

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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2021 | №9

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОНКОЛОГИЯ

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

ONCOLOGY



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
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»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 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 июня 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 путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	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. Свиштушкин 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 при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина</i>	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 при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина</i>	30.11.2021
№21	Поликлиника <i>Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2021



Founder and publisher:
 REMEDIUM GROUP LLC

Editor in Chief:

Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS,
 Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Editor in Chief: Aleksander Khitrov
 khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

Editorial team: Ksenia Kirillova,
 Irina Filippova, Yulia Cherednichenko,
 Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
 Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
 podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

15, Bldg. 2, Akademik Tupolev Nab.,
 Moscow, 105005, Russia
 e-mail: remedium@remedium.ru

TeL/fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

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

Certificate of Registration of Print Media No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007
 Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. Reproduction of materials is allowed under Creative Commons license (BY-NC-ND). The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house "Graphica" Ltd.: 5, Novolesnaya St., Moscow.

The Issue was sent to the printer on June 30, 2021.
 The circulation is 7,000 copies. Free market price.
 The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine. The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2021
№4	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2021
№5	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Mayev</i>	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2021
№7	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	30.04.2021
№8	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.05.2021
№9	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2021
№11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2021
№12	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2021
№14	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2021
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2021
№16	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2021
№17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	30.11.2021
№19	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2021
№20	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2021
№21	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</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*)

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

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

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

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*)

Колачек Саня (Sanja Kolaček, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный исследовательский медицинский 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 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*)

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

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

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

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный 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 Российской общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

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

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный 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*)

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

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

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

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 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 исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

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

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



Editor in Chief of the Journal:

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 of 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 named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

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

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (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 Vandendriessche, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

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

A.A. Vjalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

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

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

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

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

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

E.L. Nasonov, Acad. 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.), 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*)

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

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member of 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.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director 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. of 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*)

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*)

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 опухолей

Ингибитор PD-1 пролголимаб в лечении метастатической меланомы кожи: новые данные и опыт применения. 8

Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Ардзинба М.С., Реутова Е.В., Борисова О.И.
5-летние результаты применения ниволумаба у больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. 18

Лядова М.А., Лядов В.К.
Иммунотерапия пожилых пациентов 26

Таргетная терапия

Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Измайлов А.А., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Чащин А.В., Султанбаева Н.И.
Опыт лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы. BRCA-история одной семьи 34

Борисова Е.И., Гуторов С.Л.
Эрлотиниб: как увеличить длительность эффективного применения ингибиторов тирозинкиназ при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR. 42

Опухоли кожи

Зарецкий А.Р., Демидов Л.В., Самойленко И.В.
Биомаркеры при метастатической меланоме кожи: можем ли мы точнее выбирать тактику лечения наших пациентов? 48

Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Кабанов С.Н., Абрамова Н.А., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Льянова А.А., Рядинская Л.А., Мягкова В.С., Алиева Ф.В., Калабанова Е.А., Светицкая Я.В., Саманева Н.Ю., Тишина А.В.
Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения). 64

Онкогинекология

Румянцев А.А., Анохин А.Ю.
Роль иммунотерапии в лечении метастатических и рецидивирующих новообразований женской репродуктивной системы 76

Онкоурология

Волкова М.И., Калинин С.А.
Осталось ли место сунитинибу в современных рекомендациях по системному лечению распространенного почечно-клеточного рака? 89

Обзоры

Бесова Н.С.
Ниволумаб как представитель ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в поздних линиях лечения при диссеминированном раке желудка 96

Орлова Р.В., Каледина Е.А., Малкова А.М., Жукова Н.В., Наймушина П.А., Беляк Н.П., Жукова А.Е., Сарматова А.С., Карасева Н.А., Егорова И.В., Тесленко К.Н., Тарасов А.В.
Ограничения и возможности лекарственного лечения в условиях пандемии COVID-19. 108

Араблинский Н.А., Остроумова О.Д., Филиппова А.В.
Противоопухолевые средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного панкреатита 114

Оригинальные исследования

Москвичева Л.И., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Каприн А.Д.
Комбинированное лечение больных пожилого и старческого возраста с локализованным раком поджелудочной железы. 122

Клиническое наблюдение

Бесова Н.С., Титова Т.А., Калинин А.Е., Шаленков В.А., Стилиди И.С.
Клиническое наблюдение достижения частичного эффекта на второй линии лекарственной терапии рамуцирумабом с FOLFIRI у 74-летнего пациента HER2-негативной аденокарциномой желудка. 130

