рисунок 3.** Сравнение общей выживаемости пациентов разных возрастных групп при высокодифференцированных липосаркомах. Метод Каплана – Мейера

● **Figure 3.** Comparison of overall survival of patients with different age groups with well-differentiated liposarcomas. Kaplan – Meier Method



● **Рисунок 4.** Сравнение общей выживаемости пациентов разных возрастных групп при дедифференцированных липосаркомах. Метод Каплана – Мейера

● **Figure 4.** Comparison of overall survival of patients with different age groups with dedifferentiated liposarcomas. Kaplan – Meier Method



● **Таблица 2.** Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов, влияющих на общую выживаемость и безрецидивную выживаемость при высокодифференцированной забрюшинной липосаркоме

● **Table 2.** The results of multivariate Cox regression analysis to assess the factors affecting overall survival and recurrence-free survival in well-differentiated retroperitoneal liposarcoma

Показатель	Многофакторный анализ Кокса					
	Общая выживаемость			Безрецидивная выживаемость		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Доля склерозирующего компонента и/или миксоидного*	0,262	0,112–0,611	0,002	0,497	0,293–0,843	0,009
Критерий pT** (нами модифицированный)	0,186	0,055–0,631	0,026	0,189	0,078–0,457	0,001
Возраст пациента***	0,409	0,172–0,971	0,043	–	–	–

*Доля склерозирующего компонента и/или миксоидного до 15% включительно и более 15%.

** Критерий pT – нами созданная стратификация больных с ЗЛПС, где T1 – опухоль до 20 см в наибольшем измерении, T2 – более 20 см, T3 – гистологически подтвержденное вращание липосаркомы в прилежащие органы.

*** Возраст пациента до 60 лет включительно и старше.

● **Таблица 3.** Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов, влияющих на общую выживаемость и безрецидивную выживаемость при дедифференцированной забрюшинной липосаркоме

● **Table 3.** The results of multivariate Cox regression analysis to assess the factors affecting overall survival and recurrence-free survival in dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma

Показатель	Многофакторный анализ Кокса					
	Общая выживаемость			Безрецидивная выживаемость		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Доля дедифференцированного компонента*	0,151	0,067–0,343	0,000	0,341	0,176–0,663	0,001
Критерий pT** (нами модифицированный)	0,199	0,059–0,667	0,009	0,278	0,143–0,538	0,001
Возраст пациента***	0,376	0,197–0,716	0,003	–	–	–

*Доля дедифференцированного компонента до 15% включительно и более 15%.

** Критерий pT – нами созданная стратификация больных с ЗЛПС, где T1 – опухоль до 20 см в наибольшем измерении, T2 – более 20 см, T3 – гистологически подтвержденное вращание липосаркомы в прилежащие органы.

*** Возраст пациента до 60 лет включительно и старше.

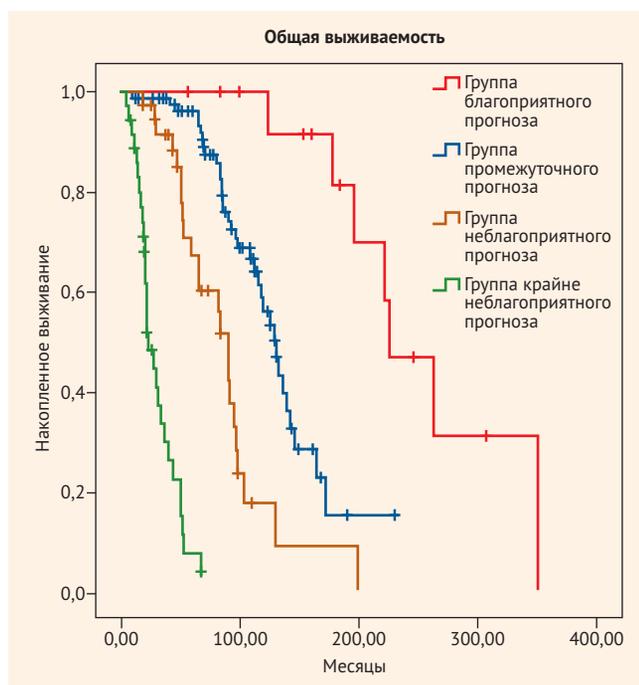
Выполнена проверка необходимых условий проведения регрессионных анализов Кокса. Согласно корреляционному матриксу регрессионных коэффициентов выявлены корреляции очень слабой (до 0,2), слабой (0,2–0,5) и средней (0,5–0,7) силы, что позволяет применять модели.

Затем мы разработали методику стратификации больных на группы прогноза. Прогностическая группа определяется согласно сумме, полученной при сложении баллов, соответствующих каждому из следующих критериев:

1. Независимый статистически значимый прогностический фактор
 - для ВДЛПС
 - доля склерозирующего компонента и/или миксоидного $\leq 15\%$ – 1 балл,
 - доля склерозирующего компонента и/или миксоидного $> 15\%$ – 2 балла
 - для ДДЛПС
 - доля дедифференцированного компонента $\leq 15\%$ – 3 балла,
 - доля дедифференцированного компонента $> 15\%$ – 4 балла.
2. Независимый статистически значимый прогностический фактор для ВДЛПС/ДДЛПС
 - возраст ≤ 60 лет – 1 балл,
 - возраст > 60 лет – 2 балла.

● **Рисунок 5.** Общая выживаемость пациентов с высокодифференцированными липосаркоммами/дедифференцированными липосаркоммами в соответствии с предложенной стратификацией больных на прогностические группы. Метод Каплана – Мейера

● **Figure 5.** Overall survival of patients with well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas in accordance with the proposed stratification of patients into prognostic groups. Kaplan – Meier Method



3. TNM-классификация (модифицированная) [2]

- стадия IA 1 балл,
- стадия IB 2 балла,
- стадия II 3 балла,
- стадия IIIA 4 балла,
- стадия IIIB 5 баллов,
- стадия IV 6 баллов.

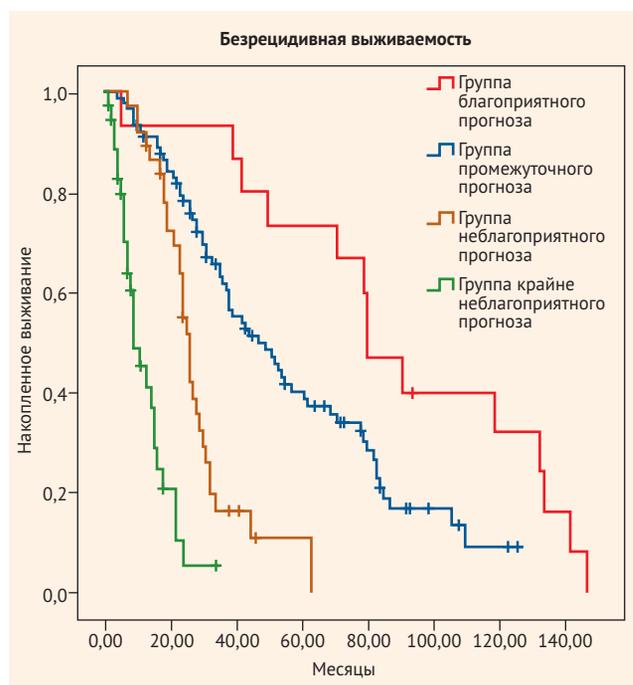
Прогностические группы при забрюшинных ВДЛПС и ДДЛПС

1. Группа благоприятного прогноза – 3 балла.
2. Группа промежуточного прогноза – 4–6 баллов.
3. Группа неблагоприятного прогноза – 7–9 баллов.
4. Группа крайне неблагоприятного прогноза – ≥ 10 баллов.

С целью подтверждения корректности предложенного распределения пациентов с забрюшинными ВДЛПС/ДДЛПС на прогностические группы проведен сравнительный межгрупповой анализ ОВ и БРВ, результаты которого представлены на рис. 5, 6. Больные были разделены на группы сравнения в соответствии с изложенной методикой стратификации. В первую группу «благоприятного прогноза» вошло 16 (9%) больных; во вторую группу «промежуточного прогноза» – 92 (50%) больных; в третью «неблагоприятного прогноза» – 39 (21%); в четвертую «крайне неблагоприятного прогноза» – 38 (20%).

● **Рисунок 6.** Безрецидивная выживаемость пациентов с высокодифференцированными липосаркоммами/дедифференцированными липосаркоммами в соответствии с предложенной стратификацией больных на прогностические группы. Метод Каплана – Мейера

● **Figure 6.** Recurrence-free survival of patients with well-differentiated/dedifferentiated liposarcomas in accordance with the proposed stratification of patients into prognostic groups. Kaplan – Meier method



ОВ статистически значимо различается между всеми группами пациентов ($p = 0,000$; log-rank test). Наибольшая ОВ достигнута в группе с «благоприятным прогнозом», в то время как самая короткая ОВ – в группе с «крайне неблагоприятным прогнозом» ($p = 0,000$; log-rank test). Медиана ОВ в группе с «благоприятным прогнозом» составила 225 (95% ДИ, 174, 276) мес.; в группе «промежуточного прогноза» – 130 (95% ДИ, 115, 145) мес.; в группе «неблагоприятного прогноза» – 90 (95% ДИ, 79, 101) мес.; в группе «крайне неблагоприятного прогноза» – 22 (95% ДИ, 15, 29) мес. Показатели 5-летней ОВ в 1, 2, 3 и 4-й группах составили 100, 73, 51 и 6% соответственно. Показатели 10-летней ОВ – 80, 23, 5 и 0% соответственно.

БРВ также статистически значимо различается между всеми группами пациентов ($p = 0,000$; log-rank test). Наибольшая БРВ достигнута в группе с «благоприятным прогнозом», в то время как самая короткая БРВ – в группе с «крайне неблагоприятным прогнозом» ($p = 0,000$; log-rank test). Медиана БРВ в группе с «благоприятным прогнозом» составила 80 (95% ДИ, 65, 95) мес.; в группе «промежуточного прогноза» – 47 (95% ДИ, 33, 61) мес.; в группе «неблагоприятного прогноза» – 26 (95% ДИ, 24, 28) мес.; в группе «крайне неблагоприятного прогноза» – 10 (95% ДИ, 6, 14) мес. Показатели 2-летней БРВ в 1, 2, 3 и 4-й группах составили 100, 71, 46 и 3% соответственно. Показатели 5-летней БРВ – 73, 29, 3 и 0% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно настоящему исследованию, ОВ и БРВ достоверно хуже при ДДЛПС, чем при ВДЛПС ($p = 0,000$; log-rank test). При этом результаты работы продемонстрировали отсутствие достоверно значимой разницы в ОВ и БРВ в зависимости от степени злокачественности ДДЛПС. Данный факт согласуется с TNM-классификацией восьмого издания при стадировании забрюшинных сарком, объ-

единяющей саркомы G2 и G3 в единую группу опухолей высокой степени злокачественности [8].

При оценке влияния возраста больного (на момент первичного выявления ЗЛПС) на ОВ определено пограничное значение 60 лет. Так, при ВДЛПС и ДДЛПС достоверные различия в ОВ достигнуты только между группами пациентов, возраст которых был до 60 лет и старше ($p = 0,008$; $p = 0,026$; log-rank test).

На графиках выживаемости продемонстрирована эффективность созданной методики стратификации пациентов на прогностические группы. Достоверно значимые статистические различия как в ОВ, так и в БРВ достигнуты между каждой прогностической группой больных.

ВЫВОДЫ

Для более точного прогнозирования течения заболевания у больных с ЗЛПС при морфологическом исследовании операционного материала рекомендуется проводить полуколичественную оценку доли склерозирующего и миксоидного компонентов при ВДЛПС, а также доли дедифференцированного компонента при ДДЛПС. В клинической практике дополнительно может применяться более точное стадирование заболевания по модифицированной TNM-классификации [2]. Предложенная методика стратификации пациентов с ЗЛПС на разработанные нами прогностические группы демонстрирует адекватное распределение больных и достоверность межгрупповых различий показателя выживаемости. Основываясь на данных исследования, можно сделать вывод о возможности клинического применения данной модели с целью отбора больных на комбинированное лечение и оптимизации динамического наблюдения после проведенного лечения.