Стукань А.И., Горянинова А.Ю., Шаров С.В., Андреев Д.В., Лымарь Е.В.
Механизмы метастазирования и развития резистентности к терапии при раке молочной железы. Клинический случай эффективности иксабепилона при формировании множественной лекарственной устойчивости гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы. 138

Фролова М.А., Глазкова Е.В., Стенина М.Б.
Клинический случай применения перорального винорелбина в метрономном режиме при метастатическом гормонозависимом Her2-негативном раке молочной железы 148

Мандрина М.О., Бредер В.В., Иванов М.В., Лебедева А.А., Горбачевич В.В., Лактионов К.К., Кононец П.В.
Аденокарцинома легкого с активирующей мутацией в 14 экзоне MET: клиническое наблюдение. 154

Content

Immunotherapy in oncology

PD-1 inhibitor prolgolimab in metastatic skin melanoma: recent data and experience of use8

Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Ardzinba M.S., Reutova E.V., Borisova O.I.

Five-year results of nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.18

Lyadova M.A., Lyadov V.K.

Immunotherapy in elderly patients.26

Target therapy of tumors

Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Nasretdinov A.F., Izmailov A.A., Musin Sh.I., Menshikova I.A., Chashchin A.V., Sultanbaeva N.I.

Experience in treating BRCA-associated breast cancer. The BRCA-history of a family34

Borisova E.I., Gutorov S.L.

Erlotinib: How to increase the duration of effective use of tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer with EGFR mutation.42

Skin tumors

Zaretsky A.R., Demidov L.V., Samoylenko I.V.

Biomarkers in metastatic melanoma of the skin: can we more accurately choose the tactics of treating our patients?48

Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Popova I.L., Kabanov S.N., Abramova N.A., Teplyakova M.A., Tikhonovskaya N.M., Novoselova K.A., Lyanova A.A., Ryadinskaya L.A., Myagkova V.S., Alieva F.V., Kalabanova E.A., Svetitskaya Ya.V., Samaneva N.Yu., Tishina A.V.

Some aspects of nivolumab administration in treatment for metastatic melanoma (clinical cases).64

Oncogynecology

Rumyantsev A.A., Anokhin A.Yu.

The role of immunotherapy in the management of metastatic/recurrent female reproductive system neoplasms76

Oncourology

Volkova M.I., Kalinin S.A.

Does sunitinib still have a place in the current recommendations for the systemic treatment of advanced renal cell carcinoma?89

Reviews

Besova N.S.

Nivolumab as a representative of immune checkpoint inhibitors in late-line treatment for disseminated gastric cancer96

Orlova R.V., Kaledina E.A., Malkova A.M., Zhukova N.V., Naymushina P.A., Beliak N.P., Jukova A.E., Sarmatova A.S., Karaseva N.A., Egorova I.V., Teslenko K.N., Tarasov A.V.

Limitations and opportunities of cancer treatment in the COVID-19 pandemic. 108

Arablinskiy N.A., Ostroumova O.D., Filippova A.V.

Antineoplastic agents associated with the development of drug-induced pancreatitis 114

Original research

Moskvicheva L.I., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L., Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Kaprin A.D.

Combined treatment of patients with localized pancreatic cancer of elderly and senile age 122

Clinical observation

Besova N.S., Titova T.A., Kalinin A.E., Shalenzov V.A., Stilidi I.S.

Case report of partial response on second line with Ramucirumab and FOLFIRI in treatment of 74 year old male with metastatic HER2-negative gastric adenocarcinoma 130

Stukan A.I., Goryainova A.Y., Sharov S.V., Andreev D.V., Lyamar E.V.

Mechanisms of metastasis and development of resistance to therapy in breast cancer. A clinical case of the effectiveness of ixabepilone in hormone-receptor-positive breast cancer with multidrug resistance. 138

Frolova M.A., Glazkova E.V., Stenina M.B.

Clinical case of the use of oral metronomic vinorelbine in patient with metastatic Her2 negative breast cancer 148

Mandrina M.O., Breder V.V., Ivanov M.V., Lebedeva A.A., Gorbatshevich V.V., Laktionov K.K., Kononets P.V.

Experience of treatment of a patient with non-small cell lung cancer with met exon 14 skipping 154

Ингибитор PD-1 пролголимаб в лечении метастатической меланомы кожи: новые данные и опыт применения

PD-1 inhibitor prolgolimab in metastatic skin melanoma: recent data and experience of use

Ежегодно в мире и в России растет заболеваемость меланомой кожи, в т. ч. доля метастатической меланомы. До недавнего времени для ее лечения использовались режимы химиотерапии. Появление в клинической практике иммунологических препаратов – анти-PD-1 и анти-CTLA-4 стало прорывом, поскольку они увеличили и время до прогрессирования, и общую выживаемость пациентов с метастатической меланомой. 11 ноября 2020 г. на XXIV Российском онкологическом конгрессе ведущие специалисты по меланоме собрались на сателлитном симпозиуме компании BIOCAD «Российская действительность. Как и чем лечить метастатическую меланому в реальной клинической практике?». Эксперты обсудили клинические рекомендации, выбор терапии у пациентов с наличием BRAF-мутаций, представили данные клинического исследования MIRACULUM моноклонально-го антитела пролголимаб и анонсировали наблюдательную программу FORA по оценке безопасности данного препарата.



Николай Владимирович Жуков, д.м.н., руководитель отдела междисциплинарной онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Николай Владимирович Жуков, д.м.н., руководитель отдела междисциплинарной онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, выступил в качестве модератора дискуссии. Открывая симпозиум, он отметил, что история лечения метастатической меланомы современными препаратами насчитывает менее 10 лет: «Препараты таргетной терапии и иммунотерапии для лечения меланомы появились в 2011 г. В России же первый иммунный препарат стал применяться только в 2015 г. Таким образом, практика эффективного лечения меланомы охватывает очень короткий период времени. К настоящему моменту еще не выработаны четкие стандарты лечения, не устранен ряд противоречий в международных рекомендациях, что не всегда позволяет сразу подобрать оптимальный вариант терапии». Если же рассматривать отечественную ситуацию, то она, по словам Николая Владимировича, по-прежнему отличается от таковой за рубежом. «С одной стороны, у нас существуют ограничения в плане доступности препаратов, с другой – в арсенале российских онкологов есть как минимум еще один препарат, которым не располагают наши зарубежные коллеги. Подобные же симпозиумы как раз и предназначены для того, чтобы понять, что делать с информацией, которая поступает из разных источников, и очень важно, что в этой дискуссии мы

можем оперировать данными из реальной клинической практики», – отметил спикер.

Далее Николай Владимирович предоставил слово председателю симпозиума **Льву Владимировичу Демидову**, д.м.н., профессору, председателю правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома ПРО», руководителю отделения биотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ. Его выступление было посвящено оценке подходов к 1-й линии терапии метастатической меланомы в реальной клинической практике. Докладчик представил результаты опроса на сайте Rosoncoweб, проведенного компанией BIOCAD, которые позволяют понять, чем руководствуются специалисты при выборе того или иного варианта терапии. В опросе приняли участие 23 специалиста в области лечения меланомы, в т. ч. метастатической, – онкологи, химиотерапевты и хирурги-онкологи.

Лев Владимирович представил выдержку из российских клинических рекомендаций 2020 г.: «У пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене BRAF в 1-й линии терапии рекомендуется использовать либо комбинацию ингибиторов протеинкиназы BRAF и MEK, либо комбинированное лечение МКА-блокаторами PD-1 и МКА, блокирующими тормозные сигналы каскада CTLA-4, либо монотерапию МКА-блокаторами PD-1. Лечение проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных некупируемых токсических явлений. Уровень убедительности и достоверности доказательств для



Лев Владимирович Демидов, д.м.н., профессор, председатель правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома ПРО», руководитель отделения биотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ

этих методов наивысший. У пациентов с большой опухолевой массой и высокой скоростью прогрессирования заболевания следует отдать предпочтение комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов». Как показали результаты опроса, среди практикующих специалистов нет единого мнения о том, какой объем опухолевой массы (суммарный диаметр всех очагов) считается «большим». Так, 43% респондентов выбрали суммарный диаметр более 8 см, такое же число опрошенных указали более высокое значение – более 10 см. Меньшее количество респондентов выбрали еще больший диаметр (более 11 см). 62% специалистов считают, что четверть всех первично диагностированных пациентов имеют большой объем опухолевой массы.

Опрос показал, что понимание того, что является быстрым прогрессированием (критерий – нарастание симптомов, т. е. ухудшение показателей ECOG на 1 балл за определенный срок), довольно гетерогенно: 35% респондентов придерживаются мнения, что это 4 нед., 17% – 3 нед., 13% – 2 нед. и 4% – 1 нед. В целом же почти 70% респондентов считают, что быстрое прогрессирование – это ухудшение статуса в пределах 1 мес. 83% практикующих врачей полагают, что среди всех первично диагностированных больных с метастатической меланомой у 25% происходит быстрое прогрессирование.