Поступила / Received 07.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2021

Принята в печать / Accepted 18.03.2021

Список литературы

- Dalal K.M., Kattan M.W., Antonescu C.R., Brennan M.F., Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg.* 2006;244(3):381–391. doi: 10.1097/01.sla.0000234795.98607.00.
- Неред С.Н., Волков А.Ю., Козлов Н.А., Стилиди И.С., Архири П.П. Прогностическое значение TNM-классификации 8-го издания и новые критерии стадирования при забрюшинных липосаркомах. *Современная онкология.* 2020;22(3):120–126. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200220.
- Fletcher C.D., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. (eds.). *WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone.* 4th ed. World Health Organization, 2013. Vol. 5, 468 p. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Soft-Tissue-And-Bone-2013>.
- Matthysens L.E., Creyten D., Ceelen W.P. Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. *Front Surg.* 2015;2:4. doi: 10.3389/fsurg.2015.00004.
- Setsu N., Miyake M., Wakai S., Nakatani F., Kobayashi E., Chuman H. et al. Primary Retroperitoneal Myxoid Liposarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(9):1286–1290. doi: 10.1097/PAS.0000000000000657.
- Волков А.Ю., Неред С.Н., Любченко Л.Н. Забрюшинные неорганные липосаркомы: современный взгляд на проблему. *Сибирский онкологический журнал.* 2019;18(5):86–96. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96.
- Antonescu C.R., Tschernyavsky S.J., Decuseara R., Leung D.H., Woodruff J.M., Brennan M.F. et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res.* 2001;7(12):3977–3987. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11751490/>.
- Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2017. 272 p. Available at: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/201604933ce448e888a101ab969a4205/tnm-classification-of-malignant-tumours-8th-edition.pdf>.
- Неред С.Н., Стилиди И.С., Клименков А.А., Болотский В.И., Анурова О.А. Клинико-морфологические особенности и результаты хирургического лечения забрюшинных неорганных липосарком. *Вопросы онкологии.* 2012;58(1):94–100. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17306403>.
- Bonvalot S., Rivoire M., Castaing M., Stoeckle E., Le Cesne A., Blay J.Y., Laplanche A. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):31–37. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0802.

11. Ardoino I, Miceli R, Berselli M, Mariani L, Biganzoli E, Fiore M. et al. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2010;116(10):2429–2436. doi: 10.1002/cncr.25057.
12. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber F.C., Eilber F.R., Anaya D.A. et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1649–1655. doi: 10.1200/JCO.2012.44.3747.
13. Lewis J.J., Leung D., Woodruff J.M., Brennan M.F. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998;228(3):355–365. doi: 10.1097/0000658-199809000-00008.
14. Stoeckle E., Coindre J.M., Bonvalot S., Kantor G., Terrier P., Bonichon F., Nguyen Bui B.; French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;92(2):359–368. doi: 10.1002/1097-0142(20010715)92:2<359::aid-cncr1331>3.0.co;2-y.
15. Ferrario T., Karakousis C.P. Retroperitoneal sarcomas: grade and survival. *Arch Surg*. 2003;138(3):248–251. doi: 10.1001/archsurg.138.3.248.
16. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Стрoганова А.М., Архири П.П. и др. Забрюшинные дедифференцированные липосаркомы: полуколичественная оценка дедифференцированного компонента и прогноз. *Архив патологии*. 2020;85(2):25–32. doi: 10.17116/ptol20208205125.
17. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Стрoганова А.М., Архири П.П. и др. Забрюшинные высокодифференцированные липосаркомы: прогностическое значение доли склерозирующего компонента в опухоли. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2020;12(1):14–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42861996>.
18. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Стрoганова А.М., Архири П.П. и др. Инвазивные свойства забрюшинных высокодифференцированных липосарком в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли. *Российский онкологический журнал*. 2020;25(2):50–55. doi: 10.17816/1028-9984-2020-25-2-50-55.
19. Chrisinger J.S.A., Al-Zaid T., Keung E.Z., Leung C., Lin H.Y., Roland C.L. et al. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J Surg Oncol*. 2019;120(3):382–388. doi: 10.1002/jso.25585.
20. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Стрoганова А.М., Архири П.П. и др. Прогностическое значение миксоидного матрикса в забрюшинной высокодифференцированной липосаркоме. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(1):46–52. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-46-52.
21. Rubin B.P., Cooper K., Fletcher C.D., Folpe A.L., Gannon F.H., Hunt J.L. et al.; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(4):e31–39. doi: 10.1043/1543-2165-134.4.e31.

References

1. Dalal K.M., Kattan M.W., Antonescu C.R., Brennan M.F., Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg*. 2006;244(3):381–391. doi: 10.1097/01.sla.0000234795.98607.00.
2. Nered S.N., Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Stilidi I.S., Archery P.P. Prognostic relevance of the TNM classification 8th edition and new criteria of staging for retroperitoneal liposarcoma. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology*. 2020;22(3):120–126. (In Russ.) doi: 10.26442/18151434.2020.3.200220.
3. Fletcher C.D., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. (eds). *WHO Classification of Tumours of soft tissue and bone*. 4th ed. World Health Organization, 2013. Vol. 5, 468 p. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Soft-Tissue-And-Bone-2013>.
4. Matthyssens L.E., Creyten D., Ceelen W.P. Retroperitoneal liposarcoma: current insights in diagnosis and treatment. *Front Surg*. 2015;2:4. doi: 10.3389/fsurg.2015.00004.
5. Setsu N., Miyake M., Wakai S., Nakatani F., Kobayashi E., Chuman H. et al. Primary Retroperitoneal Myxoid Liposarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1286–1290. doi: 10.1097/PAS.0000000000000657.
6. Volkov A.Yu., Nered S.N., Lyubchenko L.N. Retroperitoneal non-organ liposarcomas: the modern concept. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(5):86–96. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-86-96.
7. Antonescu C.R., Tschernyavsky S.J., Decuseara R., Leung D.H., Woodruff J.M., Brennan M.F. et al. Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12):3977–3987. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11751490/>.
8. Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2017. 272 p. Available at: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/201604933ce448e888a101ab969a4205/tnm-classification-of-malignant-tumours-8th-edition.pdf>.
9. Nered S.N., Stilidi I.S., Klimentov A.A., Bolotsky V.I., Anurova O.A. Clinicomorphological properties and surgical treatment results in retroperitoneal liposarcomas. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2012;58(1):94–100. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17306403>.
10. Bonvalot S., Rivoire M., Castaing M., Stoeckle E., Le Cesne A., Blay J.Y., Laplanche A. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):31–37. doi: 10.1200/JCO.2008.18.0802.
11. Ardoino I, Miceli R, Berselli M, Mariani L, Biganzoli E, Fiore M. et al. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2010;116(10):2429–2436. doi: 10.1002/cncr.25057.
12. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber F.C., Eilber F.R., Anaya D.A. et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol*. 2013;31(13):1649–1655. doi: 10.1200/JCO.2012.44.3747.
13. Lewis J.J., Leung D., Woodruff J.M., Brennan M.F. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg*. 1998;228(3):355–365. doi: 10.1097/0000658-199809000-00008.
14. Stoeckle E., Coindre J.M., Bonvalot S., Kantor G., Terrier P., Bonichon F., Nguyen Bui B.; French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;92(2):359–368. doi: 10.1002/1097-0142(20010715)92:2<359::aid-cncr1331>3.0.co;2-y.
15. Ferrario T., Karakousis C.P. Retroperitoneal sarcomas: grade and survival. *Arch Surg*. 2003;138(3):248–251. doi: 10.1001/archsurg.138.3.248.
16. Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Arkhiri P.P. et al. Retroperitoneal dedifferentiated liposarcomas: semi-quantitative assessment of the dedifferentiated component and prognosis. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2020;82(5):25–32. (In Russ.) doi: 10.17116/ptol20208205125.
17. Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Archery P.P. et al. Retroperitoneal well-differentiated liposarcoma: prognostic significance of the degree of sclerosis in the tumor. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin*. 2020;12(1):14–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42861996>.
18. Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Archery P.P. et al. Invasive potential of retroperitoneal well-differentiated liposarcomas depending on the extent of sclerosing component in the tumor. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2020;25(2):50–55. (In Russ.) doi: 10.17816/1028-9984-2020-25-2-50-55.
19. Chrisinger J.S.A., Al-Zaid T., Keung E.Z., Leung C., Lin H.Y., Roland C.L. et al. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J Surg Oncol*. 2019;120(3):382–388. doi: 10.1002/jso.25585.
20. Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Arkhiri P.P. et al. The prognostic significance of myxoid matrix in retroperitoneal well-differentiated liposarcoma. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(1):46–52. (In Russ.) doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-46-52.
21. Rubin B.P., Cooper K., Fletcher C.D., Folpe A.L., Gannon F.H., Hunt J.L. et al.; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(4):e31–39. doi: 10.1043/1543-2165-134.4.e31.

Вклад авторов

Идея, концепция и дизайн исследования – **Волков А.Ю.**

Написание текста – **Волков А.Ю.**

Редактирование – **Неред С.Н., Стилиди И.С., Привезенцев С.А.**

Сбор и обработка материала – **Волков А.Ю., Козлов Н.А., Архири П.П., Антонова Е.Ю.**

Статистическая обработка данных – **Волков А.Ю.**

Contribution of authors

Study idea, concept and design – **Alexander Yu. Volkov**

Text development – **Alexander Yu. Volkov**

Editing – **Sergei N. Nered, Ivan S. Stilidi, Sergey A. Privezentsev**

Collection and processing of material – **Alexander Yu. Volkov, Nikolay A. Kozlov, Peter P. Arkhiri, Elena Yu. Antonova**

Statistical processing – **Alexander Yu. Volkov**

Информация об авторах:

Волков Александр Юрьевич, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), 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; 79164577128@yandex.ru

Неред Сергей Николаевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-5403-2396; SPIN-код: 4588-3230; Author ID: 394472; nered@mail.ru

Козлов Николай Александрович, к.м.н., врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-3852-3969; SPIN-код: 1847-6530; Author ID: 926182; newbox13@mail.ru

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-0493-1166; SPIN-код: 9622-7106; Author ID: 443520; istilidi@front.ru

Архири Петр Петрович, к.м.н., врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0002-6791-2923; SPIN-код: 6880-4902; Author ID: 866561; arhiri@mail.ru

Антонова Елена Юрьевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии №17), 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; Author ID: 1048553; elenaantonova5@mail.ru

Привезенцев Сергей Александрович, к.м.н., заместитель главного врача больницы по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; ORCID: 0000-0003-4633-0024; PS110866@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander Yu. Volkov, Student of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment №6 (abdominal oncology), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4412-2256; Author ID: 1036201; 79164577128@yandex.ru

Sergei N. Nered, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment №6 (abdominal oncology), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-5403-2396; Author ID: 394472; nered@mail.ru

Nikolay A. Kozlov, Cand. Sci. (Med.), Pathology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-3852-3969; Author ID: 926182; newbox13@mail.ru

Ivan S. Stilidi, Academic of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods No. 6 (Abdominal Oncology), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-0493-1166; Author ID: 443520; istilidi@front.ru

Peter P. Arkhiri, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment №6 (abdominal oncology), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0002-6791-2923; Author ID: 866561; arhiri@mail.ru

Elena Yu. Antonova, Student of the Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy №17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-9740-3839; Author ID: 1048553; elenaantonova5@mail.ru

Sergey A. Privezentsev, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Doctor, City Clinical Hospital named after D.D. Pletneva; 32, 11ya Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; ORCID: 0000-0003-4633-0024; PS110866@yandex.ru

Алпелисиб как новая возможность лечения пациентов с мутацией PIK3CA. Эффективность и переносимость терапии на примере клинического случая

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

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

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

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

Резюме

Путь PI3K/AKT/mTOR играет одну из ключевых ролей в регулировании пролиферации, роста и выживания клеток. Было обнаружено, что мутация PIK3CA – онкогена, кодирующего каталитическую изоформу p110α киназы PI3K, – является одной из наиболее частых соматических мутаций при раке молочной железы: она обнаруживается примерно в 20–50% всех случаев, наиболее часто – при ЭР+ HER2– подтипе. Как показали исследования, наличие мутации PIK3CA ассоциируется с повышенным риском рецидива, прогрессирования или смерти. Более глубокое понимание роли мутации PIK3CA в росте и выживании раковых клеток привело к разработке таргетных терапевтических агентов, направленных на прямое ингибирование пути PI3K. Алпелисиб – единственный на сегодняшний день ингибитор PI3K, успешно прошедший клинические испытания и одобренный для лечения ЭР+ HER2– метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA, которые ранее получали гормонотерапию. В статье приводится клинический случай лечения алпелисибом, подробно рассматриваются вопросы эффективности препарата, в т. ч. после ингибиторов CDK 4/6, а также переносимости и управления нежелательными явлениями. Алпелисиб не только расширяет возможности лечения у пациентов с наличием мутации PIK3CA, но и является наглядным примером персонализации терапии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, ингибиторы CDK 4/6, алпелисиб, мутация PIK3CA, переносимость терапии, путь PI3K/AKT/mTOR

Для цитирования: Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Алпелисиб как новая возможность лечения пациентов с мутацией PIK3CA. Эффективность и переносимость терапии на примере клинического случая. *Медицинский совет.* 2021;(4S):103–107. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-103-107.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alpelisib as a new treatment option for patients with the PIK3CA mutation. The effectiveness and tolerability of therapy on the example of a clinical case

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

Elena V. Artamonova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7728-9533, 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

The PI3K / AKT / mTOR pathway plays a key role in the regulation of cell proliferation, growth and survival. It was found that the PIK3CA mutation, an oncogene encoding the catalytic isoform of PI3K kinase p110α, is one of the most frequent somatic mutations in breast cancer: it is found in about 20-50% of all cases, most often in the ER + HER2 subtype. Studies have shown that the presence of the PIK3CA mutation is associated with an increased risk of recurrence, progression, or death. A deeper understanding of the role of the PIK3CA mutation in the growth and survival of cancer cells has led to the development of targeted therapeutic agents aimed at directly inhibiting the PI3K pathway. Alpelisib is the only PI3K inhibitor to date that has successfully passed clinical trials and is approved for the treatment of ER + HER2– metastatic breast cancer in patients with the PIK3CA mutation who have previously received hormonal therapy. The article presents a clinical case of treatment with Alpelisib, discusses in detail the issues of drug efficacy, including after CDK 4/6 inhibitors, as well as tolerance and management of adverse events. Alpelisib not only expands the treatment options for patients with the PIK3CA mutation, but is also a clear example of therapy personalization.

Key words: metastatic breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, alpelisib, PIK3CA mutation, therapy tolerance, PI3K / AKT / mTOR pathway

For citation: Kovalenko E.I., Artamonova E.V. Alpelisib as a new treatment option for patients with the PIK3CA mutation. The effectiveness and tolerability of therapy on the example of a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S): 103–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-103-107.

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

ВВЕДЕНИЕ

На долю гормонозависимого эстроген-рецептор-положительного HER2/неу-негативного (ЭР+ HER2-) рака молочной железы (РМЖ) приходится около 70% всех случаев [1, 2]. Метастатический РМЖ (мРМЖ) представляет собой хроническое неизлечимое заболевание, основной целью лечения которого являются продление жизни при сохранении ее удовлетворительного качества, а также контроль над симптомами болезни и предотвращение осложнений [3]. В настоящее время ингибиторы CDK 4/6 в сочетании с гормонотерапией (ГТ) являются золотым стандартом 1–2-й линий лечения ЭР+HER2- мРМЖ, так как они продемонстрировали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) как в 1-й, так и во 2-й линии [4–12], общей выживаемости (ОВ) в нескольких исследованиях [4–8] 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 1-й или 2-й линии, в случаях первичной или вторичной резистентности, у женщин в пост- и пременопаузе (в комбинации с овариальной супрессией) и у мужчин (желательно с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона) [13]. Тем не менее рано или поздно возникающая резистентность к ГТ диктует необходимость поиска новых терапевтических опций.

ЗНАЧЕНИЕ ПУТИ PI3K/AKT/MTOR ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РОЛЬ МУТАЦИИ PIK3CA

Путь PI3K/AKT/mTOR играет одну из ключевых ролей в регулировании пролиферации, роста и выживания клеток. Очевидно, что этот путь является привлекательной мишенью для таргетной противоопухолевой терапии. При мРМЖ разработан и изучается ряд терапевтических стратегий, направленных на три важнейших участка на этом сигнальном пути. Так, в настоящее время одной из доступных опций является ингибитор mTOR эверолимус, который в исследовании BOLERO-2 в комбинации с экземестаном у пациентов после прогрессирования на ИА продемонстрировал улучшение медианы выживаемости без прогрессирования (мВБП) до 10,6 мес. по сравнению с 4,1 мес. на терапии экземестаном и плацебо (ОР 0,36, $p < 0,001$) [14]. Ингибитор АКТ капивасертиб изучен в исследовании II фазы FAKTION в комбинации с фулвестрантом у пациентов, ранее получавших ИА; мВБП составила 10,3 мес. в группе капивасертиба по сравнению с 4,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,58, $p = 0,0018$), что является весьма перспективным для инициации исследований III фазы [15].

PI3K (фосфатидил-инозитол-3-киназы) представляют собой семейство липидкиназ. Стимуляция рецепторной тирозинкиназы запускает активацию PI3K [16]. PI3K состоит

из четырех каталитических изоформ: α , β , γ и δ . PIK3CA является онкогеном, кодирующим каталитическую изоформу p110 α . Три наиболее распространенные мутации в гене PIK3CA включают E545K и E542K в экзоне 9 и H1047R – в экзоне 20. Мутация PIK3CA приводит к усилению активации функции каталитической изоформы p110 α , что вызывает активацию внутриклеточного сигнального каскада и в итоге приводит к неконтролируемому росту, пролиферации и выживанию клеток [16]. Было обнаружено, что мутация PIK3CA является одной из наиболее частых соматических мутаций при РМЖ [17]: она выявляется примерно в 20–50% всех случаев, наиболее часто – при ЭР+HER2- и HER2+ подтипах – в 35–40 и 23% соответственно [16, 18].

Крупный метаанализ клинических исследований (n = 1929) по изучению роли мутационного статуса PIK3CA при РМЖ как прогностического фактора и предиктора ответа на лечение показал, что наличие мутации PIK3CA ассоциируется с повышенным риском рецидива, прогрессирования или смерти (ОР = 1,67, 95% ДИ: 1,15–2,43; $p = 0,007$) [19].

ИНГИБИТОРЫ PI3K. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АЛПЕЛИСИБА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Более глубокое понимание роли мутации PIK3CA в росте и выживании раковых клеток привело к разработке таргетных терапевтических агентов, направленных на прямое ингибирование пути PI3K. Ранние стратегии ингибирования PI3K включали пан-ингибирование всех четырех изоформ PI3K, что потенциально может быть эффективным при разных опухолях, но также ассоциироваться с большей токсичностью. Исследования с пан-PI3K-ингибиторами бупарлисибом и пиктилисибом не увенчались успехом из-за более чем скромных результатов при высокой токсичности [20–22]. Исследования с таселисибом – ингибитором трех субъединиц PI3K α , γ и δ – также были прекращены из-за ограниченной клинической пользы в сочетании с высоким уровнем побочных явлений [23].

Первым ингибитором PI3K, успешно преодолевшим клинические испытания, стал алпелисиб – пероральный низкомолекулярный α -специфический ингибитор PI3K, который избирательно блокирует только субъединицу p110 α примерно в 50 раз сильнее, чем другие изоформы [24]. Препарат продемонстрировал свою многообещающую эффективность на доклинических моделях и в исследованиях ранних фаз [25], что послужило причиной инициации исследования III фазы SOLAR-1 для оценки эффективности и безопасности алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациентов с PIK3CA-мутированным ЭР+ HER2- мРМЖ, которые ранее получали ГТ ИА [26]. В исследование были включены 572 пациента, в т. ч. 341 – с подтвержденной мутацией PIK3CA в опухолевой ткани. Пациенты были рандомизирова-

ны на алпелисиб в дозе 300 мг в день плюс фулвестрант или плацебо с фулвестрантом. Первичной конечной точкой являлась ВБП, вторичные конечные точки включали общий ответ и безопасность. В дальнейшем анализировались результаты только в когорте с мутацией PIK3CA. Средний возраст пациентов составлял 63 года, у 49,9% имелись висцеральные метастазы в легких или печени, а у 22,6% – только костные метастазы. Первичная резистентность определялась как рецидив в течение 24 мес. адьювантной ГТ или прогрессирование в течение 6 мес. ГТ по поводу мРМЖ. Вторичная резистентность определялась как рецидив после 24 мес. адьювантной ГТ, рецидив в течение 12 мес. после прекращения адьювантной ГТ или прогрессирование после 6 мес. ГТ по поводу мРМЖ. Пациенты, у которых прогрессирование заболевания наступило минимум через 12 мес. после завершения адьювантной ГТ и которые не получали лечения по поводу мРМЖ, считались эндокриночувствительными. При включении в исследование 292 пациента (85,6%) имели гормонорезистентное заболевание, из них в 71% случаев резистентность была вторичной, в 29% – соответственно первичной. Изначально было включено 39 гормоночувствительных пациентов, но после поправки исследование полностью сосредоточилось на гормонорезистентных. В качестве 1-й линии лечение получали 52% пациентов, 2-й – 48%. При медиане наблюдения 20 мес. мВБП составила 11,0 мес. (95% ДИ: 7,5–14,5) в группе алпелисиба + фулвестранта по сравнению с 5,7 мес. (95% ДИ: 3,7–7,4) в группе плацебо + фулвестранта (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,85; $p < 0,001$). Общий ответ среди всех пациентов в когорте с мутацией PIK3CA был выше в группе алпелисиба + фулвестранта, чем в группе плацебо + фулвестранта: 26,6 против 12,8%; среди пациентов с измеряемыми очагами частота объективного ответа (ЧОО) составила 35,7 и 16,2% соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4-й степени были гипергликемия (36,6% в группе алпелисиба против 0,7% в группе плацебо + фулвестранта) и сыпь (9,9 против 0,3%). Диарея 3-й степени возникла у 6,7% пациентов в группе алпелисиба + фулвестранта по сравнению с 0,3% в группе плацебо + фулвестранта. Доля пациентов, прекративших прием алпелисиба и плацебо из-за нежелательных явлений (НЯ), составила соответственно 25,0 и 4,2% [26]. При анализе общей выживаемости (ОВ) в когорте пациентов с мутацией PIK3CA достоверных различий между группами лечения не получено: медиана ОВ у пациентов, получавших алпелисиб + фулвестрант, составила 39,3 мес. (95% ДИ: 34,1–44,9), а получивших фулвестрант + плацебо – 31,4 мес. (95% ДИ: 26,8–41,3), ОР 0,86 (95% ДИ: 0,64–1,15; $p = 0,15$) [27]. Медиана ОВ у пациентов с метастазами в легкие и/или печень составила 37,2 (95% ДИ: 28,7–43,6) и 22,8 мес. (95% ДИ: 19,0–26,8) в группах алпелисиба + фулвестранта и плацебо + фулвестранта соответственно, ОР 0,68 (95% ДИ: 0,46–1,00). Хотя статистически значимых различий не получено, наблюдалось улучшение медианы ОВ на 7,9 мес. в группе алпелисиба + фулвестранта. В целом результаты исследования SOLAR-1 подтвердили статистически значимый выигрыш в ВБП при добавлении алпелисиба к фулвестранту у сложной для курации категории больных – гормонорезистентных пациентов с мутацией PIK3CA.

Ниже приводим клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка П., 43 года. В 2013 г. установлен диагноз «рак правой молочной железы T1N1M0, гистологически инвазивный рак G2, метастаз в одном лимфоузле». Иммуногистохимическая диагностика (ИГХ): РЭ 7 б, РП 5 б, HER2/neu 0, Ki67 35%. BRCA-мутации не выявлено. Проведено комплексное лечение: радикальная мастэктомия, адьювантная химиотерапия (ХТ) по схеме 4АС + 12 еженедельных введений паклитаксела, лучевая терапия, далее пациентка получала адьювантную ГТ гозерелина + тамоксифена. В феврале 2018 г. (на фоне гозерелина, тамоксифена) выявлено прогрессирование заболевания: метастазы в кости, в легких. Произведено эндопротезирование тазобедренного сустава, биопсия. По данным гистологического исследования обнаружен метастаз РМЖ. ИГХ: РЭ 6 б, РП 6 б, HER2/neu 0, Ki67 40%. В марте 2018 г. выполнена овариэктомия, далее с апреля по декабрь 2018 г. (8 мес.) пациентка получала ГТ 1-й линии летрозол + рибоциклиб. В декабре 2018 г. отмечено прогрессирование заболевания: увеличение размеров и числа метастатических очагов в легких, появление левостороннего плеврита, одышка при физической нагрузке. На материале биопсии выявлена мутация PIK3CA H1047R. С января 2020 г. начата ГТ фулвестрантом, а с 10 февраля 2020 г. пациентка начала получать алпелисиб 300 мг/сут в рамках расширенного доступа. По данным контрольного обследования от 14 апреля 2020 г. отмечены исчезновение плеврита, уменьшение числа и размеров метастазов в легких (частичная регрессия). Одышка перестала беспокоить. При контрольном обследовании 20 августа 2020 г. выявлены прогрессирование заболевания в легких, появление метастазов в печени. Начата ХТ. Время до прогрессирования (ВДП) составило 8 мес. В целом препарат переносился удовлетворительно. Из НЯ с 1-й недели приема отмечена зудящая сыпь на спине, плечах (2-й степени). Начат прием антигистаминных препаратов: цетиризин 10 мг/день, на фоне чего отмечен регресс сыпи в течение 1 нед. Цетиризин пациентка получала около трех нед., затем препарат отменен, сыпь разрешилась и не возобновлялась. Исходно у пациентки был нормальный уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина. Со 2-й недели приема отмечено повышение уровня глюкозы до 8,9 ммоль/л. Рекомендована диета, начат прием метформина 500 мг/сут на ночь с повышением до 1 000 мг/сут, на фоне которого произошло снижение уровня глюкозы до 5,5 ммоль/л. На фоне диеты и приема метформина гипергликемия больше не регистрировалась. Кроме того, на 5-й неделе приема пациентка отмечала тошноту 2-й степени в течение 1 нед., которая купировалась приемом ондансетрона 8 мг 2 р/день, затем НЯ прекратилось.

ОБСУЖДЕНИЕ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛПЕЛИСИБА ПОСЛЕ ИНГИБИТОРОВ CDK 4/6

В нашем клиническом случае у пациентки на 1-й линии ГТ с ингибитором CDK 4/6 ВДП составило 8 мес., на 2-й линии ГТ алпелисибом + фулвестрантом – также 8 мес. По данным эксплоративных анализов исследований MONALEESA 2 и MONALEESA 7, ВБП в 1-й линии терапии на комбинации рибоциклиба + ГТ при наличии мутации PIK3CA составляет

19,2 и 14,8 мес. против 26,9 и 24,7 при ее отсутствии, т. е. преимущество ингибитора CDK 4/6 реализуется в меньшей степени [28, 29]. В SOLAR-1 в качестве предшествующей терапии только 5,9% пациентов получали ингибиторы CDK 4/6, медиана ВБП у них составила 5,5 мес. на комбинации алпелисиба с фулвестрантом против 1,8 мес. на фулвестранте [26, 27].

Исследование BYLieve посвящено оценке эффективности комбинации алпелисиба с ГТ у пациентов с мутацией PIK3CA, получавших ранее ингибиторы CDK 4/6 [30]. В исследование было включено несколько когорт: когорта А – пациенты, которые получали ингибитор CDK 4/6 + ИА в качестве предшествующей терапии; когорта В – пациенты, ранее получавшие ингибитор CDK 4/6 + фулвестрант; когорта С – пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на ИА и после них и которые получали ХТ или ГТ в качестве предшествующего лечения. Среди 121 пациента в когорте А (алпелисиб + фулвестрант) ЧОО составила 17,4%, стабилизация – 45,5%, прогрессирование – 11,6%. Первичная конечная точка – 6-месячная ВБП – была достигнута: 50,4% (95% ДИ: 41,2–59,6%) пациентов живы без признаков прогрессирования заболевания через 6 мес., а мВБП составила 7,3 мес. Сопоставление с результатами лечения пациентов с мутацией PIK3CA после ингибиторов CDK 4/6 из реальной клинической практики, полученных из базы данных Flatiron, показало, что мВБП у этих пациентов составляет всего 3,5 мес. [30]. Результаты исследования BYLieve свидетельствуют о необходимости проведения таргетной терапии алпелисибом + ГТ после ингибиторов CDK 4/6.

ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ И УПРАВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ ПРИ ПРИЕМЕ АЛПЕЛИСИБА

Ключевым моментом проведения терапии алпелисибом является управление токсичностью с целью сохранения качества жизни пациентов и предотвращения преждевременной отмены препарата. Наиболее частые побочные явления – сыпь, гипергликемия и диарея [26, 27, 30], о которых должны быть предупреждены все пациенты. Перед назначением препарата крайне важны тщательный отбор больных с оценкой исходного уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы у всех пациентов, индекса массы тела, далее мони-

торинг уровня глюкозы в зависимости от факторов риска, а при повышении уровня глюкозы – назначение метформина, являющегося патогенетическим препаратом для купирования гипергликемии, связанной с блокадой пути PI3K/AKT/mTOR, при необходимости – консультация эндокринолога [31]. Все пациенты с целью профилактики должны получать антигистаминные препараты для предупреждения сыпи [13]. В случае диареи им должен быть назначен лоперамид при более чем 1–2 эпизодов жидкого стула в день. При развитии НЯ высоких степеней тяжести необходимы остановка приема препарата до их разрешения, редукция дозы¹. Расширение опыта применения препарата, отбор больных приводят к уменьшению частоты прекращения приема из-за НЯ: так, в исследовании SOLAR-1 препарат был отменен у 25% пациентов, а в BYLieve, которое проходило позже, – у 20,5%, реже случались отмены из-за гипергликемии: в 6,3 и 1,6% случаев соответственно [26, 27, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, понимание роли пути PI3K/AKT/mTOR в онкогенезе привело к появлению нового таргетного препарата для довольно обширной популяции – пациентов с мутацией PIK3CA, на долю которых приходится около 40% всех пациентов с ЭР+ HER2– мПМЖ. Алпелисиб является первым ингибитором PI3K, одобренным для лечения ЭР+ HER2– мПМЖ у пациентов с мутацией PIK3CA, которые ранее получали ГТ². Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли алпелисиба у пациентов, ранее получавших ингибиторы CDK 4/6, а также для поиска оптимальной последовательности терапии у этой категории больных. Появление алпелисиба не только расширяет возможности нехимиотерапевтических вариантов лечения для прогностически неблагоприятной категории пациентов, но и является еще одной демонстрацией сдвига в лечении онкологических заболеваний в сторону персонализированной медицины и таргетной терапии. 

Поступила / Received 17.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.04.2021

Принята в печать / Accepted 18.04.2021

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй ЛП-006279 от 19 июня 2020 г. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t.
² Там же.

Список литературы / References

1. Setiawan V.W., Monroe K.R., Wilkens L.R., Kolonel L.N., Pike M.C., Henderson B.E. Breast Cancer Risk Factors Defined by Estrogen and Progesterone Receptor Status: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(10):1251–1259. doi: 10.1093/aje/kwp036.
2. Howlader N., Altekruse S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. doi: 10.1093/jnci/dju055.
3. Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634–1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. Tripathy D, Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy for Premenopausal Women with Hormone-Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer (MONALEESA-7): A Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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;31(12):1623–1649. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
14. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Sakhmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
15. Jones R.H., Casbard A., Carucci M., Cox C., Butler R., Alchami F. et al. Fulvestrant plus Capivasertib versus Placebo after Relapse or Progression on an Aromatase Inhibitor in Metastatic, Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer (FAKTION): A Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):345–357. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30817-4.
16. LoRusso P.M. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3803–3815. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0018.
17. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70. doi: 10.1038/nature11412.
18. Stemke-Hale K., Gonzalez-Angulo A.M., Lluch A., Neve R.M., Kuo W.L., Davies M. et al. An Integrative Genomic and Proteomic Analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT Mutations in Breast Cancer. *Cancer Res.* 2008;68(15): 6084–6091. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6854.
19. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., Scaltriti M., Ianza A., Bortul M. et al. The Prognostic Value of PI3K Mutational Status in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4287–4292. doi: 10.1002/jcb.26687.
20. Baselga J., Im S.A., Iwata H., Cortés J., De Laurentiis M., Jiang Z. et al. Buparlisib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant in Postmenopausal, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Advanced Breast Cancer (BELLE-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904–916. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5.
21. Di Leo A., Johnston S., Lee K.S., Ciruelos E., Lønning P.E., Janni W. et al. Buparlisib plus Fulvestrant in Postmenopausal Women with Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative, Advanced Breast Cancer Progressing on or after mTOR Inhibition (BELLE-3): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):87–100. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30688-5.
22. Vuylsteke P., Huizing M., Petrakova K., Roylance R., Laing R., Chan S. et al. Pictilisib PI3Kinase Inhibitor (A Phosphatidylinositol 3-Kinase [PI3K] Inhibitor) plus Paclitaxel for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Locally Recurrent, or Metastatic Breast Cancer: Interim Analysis of the Multicentre, Placebo-Controlled, Phase II Randomised PEGGY Study. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2059–2066. doi: 10.1093/annonc/mdw320.
23. Dent S., Cortés J., Im Y.H., Diéras V., Harbeck N., Krop I.E. et al. Phase III Randomized Study of Taselisib or Placebo with Fulvestrant in Estrogen Receptor-Positive, PIK3CA-Mutant, HER2-Negative, Advanced Breast Cancer: the SANDPIPER Trial. *Ann Oncol.* 2021;32(2):197–207. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.596.
24. Fritsch C., Huang A., Chatenay-Rivauday C., Schnell C., Reddy A., Liu M. et al. Characterization of the Novel and Specific PI3K α Inhibitor NVP-BYL719 and Development of the Patient Stratification Strategy for Clinical Trials. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(5):1117–1129. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0865.
25. Juric D., Rodon J., Taberero J., Janku F., Burris H.A., Schellens J.H.M. et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase α -Selective Inhibition with Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1291–1299. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7107.
26. André 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 May 16;380(20):1929–1940. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.596.
27. André F., Ciruelos E.M., Juric D., Loibl S., Campone M., Mayer I.A. et al. Alpelisib plus Fulvestrant for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–217. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.
28. 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.
29. Bardia A., Su F., Solovieff N., Im S., Sohn J., Lee K.S. et al. Abstract CT141: Genetic Landscape of Premenopausal HR+/HER2- Advanced Breast Cancer (ABC) Based on Comprehensive Circulating Tumor DNA Analysis and Association with Clinical Outcomes in the Phase III MONALEESA-7 Trial. *Cancer Res.* 2019;79(13 Suppl): CT141. doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT141.
30. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz-Borrego M., Neven P. et al. Alpelisib plus Fulvestrant in PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer after a CDK4/6 Inhibitor (BYLieve): One Cohort of a Phase 2, Multicentre, Open-Label, Non-Comparative Study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489–498. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6.
31. Мазурин Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., Волкова Е.И., Ганьшина И.П., Трошина Е.А. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2020;22(4):56–59. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200566. Mazurina N.V., Artamonova E.V., Beloyartseva M.F., Volkova E.I., Ganshina I.P., Troshina E.A. et al. Consensus on the Prevention and Correction of Hyperglycemia in Patients Receiving Therapy with Alpelisib. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology.* 2020;22(4):56–59. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200566.

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; eikovalenko@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; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

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

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

Клинический случай лечения пациента с острой надпочечниковой недостаточностью после комбинированной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб). Перспективы возвращения к иммунотерапии после тяжелых осложнений

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

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

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

М.Ф. Белоярцева, ORCID: 0000-0002-7897-3422, mfb1973@gmail.com

Г.С. Юнаев, ORCID: 0000-0002-9562-9113, garik_dr@mail.ru

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

Резюме

Ингибиторы контрольных точек, а также их комбинации все шире входят в повседневную практику онколога. Однако учитывая механизм действия, его использование может быть связано с побочными иммунными эффектами, которые могут осложнять клиническое течение и прогноз заболевания. По мере роста числа зарегистрированных показаний для назначения ингибиторов PD-1, PD-L1, CTLA-4 и их комбинаций, увеличивается частота сообщений о развитии редких осложнений, связанных с иммунотерапией, среди которых особо следует выделить группу аутоиммунных эндокринопатий. Такие осложнения, как гипопаратиреоз, гипо- и гипертиреоз встречаются достаточно часто, сравнительно легко поддаются коррекции и обычно не приводят к отмене терапии. Механизмы, лежащие в основе иммунного повреждения органов-мишеней, остаются малоизученными.

Первичная надпочечниковая недостаточность – редкое и потенциально жизнеугрожающее осложнение, которое за счет неспецифических симптомов может быть распознано слишком поздно. Развитие надпочечниковой недостаточности отмечено всего у 0,7% пациентов в рандомизированных клинических исследованиях. На сегодняшний день не существует единой тактики для выявления и лечения этого осложнения. Ведение таких пациентов возможно только мультидисциплинарной командой, имеющей в своем составе эндокринолога.

Мы представляем клинический случай развития надпочечниковой недостаточности на фоне комбинированной химиоиммунотерапии и результаты лечения пациента после лечения.

Ключевые слова: надпочечниковая недостаточность, эндокринопатии, чекпойнт-ингибиторы, иммуноопосредованные нежелательные явления, ниволумаб, комбинированная иммунотерапия

Для цитирования: Лактионов К.К., Саранцева К.А., Юдин Д.И., Белоярцева М.Ф., Юнаев Г.С. Клинический случай лечения пациента с острой надпочечниковой недостаточностью после комбинированной иммунотерапии (ниволумаб + ипилимумаб). Перспективы возвращения к иммунотерапии после тяжелых осложнений. *Медицинский совет.* 2021;(4S): 108–113. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-108-113.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of treatment of a patient with acute adrenal insufficiency after combined immunotherapy (nivolumab + ipilimumab). Prospects for a return to immunotherapy after severe complications of immunotherapy

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

Ksenia A. Sarantseva✉, ORCID: 0000-0002-7817-8429, sarantsevaka@gmail.com

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

Maria F. Beloyartseva, ORCID: 0000-0002-7897-3422, mfb1973@gmail.com

Grigory S. Yunaev, ORCID: 0000-0002-9562-9113, garik.dr@mail.ru

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

Abstract

Checkpoint inhibitors, as well as their combinations, are increasingly included in the daily practice of the oncologist. However, given the mechanism of action, its use may be associated with immune side effects that can complicate the clinical course and prognosis of patients. As the number of reported indications for the administration of PD-1, PD-L1, CTLA-4 inhibitors increases, the rate of reports of rare complications associated with immunotherapy increases. Among the complications, it is worth highlighting the group of autoimmune endocrinopathies. Such complications of immunotherapy as hypophysitis, hypo- and hyperthyroidism are quite common, are relatively easy to correct and usually do not lead to discontinuation of therapy. The mechanisms underlying immune damage to target organs remain poorly understood.

Primary adrenal insufficiency is a rare and potentially life-threatening complication that, due to non-specific symptoms, may be recognized too late. The development of adrenal insufficiency was noted in only 0.7% of patients in randomized clinical trials. To date, there is no single tactic for identifying and treating this complication. The management of such patients is possible only by a multidisciplinary team that includes an endocrinologist.

We present a clinical case of the development of adrenal insufficiency on the background of combined chemo-immunotherapy and the results of the patient's treatment after its resolution.

Keywords: adrenal insufficiency; Endocrinopathies; immune-checkpoint inhibitors; immune-related adverse events; nivolumab; combined immunotherapy

For citation: Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Yudin D.I., Beloyartseva M.F., Yunaev G.S. A clinical case of treatment of a patient with acute adrenal insufficiency after combined immunotherapy (nivolumab + ipilimumab). Prospects for a return to immunotherapy after severe complications of immunotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):108–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-108-113.

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

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек сопряжена с риском развития специфической иммуноопосредованной токсичности. Наиболее часто развивается дерматологическая токсичность, реже встречаются поражения желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, эндокринные нарушения. Обычно эти изменения характеризуются изменениями лабораторных показателей и минимальными клиническими проявлениями. В частности, при поражении эндокринной системы наиболее часто развиваются гипо- и гипертиреозы, которые хорошо поддаются медикаментозной коррекции и не требуют отмены иммунотерапии. В редких случаях могут развиваться тяжелые осложнения, требующие неотложной госпитализации и прекращения иммунотерапии. Одним из таких осложнений является острая надпочечниковая недостаточность, которая может вызвать дегидратацию, гипотензию и тяжелые электролитные нарушения (прежде всего гиперкалиемию, гипонатриемию). Надпочечниковая недостаточность встречается редко и отмечается у 0,7% пациентов, получавших лечение в рандомизированных клинических исследованиях [1].

На сегодняшний день в литературе описаны единичные случаи развития острой надпочечниковой недостаточности у пациентов, получавших иммунотерапию: 84-летний мужчина, получавший монотерапию ниволумабом по поводу диссеминированного рака легкого [2]; 55-летняя женщина, получавшая комбинированную терапию пембролизумабом, наб-паклитакселом, карбоплатином, адриамицином и циклофосфамидом по поводу протокового рака молочной железы [3]; 50-летняя женщина, получавшая комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом по поводу диссеминированной меланомы [4].

В ряде исследований отмечалось, что назначение комбинированных режимов иммунотерапии приводит к увеличению частоты серьезных эндокринологических нарушений, по сравнению с монорежимом. При этом основную роль в их развитии играет добавление ипилимумаба, а также его дозировка [5–8]. Для ипилимумаба среднее время развития эндокринопатий 2–4-й степени находится в диапазоне 7–20 нед. от начала применения [9]. При назначении монотерапии ниволумабом среднее время развития гипопитуитаризма составило 4,9 мес. (1,4–11 мес.); надпочечниковой недостаточности – 4,3 мес. (от 15 дней до 21 мес.); гипотиреоза или тиреоидита в исходе гипотиреоза – 2,9 мес. (от 1 дня до 16,6 мес.); гипертиреоза – 1,5 мес. (от 1 дня до 14,2 мес.) [10]. Подобные показатели были выявлены и при исследовании пембролизумаба [11].

Симптомы эндокринопатий обычно неспецифические, что затрудняет диагностику. В первую очередь следует исключить метастатическое поражение органов-мишеней. Эндокринопатии щитовидной железы обычно протекают бессимптомно и выявляются в виде изменения лабораторных показателей, хотя тиреоидит может проявляться в виде жалоб на боли в горле, тахикардию, сердцебиение и другие симптомы гипертиреоза. Тиреоидит обычно переходит в состояние гипотиреоза в течение нескольких недель. Начальные симптомы надпочечниковой недостаточности, связанные с первичным или вторичным нарушением функции гипофиза, могут вызывать серьезные сложности в постановке правильного диагноза. Наиболее распространенные признаки и симптомы включают тошноту, рвоту, слабость, усталость, легкие когнитивные дисфункции, гипотонию, лихорадку и головную боль. Диагноз обычно ставится на основании характерных изменений в лабораторных показателях и/или рентгенографических изменений, например увеличения гипофиза.

Значимое отличие эндокринопатий от других аутоиммунных осложнений заключается в том, что своевременно начатая коррекция осложнений позволяет избежать применения иммуносупрессии, а значит, позволяет пациентам не прерывать противоопухолевое лечение и продолжить иммунотерапию, несмотря на выпадение функций эндокринных желез (коры надпочечников, щитовидной железы и т. д.). Выявление данной группы осложнений на ранних этапах и своевременный выбор правильной тактики позволяют пациентам длительно получать иммунотерапию в отсутствие нарушений метаболических процессов. Однако решение о назначении заместительной гормональной терапии должно приниматься совместно с эндокринологом, а в случае развития тяжелых нарушений 3–4-й степени дальнейшее ведение больного возможно только коллегиально.

Механизмы развития эндокринопатий на фоне терапии анти-PD1/PD-L1-препаратами в настоящее время мало изучены и требуют проведения дополнительных исследований. Также не определены факторы риска и потенциальные предикторы развития тяжелых эндокринных нарушений, что создает дополнительные сложности на всех этапах диагностики и прогнозирования течения таких осложнений.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Все вышеизложенное хорошо демонстрирует следующий клинический случай. Пациентка И., 1957 года рождения, впервые обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина в 2017 г. Из анамнеза известно, что в 2015 г. у нее была верифицирована базалиома кожи грудной стенки слева, которая самостоятельно регрессировала. Другой значимой сопутствующей патологии у пациентки не выявлено.

При прохождении ежегодного профосмотра в октябре 2017 г. выявлена опухоль нижней доли правого легкого размерами 2,9 x 2,8 см. После дообследования выставлен диагноз «периферический рак нижней доли правого легкого с метастатическим поражением средней доли правого легкого, плевры справа T4NxM1a, IV стадия» (по 7-й редакции международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM). 26 марта 2018 г. выполнена трансторакальная пункционная биопсия опухоли правого легкого: полученный материал соответствует аденокарциноме. В связи с недостаточным количеством материала выполнить молекулярно-генетическое исследование в полном объеме не удалось. Мутаций гена EGFR не выявлено, уровень экспрессии PD-L1 неизвестен.

С 24 апреля по 11 декабря 2018 г. в рамках международного клинического исследования CA209-9LA было проведено 11 циклов комбинированной химиоиммунотерапии: пеметрексед 500 мг/м² + карбоплатин AUC 5 + ниволумаб 360 мг + ипилиумаб 1 мг/кг. На фоне проводимой терапии достигнуто уменьшение опухоли на 25% по критериям RECIST 1.1. В июне 2018 г. отмечено развитие гипотиреоза 1-й ст. После консультации эндокри-

нолога назначен L-тироксин 125 мг 1 р/сут. По данным КТ от 26 декабря 2018 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде роста контрольных очагов на 20%.

С 6 января 2019 г. был проведен 1 курс 2-й линии химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + бевацизумаб 15 мг/кг. С 15 января у пациентки отмечено появление зуда, кожной сыпи 3-й ст. на руках и туловище. Прием антигистаминных препаратов был не эффективен, что позволило расценить данное осложнение как отсроченное нежелательное явление ранее проведенной иммунотерапии. С 16 января начат прием преднизолона в дозе 30 мг (0,5 мг/кг) в сутки перорально. Нежелательное явление полностью разрешилось 30 января, однако было принято решение о смене режима лечения. В это же время пациентка самостоятельно прекратила прием L-тироксина.

С 15 февраля 2019 г. начато проведение 1 курса 3-й линии винорелбином 25 мг/кг в/в. 16 февраля появились жалобы на общую слабость, тошноту 2-й ст. Проводилась симптоматическая терапия с эффектом. Несмотря на положительную динамику, 17 февраля отмечен эпизод кратковременной потери сознания, завершившийся однократной рвотой, сохранялись жалобы на общую слабость. На следующий день во время утреннего осмотра пациентка предъявила жалобы на ощущение пустоты в грудной клетке слева, нарастающую астению, тошноту. Учитывая жалобы, в срочном порядке выполнено ЭКГ, выявлены косвенные признаки недостаточности коронарного кровообращения. После исследования при попытке встать с кушетки пациентка почувствовала головокружение, отмечен эпизод кратковременной потери сознания, завершившийся непроизвольным мочеиспусканием; гипотония 80/60 мм рт. ст. Для дальнейшего наблюдения и выработки тактики лечения пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При поступлении в ОРИТ выявлены тяжелые водно-электролитные нарушения: калий – 2,5 ммоль/л (норма 3,5–5,3 ммоль/л); натрий – 120 ммоль (норма 132–152 ммоль/л), хлор – 97 ммоль/л (99–114 ммоль/л). Повторно выполнено ЭКГ в динамике, диагноз «острый инфаркт миокарда» не подтвержден при повторных исследованиях. Начато замещение электролитных потерь, но в это же время отмечено резкое нарастание отрицательной динамики. Любые попытки вертикализации пациентки сопровождались повторными эпизодами гипотонии и потери сознания. При динамическом наблюдении отмечено дальнейшее снижение уровня электролитов, в частности натрия, до критических значений. При этом у пациентки не было отмечено тошноты/рвоты, диареи и других состояний, которые позволяли бы объяснить данные нарушения.

Высказано предположение о развитии острой надпочечниковой недостаточности как тяжелой отсроченной токсичности после проведенной иммунотерапии. С целью верификации диагноза пациентке был выполнен забор крови на определение гормонального статуса, проведен осмотр эндокринолога. По данным анализа крови от 20 февраля 2019 г. отмечен критически низкий уровень

кортизола – 42,1 нмоль/л (норма 170–330 нмоль/л); АКТГ – менее 0,2 пмоль/л, подъем уровня ТТГ до 52,25 мМЕ/л. Выставлен диагноз «вторичная (гипофизарная) надпочечниковая недостаточность», начаты проведение заместительной гормонотерапии препаратом Солу-Кортеф 50 мг в/м 2 р/сут и коррекция водно-электролитных нарушений.

Однако, несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки продолжало прогрессивно ухудшаться: нарастала общая слабость, уровень натрия по состоянию на 21 февраля 2019 г. составлял 107 ммоль/л. Решением консилиума с участием эндокринолога был возобновлен прием L-тироксина в дозе 0,05 мг, увеличена доза Солу-Кортефа до 100 мг/сут в/в. На фоне проводимой терапии отмечено состояние с выраженной положительной динамикой, и уже 25 февраля пациентка была переведена в химиотерапевтическое отделение №17, а электролитные нарушения купированы. С 28 февраля пациентка переведена на поддерживающий прием Солу-Кортефа в дозе 30 мг/сут перорально и выписана под динамическое наблюдение. С этого момента постоянно наблюдается в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии.

При дальнейшей рентгенологической оценке отмечено нарастание положительного эффекта в виде уменьшения размеров первичной опухоли. В ноябре 2019 г. отмечено прогрессирование заболевания, при этом процесс по-прежнему захватывал только грудную клетку. Учитывая анамнез заболевания и предшествующую токсичность, принято решение о начале 4-й линии химиотерапии по схеме эпозид 100 мг/м² + карбоплатин АУС 5. С 29 ноября 2019 г. по 15 февраля 2020 г. было проведено 3 курса по выбранной схеме. Однако проведение 3-го курса осложнилось развитием стойкой гематологической токсичности 3–4-й ст., что заставило нас отказаться от дальнейшего продолжения лечения.

При контрольном обследовании от 28 февраля 2020 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде роста узлов на плевре справа, появления очагов в левом легком, увеличения лимфоузлов. Учитывая данные литературы, которые свидетельствуют в пользу возможного возобновления иммунотерапии у пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями, было принято решение о реиндукции иммунотерапии при условии тщательного контроля гормонального статуса, уровня натрия и продолжении заместительной гормонотерапии. Также мы приняли решение отказаться от ипилимумаба в пользу монотерапии ниволумабом, что было продиктовано более благоприятным профилем токсичности монотерапии и длительным эффектом на 1-й линии лечения. С 25 марта по 26 октября 2020 г. было проведено 10 курсов реиндукции иммунотерапии ниволумабом 240 мг в/в капельно каждые 2 нед. в монорежиме. Пациентка перенесла лечение удовлетворительно, каких-либо отклонений в показателях крови не было отмечено.

При контрольном обследовании от 28 октября 2020 г. отмечено прогрессирование заболевания. Со 2 ноября 2020 г. по настоящее время получает доцетаксел 75 мг/м² в/в капельно по месту жительства. Лечение переносит удовлетворительно.

Таким образом, пациентка уже более 2 лет находится на лечении с хорошим эффектом, несмотря на перенесенную тяжелую токсичность. На наш взгляд, данный клинический случай прекрасно иллюстрирует не только важность хорошего знания возможного спектра иммуноопосредованной токсичности и вероятных сроков ее реализации, но также еще раз подчеркивает значимость тщательного мониторинга состояния пациента на всех этапах лечения и необходимость работы мультидисциплинарной команды.

ОБСУЖДЕНИЕ

Потенциал совместного использования нескольких ингибиторов контрольных точек был впервые продемонстрирован при диссеминированной меланоме, где было показано, что комбинация ниволумаба и ипилимумаба значительно улучшает общую выживаемость при назначении в качестве первой линии лечения [10]. Согласно данным, полученным в ходе открытого рандомизированного многоцентрового исследования CA209-9LA, в котором оценивалась эффективность комбинации химиотерапии + ниволумаба + ипилимумаба в качестве 1-й линии лечения пациентов с диссеминированным немелкоклеточным раком легкого, медиана общей выживаемости составила 15,6 мес. в группе с комбинированным режимом против 10,9 мес. в группе химиотерапии. Частота объективного ответа также оказалась выше: 38,2 против 24,9% в контрольной группе. Нежелательные явления 3–4-й ст. чаще отмечались в группе комбинированного режима (47 против 38%) и в основном являлись осложнениями химиотерапии: нейтропения – в 24 (7%) случаев в экспериментальной группе против 32 (9%) в контрольной группе, анемия – 21 (6%) против 50 (14%), диарея – 14 (4%) против 2 (1%), повышение уровня липазы – 22 (6%) против 3 (1%) и астения – 3 (1%) против 8 (2%) [12]. Между тем иммунотерапия в монорежиме либо в комбинации с химиотерапией в настоящее время является стандартом лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого практически на всех этапах лечения, не ограничиваясь лишь поздними стадиями заболевания [11]. Не будет преувеличением сказать, что в будущем иммунотерапия станет неотъемлемой частью лечения большинства видов рака.

Эндокринопатии являются одним из наиболее часто описываемых осложнений иммунотерапии [1, 13]. Основными отличиями от других иммуноопосредованных нежелательных явлений является то, что, с одной стороны, они хорошо поддаются коррекции, а с другой – часто необратимы и требуют пожизненного назначения заместительной гормонотерапии. Симптомы эндокринопатий многообразны и специфичны, что затрудняет постановку правильного диагноза, особенно онкологами. Последствия поздней диагностики и отсроченного начала лечения могут быть очень серьезными, вплоть до летального исхода. Таким образом, клиницисты должны быть внимательны к признакам и симптомам вероятных эндокринопатий, в то время как эндокринологи должны быть осведомлены о вероятных паттернах эндокринной дисфункции и обя-

зательно принимать во внимание, что пациент получал либо получает иммунотерапию [14].

Не менее важными, на наш взгляд, являются определение базовых функций щитовидной железы и оценка сопутствующей патологии еще до начала лечения. Это позволит в дальнейшем избежать многих проблем и не усугубить уже имеющиеся нарушения.

Принимая во внимание, что, согласно рекомендациям по коррекции иммуноопосредованных нежелательных явлений, в ряде случаев требуется назначение высоких доз кортикостероидов [15, 16], также необходимо учитывать побочные эффекты лечения высокими дозами глюкокортикоидов, включая гипергликемию, остеопороз и риск подавления функции надпочечников.

О первичной надпочечниковой недостаточности как об осложнении иммунотерапии сообщалось редко, и с 2011 г. в литературе было описано лишь несколько случаев. Однако чрезвычайно важно знать о ее возникновении, учитывая потенциально катастрофические последствия нераспознанного надпочечникового криза. В 2019 г. М.Н. Tan et al. опубликовали в *Clinical Diabetes and Endocrinology* обзор 451 случая эндокринопатий, описанных в литературе с 2011 по январь 2018 г. [13]. Авторы постарались проанализировать и выделить общие характеристики для каждого отдельного вида осложнений. Ими проанализировано 6 описанных случаев надпочечниковой недостаточности [17–21]. Средний возраст пациентов в этой когорте составлял 52 года (диапазон 43–56 лет), 60% – мужчины. Из 6 пациентов у 3 была метастатическая меланома, рак легкого – у 2 и у 1 – рак почки. Ингибиторы PD-1 применяли у 4 из 6 пациентов в качестве монотерапии. Ипилимумаб применяли у 2 пациентов, ниволумаб – у 3 и 1 получал пембролизумаб. Среднее время до появления симптомов составило 10 нед. после начала терапии ингибиторами точек иммунного контроля (диапазон 1,5–36 нед.). Высокие дозы стероидов использовали в каче-

стве начальной терапии в 4 случаях, а назначение кортикостероидов в физиологических дозировках – в 2. У всех пациентов отмечено разрешение надпочечниковой недостаточности с последующей отменой заместительной терапии стероидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знаний только одного специалиста уже становится недостаточно для полноценного ведения пациента. Несмотря на очевидное нарастание стимулированных эндокринопатий в результате расширения возможностей иммунотерапии, в настоящее время отсутствует систематизация как течения этих заболеваний, так и методов ранней диагностики и своевременной терапии.

В своем обзоре М.Н. Tan et al. отдельно подчеркивают, что в сравнении с обзором 2016 г., который включал всего 84 случая эндокринопатий, к 2019 г. отмечено пятикратное увеличение количества сообщений – до 451 случаев. Это свидетельствует о все возрастающей актуальности проблемы и расширяющемся спектре иммуноопосредованных осложнений. Стоит заметить, что в обзор попадали только опубликованные случаи эндокринопатий. Поэтому важно как можно шире освещать каждый такой случай для разработки единой тактики обследования и ведения пациентов.

Понимание различий в течении иммуноопосредованных эндокринологических нежелательных явлений и фоновых заболеваний может стать дополнительным фундаментальным знанием для лучшего осмысления спонтанных аутоиммунных поражений органов эндокринной системы. Это позволит при необходимости вернуться к иммунотерапии без возобновления токсичности.

Поступила / Received 05.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.03.2021

Принята в печать / Accepted 19.03.2021

Список литературы / References

- Barroso-Sousa R., Barry W.T., Garrido-Castro A.C., Hodi F.S., Min L., Krop I.E., Tolaney S.M. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173–182. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
- Neiril R., Lorton J., Zonszein J. Nivolumab-Induced Isolated Adrenal Insufficiency: A Case Report. *AACE Clin Case Rep.* 2017;3(3):e210–e212. doi: 10.4158/EP161491.CR.
- Oristrell G., Bañeras J., Ros J., Muñoz E. Cardiac Tamponade and Adrenal Insufficiency Due to Pembrolizumab: A Case Report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2(2):yty038. doi: 10.1093/ehjcr/yty038.
- Sakaguchi C., Yano S., Ashida K., Wada N., Ohe K., Nagata H. et al. A Case of Acute Exacerbation of Chronic Adrenal Insufficiency Due to Ipilimumab Treatment for Advanced Melanoma. *Am J Case Rep.* 2019;20:106–110. doi: 10.12659/AJCR.913021.
- Sznol M., Postow M.A., Davies M.J., Pavlick A.C., Plimack E.R., Shaheen M. et al. Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade and Expert Insights on Their Management. *Cancer Treat Rev.* 2017;58:70–76. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002.
- Win M.A., Thein K.Z., Qdaisat A., Yeung S.J. Acute Symptomatic Hypocalcemia from Immune Checkpoint Therapy-Induced Hypoparathyroidism. *Am J Emerg Med.* 2017;35(7):1039.e5–1039.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2017.02.048.
- Illouz F., Briet C., Cloix L., Le Corre Y., Baize N., Urban T. et al. Endocrine Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Essential Crosstalk between Endocrinologists and Oncologists. *Cancer Med.* 2017;6(8):1923–1929. doi: 10.1002/cam4.1145.
- Iglesias P. Cancer Immunotherapy-Induced Endocrinopathies: Clinical Behavior and Therapeutic Approach. *Eur J Intern Med.* 2018;47:6–13. doi: 10.1016/j.ejim.2017.08.019.
- Weber J.S., Dummer R., de Pril V., Lebbé C., Hodi F.S. Patterns of Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events of Special Interest with Ipilimumab: Detailed Safety Analysis from a Phase 3 Trial in Patients with Advanced Melanoma. *Cancer.* 2013;119(9):1675–1682. doi: 10.1002/cncr.27969.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23–34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030.
- Doroshov D.B., Sanmamed M.F., Hastings K., Politi K., Rimm D.L., Chen L. et al. Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2019;25(15):4592–4602. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1538.
- Paz-Ares L., Ciuleanu T.-E., Cobo M., Schenker M., Zurawski B., Menezes J. et al. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab Combined with Two Cycles of Chemotherapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer (CheckMate 9LA): An International, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198–211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
- Tan M.H., Iyengar R., Mizokami-Stout K., Yentz S., MacEachern M.P., Shen L.Y. et al. Spectrum of Immune Checkpoint Inhibitors-Induced Endocrinopathies in Cancer Patients: A Scoping Review of Case Reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:1. doi: 10.1186/s40842-018-0073-4.
- Nogueira E., Newsom-Davis T., Morganstein D.L. Immunotherapy-Induced Endocrinopathies: Assessment, Management and Monitoring. *Ther Adv*

- Endocrinol Metab.* 2019;10:2042018819896182. doi: 10.1177/2042018819896182.
15. Brahmer J.R., Lacchetti C., Schneider B.J., Atkins M.B., Brassil K.J., Caterino J.M. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714–1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
 16. Haanen J.B.A.G., Carbone F., Robert C., Kerr K.M., Peters S., Larkin J., Jordan K. Management of Toxicities from Immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv119–iv142. doi: 10.1093/annonc/mdx225.
 17. Yang J.C., Hughes M., Kammula U., Royal R., Sherry R., Topalian S.L. et al. Ipilimumab (Anti-CTLA4 Antibody) Causes Regression of Metastatic Renal Cell Cancer Associated with Enteritis and Hypophysitis. *J Immunother.* 2007;30:825–830. doi: 10.1097/cji.0b013e318156e47e.
 18. Min L., Ibrahim N. Ipilimumab-Induced Autoimmune Adrenalitis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):e15. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70031-7.
 19. Paepegaey A.C., Lheure C., Ratour C., Lethielleux G., Clerc J., Bertherat J. et al. Polyendocrinopathy Resulting from Pembrolizumab in a Patient with a Malignant Melanoma. *J Endocr Soc.* 2017;1:646–649. doi: 10.1210/js.2017-00170.
 20. Trainer H., Hulse P., Higham C.E., Trainer P., Lorigan P. Hyponatraemia Secondary to Nivolumab-Induced Primary Adrenal Failure. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;16–0108. doi: 10.1530/EDM16-0106.
 21. Akarca F.K., Can O., Yalcinli S., Altunci Y.A. Nivolumab, A New Immunomodulatory Drug, A New Adverse Effect; Adrenal Crisis. *Türk J Emerg Med.* 2017;17(4):157–159. doi: 10.1016/j.tjem.2017.05.007.

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lkoskos@mail.ru

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; sarantsevaka@gmail.com

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; yudinden@mail.ru

Белоярцева Мария Феликсовна, к.м.н. врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mfb1973@gmail.com

Юнаев Григорий Сергеевич, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 2, врач-анестезиолог-реаниматолог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; garik.dr@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; sarantsevaka@gmail.com

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; yudinden@mail.ru

Maria F. Beloyartseva, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mfb1973@gmail.com

Grigory S. Yunaev, Head of the Rehabilitation and Intensive Care Department No. 2, Anesthesiologist-Intensivist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; garik.dr@mail.ru

Синдром Линча как проявление наследственного рака яичников: клинический случай лечения пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников

Р.Р. Фаисханова¹✉, ORCID: 0000-0002-6958-0977, rancho111@mail.ru

Д.Д. Сакаева², ORCID: 0000-0003-4341-6017, d_sakaeva@mail.ru

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

² Башкирский государственный медицинский университет; 450054, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Говоря о наследственном раке яичников, как правило, мы подразумеваем BRCA-ассоциированный рак. Выявление наследственного рака яичников важно для профилактики онкологических заболеваний у кровных родственников – носителей мутаций, что дает возможность применения PARP-ингибиторов в качестве поддерживающей терапии при BRCA-ассоциированном раке яичников.

Благодаря широкому внедрению современных молекулярно-генетических технологий и расширению диагностической панели стали выявляться мутации в других генах, отличных от BRCA 1и 2, у лиц с подозрением на наследственный рак яичников. Синдром Линча является одним из распространенных и изученных наследственных онкологических синдромов. Интерес к нему в последние годы обусловлен появлением возможности применения ингибиторов контрольных точек – пембролизумаба и ниволумаба – для лечения колоректального рака, рака желудка и эндометрия.

На сегодняшний день определение мутации в генах MMR-системы при раке яичников пока не имеет практического применения. Пробанд – женщина, 69 лет, с IIIc стадией рака яичников на момент постановки диагноза. Семейный анамнез отягощен двумя случаями: раком легких у отца и раком поджелудочной железы у матери в возрасте после 60 лет.

Несмотря на запущенный онкологический процесс на момент постановки диагноза, начало комбинированного лечения 5 курсами неоадьювантной химиотерапии, неполный объем циторедукции, общая выживаемость пациентки за период наблюдения составила 92 мес. Клиническое течение заболевания характеризовалось как BRCA-ассоциированный рак яичников: длительная общая и безрецидивная выживаемость, длительный бесплатиновый интервал с несколькими рецидивами более 6 мес.; отягощенный семейный анамнез; ответ на терапию препаратами платины и гемцитабином. Однако при тестировании пациентки с платиночувствительным рецидивом методом ПЦР мутации в генах BRCA1 и 2 не было выявлено. Для поиска причинных мутаций было проведено генетическое тестирование с использованием NGS-технологий вторым этапом. Выявлена герминальная мутация в гене EPCAM, входящего в синдром Линча.

Ключевые слова: синдром Линча, наследственный рак яичников, микросателлитная нестабильность, EPCAM, MMR-система

Благодарности: грант РФФИ №18-29-09129 «Спектр и частота патогенных мутаций в генах, ассоциированных с наследственным раком яичников, у женщин разного этнического происхождения».

Для цитирования: Фаисханова Р.Р., Сакаева Д.Д. Синдром Линча как проявление наследственного рака яичников: клинический случай лечения пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников. *Медицинский совет.* 2021;(4S):114–119. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-114-119.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lynch syndrome as a manifestation of hereditary ovarian cancer: a case report of treatment of a patient with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer

Raniya R. Faiskhanova¹✉, ORCID: 0000-0002-6958-0977, rancho111@mail.ru

Dina D. Sakaeva², ORCID: 0000-0003-4341-6017, d_sakaeva@mail.ru

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

When we talk about hereditary ovarian cancer, we usually mean BRCA – associated cancer. Detection of hereditary ovarian cancer is important for the prevention of cancer in blood relatives of mutation carriers, and also makes it possible to use PARP inhibitors as maintenance therapy in BRCA – associated ovarian cancer.

Due to the widespread introduction of modern molecular genetic technologies and the expansion of the diagnostic panel, mutations in genes other than BRCA 1/2 have begun to be detected in individuals with suspected hereditary ovarian cancer.

Lynch's syndrome is one of the most common and studied hereditary cancer syndromes. Interest in this syndrome in recent years is due to the emergence of the possibility of using checkpoint inhibitors – pembrolizumab and nivolumab for the treatment of colorectal cancer, stomach and endometrial cancer.

To date, the definition of mutations in the genes of the MMR – system in ovarian cancer has not yet been applied in practice.

Proband is a 69-year-old female with stage IIIC ovarian cancer at the time of diagnosis. The family history is burdened by 2 cases: lung cancer in the father and pancreatic cancer in the mother after the age of 60 years.

Despite the advanced oncological process at the time of diagnosis, the start of combined treatment with 5 courses of neoadjuvant chemotherapy, incomplete cytoreduction, the patient's overall survival during the follow-up period was 92 months. The clinical course of the disease was characterized as BRCA-associated ovarian cancer: long overall and relapse-free survival, long free-of-charge interval with several relapses of more than 6 months; burdened family history; response to therapy with platinum and gemcitabine.

However, when testing a patient with platinum-sensitive relapse by PCR, no mutations in the BRCA genes 1 and 2 were detected. To search for causal mutations, genetic testing was carried out using NGS technologies at the second stage. A germline mutation in the EPCAM gene involved in Lynch syndrome has been identified.

Key words: Lynch syndrome (SL), hereditary ovarian cancer, microsatellite deficiency, EPCAM, MMR system

Acknowledgements: Russian Foundation for Basic Research grant No. 18-29-09129 Spectrum and Prevalence of Pathogenic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility Genes in Women of Different Ethnic Origin.

For citation: Faikhanova R.R., Sakaeva D.D. Lynch syndrome as a manifestation of hereditary ovarian cancer: a case report of treatment of a patient with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):114–119. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-114-119.

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

ВВЕДЕНИЕ

За последние несколько десятилетий удалось установить определенные молекулярно-генетические основы нескольких наследственных видов злокачественных новообразований яичников. Идентификация генов, ассоциированных с некоторыми видами рака, позволила не только более точно оценивать риск развития заболевания, но и проводить профилактические мероприятия. Большим научным открытием стали обнаружение генов BRCA1 и BRCA2, ассоциированных с раком молочной железы и раком яичников (РЯ), и определение молекулярной основы синдрома Линча.

Исторически BRCA-ассоциированный рак яичников был описан как отдельный подтип, который демонстрирует особый набор характеристик, часто называемый фенотипом BRCAness. К этой группе относятся опухоли, клиническое течение которых характеризуется сходным с BRCA-ассоциированным раком яичников.

В связи с развитием генетических исследований в онкологии появилась возможность реально отслеживать и выявлять ранние формы наследственных онкологических заболеваний и предраковых состояний, что позволит с большей эффективностью проводить своевременные профилактические и лечебные мероприятия по отношению к лицам, находящимся в группе риска развития.

Поскольку необходимость персонализированных подходов к терапии становится все более очевидной, понимание важности наследственной основы злокачественных новообразований, особенно таких как рак яичников, которые обычно имеют плохой прогноз, приобретает все большее значение. Кроме того, анализ течения рака яичников, ассоцииро-

ванного с унаследованными мутациями, предоставляет предпосылки для оценки течения спорадических форм заболевания с соматическими мутациями в тех же генах.

Для всестороннего изучения злокачественных новообразований яичников, включая семейные формы заболевания, на сегодняшний день созданы международные консорциумы, основной целью которых является изучение сложных патогенетических механизмов развития опухолей яичников с применением передовых технологий анализа генома. В рамках данных исследований выявлены новые генетические факторы риска и мишени для таргетного лечения пациентов с диагнозом «рак яичников».

Главные успехи, которых удалось добиться за последние годы в лечении онкологических заболеваний, были основаны на знаниях, полученных в результате молекулярно-генетического анализа. На сегодняшний день не вызывает сомнения, что пусковым механизмом образования и развития злокачественной опухоли являются генетические нарушения в геноме. Быстрое развитие методов молекулярно-биологического анализа опухолей привело к созданию новых терапевтических препаратов для лечения онкологических заболеваний. Однако в настоящее время назначение большинства противоопухолевых препаратов основывается на статистической вероятности получения положительного эффекта. Если эта вероятность достигает 80% при применении современных комбинаций цитостатиков на начальных этапах терапии относительно химиочувствительных опухолей, то при опухолях, резистентных к химиотерапии, регресс новообразования наблюдается у менее чем 1 из 5 пациентов. Для лечения многих онкологических заболеваний успешно применяются таргетные препараты.

Важнейшим технологическим прорывом в молекулярной медицине стало появление секвенирования нового поколения, основанного на одновременном параллельном секвенировании миллионов коротких фрагментов ДНК с последующей «сборкой» генома. Сравнение результатов анализа с референсной последовательностью позволяет выявить практически любые виды мутаций в масштабах всего генома или отдельных его частей.

Завершение проекта «Геном человека» способствовало развитию новых подходов к анализу генома человека. В частности, на сегодняшний день для исследования сотен генов – кандидатов различных многофакторных заболеваний широкое применение получило таргетное секвенирование. Подобный подход является весьма привлекательным для поиска новых генов-кандидатов и/или генетических маркеров, вовлеченных в развитие того или иного заболевания, включая наследственные формы рака яичников. Применение секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing) способствует более глубокому пониманию молекулярных закономерностей канцерогенеза яичников, а также представляет собой важную теоретическую базу для разработки новых подходов к профилактике и лечению.

После BRCA-ассоциированного рака яичников второй наиболее частой причиной наследственного РЯ является синдром Линча (СЛ), также известный как наследственный неполипозный колоректальный рак (hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)): на его долю приходится 10–15% всех случаев заболевания.

Впервые синдром Линча (СЛ) был описан в 1960 г. как синдром аутосомно-доминантного наследования колоректального рака у лиц молодого возраста со средним возрастом манифестации заболевания в 45 лет [1]. Также сообщалось, что у ближайших родственников пациентов с СЛ часто наблюдались злокачественные новообразования различной локализации, такие как рак эндометрия, яичников, желудка, тонкой кишки, гепатобилиарного тракта, поджелудочной железы, почечной лоханки, мочеточника, молочной железы, простаты и головного мозга (особенно глиобластомы) [2].

В течение некоторого времени СЛ был известен как один из наиболее распространенных наследственных раковых синдромов, и недавнее исследование показало, что частота данной патологии в популяции может достигать 1:279, что делает его наиболее распространенным синдромом наследственного рака [3]. По данным N. Rahner et al, у европейцев встречаемость герминальных мутаций составляет 1 : 500–1 : 1 000 [4]. СЛ ассоциирован с герминальными мутациями в генах, участвующих в репарации ошибочно спаренных оснований (мисмэтч-репарации, DNA mismatch repair (MMR)): EPCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule), MLH1 (mutL homolog 1), MSH2 (mutS homolog), MSH6 (mutS homolog 6), MLH3 (mutL homolog 3) и PMS2 (PMS1 homolog 2, mismatch repair system component).

Также описан другой, ненаследственный механизм формирования дефицита MMR (dMMR), в подавляющем большинстве случаев заключающийся в метилировании промотора MLH1 в самой опухолевой клетке – соматической мутации, не относящейся к наследственному синдрому, но имеющей широкое практическое применение.

Передача мутированного гена при СЛ происходит по аутосомно-доминантному типу с 50%-й вероятностью развития онкопроцесса. Развитие онкологического процесса при данном синдроме подчиняется дуалистической теории Кнудсона: для реализации онкологического процесса, кроме унаследованной герминальной мутации, необходимо повреждение гена в соматической клетке, и она должна перейти в гомозиготное состояние, т.е. должен произойти т.н. феномен потери гетерозиготности [5]. В редких случаях возможно наследование биаллельных мутаций в генах-мишенях: такое состояние называется «синдром конституциональной недостаточности системы репарации неспаренных оснований», что приводит к развитию рака в детском возрасте.

Функция системы репарации неспаренных оснований заключается в удалении одноцепочечных разрывов ДНК путем распознавания и исправления коротких вставок и делеций, а также несоответствия пар оснований. Нарушения в работе данного комплекса белков, которые наблюдаются в семьях с СЛ, приводят к накоплению повторяющихся нуклеотидных последовательностей, фенотипически выраженных как микросателлитная нестабильность. Микросателлиты – это короткие tandemные (1–6 пар оснований) повторяющиеся последовательности ДНК с высокой подверженностью ошибкам репликации. Микросателлиты часто также наблюдаются в некоторых онкогенах и генах – супрессорах опухолевого роста, таких как TGFβR2 (Transforming growth factor beta receptor 2), IGF1R (Insulin like growth factor 2 receptor), BAX (BCL2 associated X, apoptosis regulator), а также генах репарации двухцепочечных разрывов ДНК Mre11 (MRE11 homolog, double strand break repair nuclease) и RAD50 (Double strand break repair protein)). Нарушения в системе мисмэтч-репарации ведут к появлению мутаций во многих генах, участвующих в процессе канцерогенеза [6].

Риск развития злокачественного новообразования у лиц с синдромом Линча составляет от 4 до 60% (табл.) [7].

● **Таблица.** Риск развития злокачественного новообразования и возраст манифестации у лиц с синдромом Линча

● **Table.** Cancer risks and age of onset in Individuals with Lynch Syndrome

Злокачественное новообразование	Риск развития патологии в течение жизни, %	Средний возраст манифестации заболевания, лет
Колоректальный рак	52–82	44–61
Рак эндометрия	25–60	48–62
Рак желудка	6–13	56
Рак яичников	4–12	42,5; примерно у 30% женщин диагноз манифестируют в возрасте моложе 40 лет

Средний возраст возникновения рака яичников у носительниц мутаций генов комплекса MMR при полинеоплазии составляет 39,5 года (от 20 до 65 лет).

Тестирование на MSI на сегодняшний день является обязательным при назначении терапии ингибиторами

контрольных точек при колоректальном раке, раке эндометрия, желудка [8].

В 13–15% рака при СЛ нестабильность микросателлитов обусловлена нарушением функции генов репарации неспаренных оснований: MSH2, MLH1, PMS1 и PMS2. Чаще всего при СЛ выявляется герминальная мутация в гене MLH1 (50%), на втором месте MSH2 (37%), затем MSH6 (7%), PMS2 (3%) [9].

Кроме изменений в ряде генов нуклеотидной последовательности ДНК, кодирующей белковый комплекс MMR, для пациентов с СЛ характерны протяженные делеции гена EPCAM/TACSTD, затрагивающие его 3' конец, что ведет к подавлению сигнала об остановке транскрипции и, как следствие, транскрибированию РНК-полимеразой части промотора гена MSH2, поскольку ген EPCAM располагается рядом с 5' границей этого гена, т. е. непосредственно перед ним, и делеция в гене EPCAM приводит к метилированию или инактивации гена MSH2 [10].

Делеции, приводящие к блокированию сигнала о терминации транскрипции гена EPCAM, являются причиной СЛ у 1–2,8% семей. Другие патогенные варианты этого гена, которые не влияют на терминацию транскрипции, приводят к развитию аутосомно-рецессивной врожденной тафтинговой энтеропатии [11]. Считается, что делеции в гене EPCAM возникают из-за Alu-опосредованных событий рекомбинации [12]. Выключение сигнала о терминации транскрипции этого гена приводит к транскрипции гена MSH2, а также сайленсингу промотора данного гена путем метилирования. Благодаря этому механизму один из аллелей гена MSH2 в цис-конфигурации, сопряженный с делецией в гене EPCAM, становится инактивированным в тканях, в которых синтезируется белок EPCAM, тогда как другой аллель гена MSH2 не затрагивается. Эти делеции наследуются по аутосомно-доминантному типу, как и герминальные мутации в генах, белковые продукты которых вовлечены в комплекс MMR [13].

При СЛ и дефекте в системе мисмэтч-репарации в 75% случаев рака яичников обнаруживаются эндометриодные и светлоклеточные гистологические типы опухолей, и всего в 25% случаев злокачественные новообразования представлены серозной аденокарциномой [11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В настоящей публикации представлено описание клинического случая с платиночувствительным рецидивом рака яичников у пациентки 69 лет в составе наследственного синдрома Линча.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась от 2-й физиологически протекавшей беременности. Росла и развивалась в соответствии с возрастом.

Семейный анамнез был примечателен: у отца в возрасте 60 лет был диагностирован рак легких, у матери – рак поджелудочной железы в 77 лет.

Анамнез жизни: в возрасте 69 лет появились боли внизу живота спастического характера. Обратилась в поликлинику по месту жительства, где при вагинальном осмотре выявлена опухоль левых придатков матки размерами 7,0 × 8,0 см. При ультразвуковом исследовании

выявлено объемное увеличение левого яичника преимущественно за счет жидкостного образования.

Сывороточный уровень СА125 – 29 ед/мл. Обследован желудочно-кишечный тракт: проведены фиброгастроскопия и колоноскопия. Патологии не выявлено.

Направлена в Республиканский клинический онкологический диспансер Уфы (РКОД). В плановом порядке с целью стадирования опухолевого процесса проведена диагностическая лапароскопия, на которой выявлен канцероматоз брюшины с поражением 60%, геморрагический асцит. Опухолевый процесс верифицирован цитологически: аденокарцинома.

Далее пациентка получила 5 курсов полихимиотерапии по схеме CAP: Циклофосфан 750 мг/м² в/в, Доксорубин 60 мг/м² в/в, Карбоплатин (AUC 5) в/в с интервалом в 21 день. После завершения индукционных курсов полихимиотерапии пациентка взята на интервальную циторедукцию: произведены ампутация матки с придатками, резекция большого сальника.

Объем циторедукции: неполная циторедукция. Были выявлены очаги до 1,0 см по тазовой брюшине. Гистологически опухоль соответствовала сосочковой цистаденокарциноме с умеренной дифференциацией и полиморфизмом канцер-клеток, 3-й степенью лечебного патоморфоза по Лавниковой. После операции проведено 5 курсов химиотерапии паклитакселом в дозе 175/м² с интервалом в 21 день.

Проведенное комбинированное лечение позволило пациентке достичь безрецидивной выживаемости с IIIС рака яичников в течение 4,5 лет.

При контрольном исследовании по месту жительства по истечении 4,5 лет у пациентки выявлен рецидив опухоли в малом тазу размерами 34 × 37 × 38 мм по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Отмечался также рост уровня СА125 – 1 185 ед/мл. По данным позитронно-эмиссионной томографии выявлены также метаболически активные очаги по брюшине, в большом сальнике. Было проведено 4 курса противорецидивной химиотерапии препаратами в режиме Циклофосфан 750 мг/м² в/в, Карбоплатин (AUC5) с положительным эффектом в виде снижения уровня СА125 до 35 ед/мл и уменьшения размеров рецидивной опухоли малого таза на 50%.

Через 20 мес. после завершения противорецидивной химиотерапии отмечался рост онкомаркера до 489,6 ед/мл. На МРТ малого таза выявлен канцероматоз: на 3 см ниже пупка слева, по брюшине визуализировались очаги солидной структуры с четкими контурами размерами 27 × 24 × 25 мм.

Было проведено 6 курсов противорецидивной полихимиотерапии по схеме: Паклитаксел 175 мг/м², Карбоплатин (AUC 5) в/в с положительным эффектом.

Через 18 мес. наблюдались рост онкомаркера СА125 до 490,0 ед/мл и прогрессирование заболевания по данным МРТ: в малом тазу над культей шейки матки определялись узловые образования кистозно-солидной структуры с бургистыми контурами, частично сливающиеся между собой, общими размерами справа до 17 × 17 × 22 мм и слева до 15 × 37 × 46 мм.

На данный момент проведено 4 курса противорецидивной химиотерапии Цисплатином 50 мг/м² с Гемцитабином 1 000 мг/м² с положительным эффектом.

Таким образом, общая выживаемость пациентки за период наблюдения составляет 92 мес., безрецидивная выживаемость 54 мес. Период до развития 1-го рецидива составил 54 мес., 2-го – 20 мес., 3-го – 18 мес.

Несмотря на неполный объем интервальной циторедукции, выполненной после 5 курсов индукционной химиотерапии по схеме CAP, развитие платиночувствительного рецидива, наличие отягощенного семейного анамнеза, высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости, можно не проводя тестирование на носительство мутаций заключить, что у пациентки BRCA-ассоциированный рак яичников – т.н. фенотип BRCAness – и назначить PARP-ингибиторы.

Учитывая вышеописанную клиническую картину BRCA-ассоциированного рака яичников, пациентке проведено молекулярное тестирование при помощи аллель-специфической полимерной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на аппарате Rotor-GeneQ, позволяющем произвести анализ повторяющихся основных известных мутаций в генах-супрессорах BRCA1 и 2, наиболее часто встречающихся в РФ. Материалом исследования послужил образец периферической крови. Была использована диагностическая панель, позволяющая проводить детекцию таких мутаций, как 5382insC, 4153delA, 300T>C, 2080delA, 617delT в BRCA2. При анализе не было выявлено мутаций в генах BRCA1 и 2.

В России преобладают в основном пять повторяющихся мутаций: с.5266dupC, с.181T>G, с.68_69delAG, с.4034delA, с.1961delA, которые составляют до 90% всего спектра изменений в гене BRCA1, в связи с чем в используемые генетические тест-системы в первую очередь включены именно эти изменения. Однако в мировой литературе описано более 1 000 мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, и для многих популяций существуют свои ДНК-диагностические панели, что основано на эффекте основателя – варьировании мутаций в зависимости от принадлежности к определенным этническим и географическим группам.

На основании этого пациентке было проведено таргетное секвенирование образцов периферической крови на секвенаторе нового поколения (NGS) на аппарате IlluminaMiSeq вторым этапом, позволяющем выявить более чем 50 мутаций и полиморфных вариантов генов со средней и низкой пенетрантностью, ответственных за патогенез наследственного рака яичников (таких как ATM, RAD51, BRIP и т.д.).

В результате анализа выявлена герминальная мутация в гене EPCAM (EPCAM/с.С777G(р. F259L)/несинонимичная замена в 7 экзоне гена), характерная для синдрома Линча.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многими авторами отмечено, что критериями постановки генетического диагноза наследственного рака яичников

служат наличие в семье одной родственницы или более одной-двух линий родства, страдающих раком молочной железы, яичников, поджелудочной и предстательных желез, ранний возраст манифестации заболевания, двустороннее поражение парных органов, первичная множественность новообразований (полинеоплазии) у пробанда и/или у его родственников и специфические опухолевые синдромы. Однако в последние годы существенно расширились показания для тестирования пациентов на предмет наследственного рака яичников в связи с тем, что многие пациентки могут и не отмечать факта отягощенного семейного анамнеза. Это объясняется бессимптомной передачей мутации по мужской линии, а также феноменом неполной пенетрантности генов. Современный подход к диагностике наследственного рака яичников включает пациентов с платиночувствительными рецидивами, с серозной карциномой высокой степени злокачественности, особенно имевшие лечебный патоморфоз 3–4-й степени.

Наличие у пациентки отягощенного семейного анамнеза является показанием для проведения ДНК-диагностического исследования с целью выявления структурных и функциональных изменений генов, вовлеченных в генез наследственного рака яичников.

Описанный клинический случай демонстрирует клиническую картину наследственного рака яичников с фенотипом BRCAness. Однако только клиническая картина наследственного рака яичников (платиночувствительность, отягощенность семейного анамнеза, полинеоплазии) и отрицательный результат ПЦР-анализа не дают основания для назначения ингибиторов PARP без таргетного секвенирования с использованием NGS-технологий. Молекулярно-генетическое тестирование является основным методом исследования для диагностики наследственного рака яичников, а его результаты позволяют персонализировать лечение пациенток с диагнозом «рак яичников».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Клиническую картину, схожую с клинической картиной BRCA-ассоциированного рака яичников, не всегда можно отнести к фенотипу BRCAness.
2. Всем пациентам с подозрением на наследственный рак яичников с целью поиска мутаций должно проводиться молекулярно-генетическое исследование.
3. Изучение особенностей клинического течения и генетических детерминантов рака яичников, ассоциированного с СЛ, поможет практикующим врачам проводить профилактические осмотры по раннему выявлению семейных форм на стадии предрака еще до манифестации онкологического заболевания и своевременного лечения предраковых заболеваний, а также будет иметь большое значение для развития молекулярной диагностики и даст предпосылки для применения таргетной терапии пациенток с данным видом заболевания в будущем.



Поступила / Received 20.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 08.04.2021
Принята в печать / Accepted 14.04.2021

- Lynch H.T., Shaw M.W., Magnuson C.W., Larsen A.L., Krush A.J. Hereditary Factors in Cancer. Study of Two Large Midwestern Kindreds. *Arch Intern Med.* 1966;117(2):206–212. doi:10.1001/archinte.1966.03870080050009.
- Lynch H.T., Lynch J.F., Lynch P.M., Attard T. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: Molecular Genetics, Genetic Counseling, Diagnosis and Management. *Fam Cancer.* 2008;7(1):27–39. doi: 10.1007/s10689-007-9165-5.
- Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION SUMMARY, Number 793. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1366–1367. doi: 10.1097/AOG.0000000000003563.
- Rahner N., Steinke V., Schlegelberger B., Olschwang S., Eisinger F., Hutter P. Clinical Utility Gene Card for: LYNCH Syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). *Eur J Hum Genet.* 2010;18(9). doi: 10.1038/ejhg.2009.232.
- Bolton K.L., Ganda C., Berchuck A., Pharaoh P.D., Gayther S.A. Role of Common Genetic Variants in Ovarian Cancer Susceptibility and Outcome: Progress to Date from the Ovarian Cancer Association Consortium (OCAC). *J Intern Med.* 2012;271(4):366–78. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02509.x.
- Sankila R., Aaltonen L.A., Järvinen H.J., Mecklin J.P. Better Survival Rates in Patients with MLH1-Associated Hereditary Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 1996;110(3):682–687. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8608876.
- Varga D., Deniz M., Schwentner L., Wiesmüller L. Ovarian Cancer: in Search of Better Marker Systems Based on DNA Repair Defects. *Int J Mol Sci.* 2013;14(1):640–673. doi: 10.3390/ijms14010640.
- Singh S., Resnick K.E. Lynch Syndrome and Endometrial Cancer. *South Med J.* 2017;110(4):265–269. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000633.
- Tanakaya K. Current Clinical Topics of Lynch Syndrome. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(9):1013–1019. doi: 10.1007/s10147-018-1282-7.
- Keller L., Werner S., Pantel K. Biology and Clinical Relevance of EpCAM. *Cell Stress.* 2019;3(6):165–180. doi: 10.15698/cst2019.06.188.
- Kempers M.J., Kuiper R.P., Ockeloen C.W., Chappuis P.O., Hutter P., Rahner N. et al. Risk of Colorectal and Endometrial Cancers in EPCAM Deletion-Positive Lynch Syndrome: A Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2011;12(1):49–55. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70265-5.
- Pathak S.J., Mueller J.L., Okamoto K., Das B., Hertecant J., Greenhalgh L. et al. EPCAM Mutation Update: Variants Associated with Congenital Tufting Enteropathy and Lynch Syndrome. *Hum Mutat.* 2019;40(2):142–161. doi: 10.1002/humu.23688.
- Tuttlewska K., Lubinski J., Kurzawski G. Germline Deletions in the EPCAM Gene as a Cause of Lynch Syndrome – Literature Review. *Hered Cancer Clin Pract.* 2013;11(1):9. doi: 10.1186/1897-4287-11-9.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Фаисханова Р.Р.

Написание текста – Фаисханова Р.Р., Сакаева Д.Д.

Анализ материала – Сакаева Д.Д.

Contribution of authors:

Study concept and design – Raniya R. Faiskhanova

Text development – Raniya R. Faiskhanova

Material analysis – Dina D. Sakaeva

Информация об авторах:

Фаисханова Рания Разяповна, врач-онколог онкогинекологического отделения, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; rancho111@mail.ru

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450054, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; d_sakaeva@mail.ru

Information about the authors:

Raniya R. Faiskhanova, Oncologist, Gynecological Oncology Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; rancho111@mail.ru

Dina D. Sakaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Pharmacology with Clinical Pharmacology Module, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; d_sakaeva@mail.ru