Данные опроса также показывают, что 92% онкологов назначают тестирование на мутацию в гене BRAF всем пациентам. Интересными показались ответы респондентов на вопрос: «По каким критериям вы выбираете терапию ингибиторами BRAF либо комбинацию ингибиторов BRAF/MEK при наличии мутации?» Для 40% специалистов критерием выбора служит наличие BRAF-мутации, а для 52% – если вместе с мутацией есть какие-то дополнительные факторы, такие как большая опухолевая масса, быстрое прогрессирование.

Затем эксперт снова обратил внимание слушателей на выдержку из рекомендаций, где говорится, что у пациентов с ММ, не имеющих симптомов заболевания, предпочтительным вариантом лечения следует считать комбинированную терапию блокаторами PD1 или CTL4. Тогда возникает вопрос: какого больного можно расценивать как не имеющего симптомов заболевания? В опросе 30% врачей ответили, что это пациент со статусом по шкале ECOG 0, 35% – со статусом ECOG 0–1, 35% – что это пациент, который не жалуется на специфические клинические проявления, связанные с поражением внутренних органов (по сути, тот же ECOG 0–1). На вопрос «сколько пациентов с метастатической меланомой не имеют симптомов заболевания?» 66% респондентов ответили, что это половина пациентов.

Завершая выступление, Лев Владимирович отметил, что опрос помог определить ряд задач, над решением которых еще предстоит работать. Так, значительная часть специалистов назначает анти-BRAF-терапию всем больным с мутацией BRAF V600E, игнорируя действующие клинические рекомендации, в которых сказано, что таргетная терапия должна ограничиваться популяцией пациентов, имеющих дополнительные неблагоприятные признаки. Другой проблемой является отсутствие четкого понимания, что такое большая опухолевая масса, быстрое

прогрессирование, отсутствие симптомов, а также единой трактовки известных критериев, таких как исходный размер опухолевой массы и статус ECOG. Все это необходимо учитывать, когда речь идет о предпочтительном выборе того или иного варианта лечения.



Игорь Вячеславович Самойленко,

к.м.н., старший научный сотрудник
хирургического отделения №10 (биотерапии опухолей) НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина

Далее слово было предоставлено старшему научному сотруднику хирургического отделения №10 (биотерапии опухолей) НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н. **Игорю Вячеславовичу Самойленко**, доклад которого был посвящен анализу клинических рекомендаций в отношении выбора терапии первой линии у BRAF+-пациентов. Свое выступление Игорь Вячеславович начал с обсуждения вопроса, почему у большинства пациентов выгоднее начинать лечение с иммунотерапии независимо от их генетического статуса? Эксперт отметил, что в случае BRAF дикого типа существует ограниченное число лечебных опций – это либо монотерапия анти-PD-1, либо комбинация анти-PD-1 с анти-CTLA-4, иногда применяются препараты не из первой линии, например иматиниб. При этом у многих врачей существует некий стереотип: если есть мутация BRAF – нужно начинать лечение с BRAF/MEK-ингибиторов. По аналогии с другими локализациями (опухолями легкого или молочной железы): если есть определенная мишень – с нее и надо начинать. Однако в случае меланомы это работает несколько иначе. В качестве иллюстрации Игорь Вячеславович привел клинические рекомендации NCCN (Version 4.2020) по лечению меланомы кожи, согласно которым наличие BRAF-мутации – еще не повод начинать лечение с таргетной терапии: «Положительный статус BRAF V600 является значимым основанием для назначения BRAF-/MEK-ингибиторов у пациентов с признаками быстрого прогрессирования, выраженной симптоматикой, но есть и другие возможности. И даже появление тройной комбинации (верамуфениб/кобиметиниб + атезолизумаб) не означает, что всем обязательно нужно с этого начинать лечение, также данная комбинация обладает выраженной токсичностью».

Помимо наличия мутации, существует еще ряд факторов, которые необходимо учесть при выборе тактики, такие как распространенность болезни, скорость прогрессирования, уровень ЛДГ. В подтверждение того, что эффективность иммунотерапии у BRAF-позитивных пациентов может быть выше, чем эффективность таргетной терапии, Игорь Вячеславович привел данные нескольких исследований (рис. 1).

Несмотря на то что они были проведены в разное время и на разных популяциях пациентов, цифры отчетливо демонстрируют, что показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования на фоне иммунотерапии значительно выше, чем на фоне таргетной терапии (38% против

14–19%). То же самое касается данных по общей выживаемости – они не свидетельствуют в пользу таргетной терапии, если речь идет о популяции в целом. В долгосрочной перспективе (более 1 года) выигрывает иммунотерапия, если лечение начинается с нее. Комбинированная иммунотерапия «ниволумаб + ипилимуаб» демонстрирует статистически значимое преимущество по общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в сравнении с комбинацией ингибиторов BRAF/MEK.

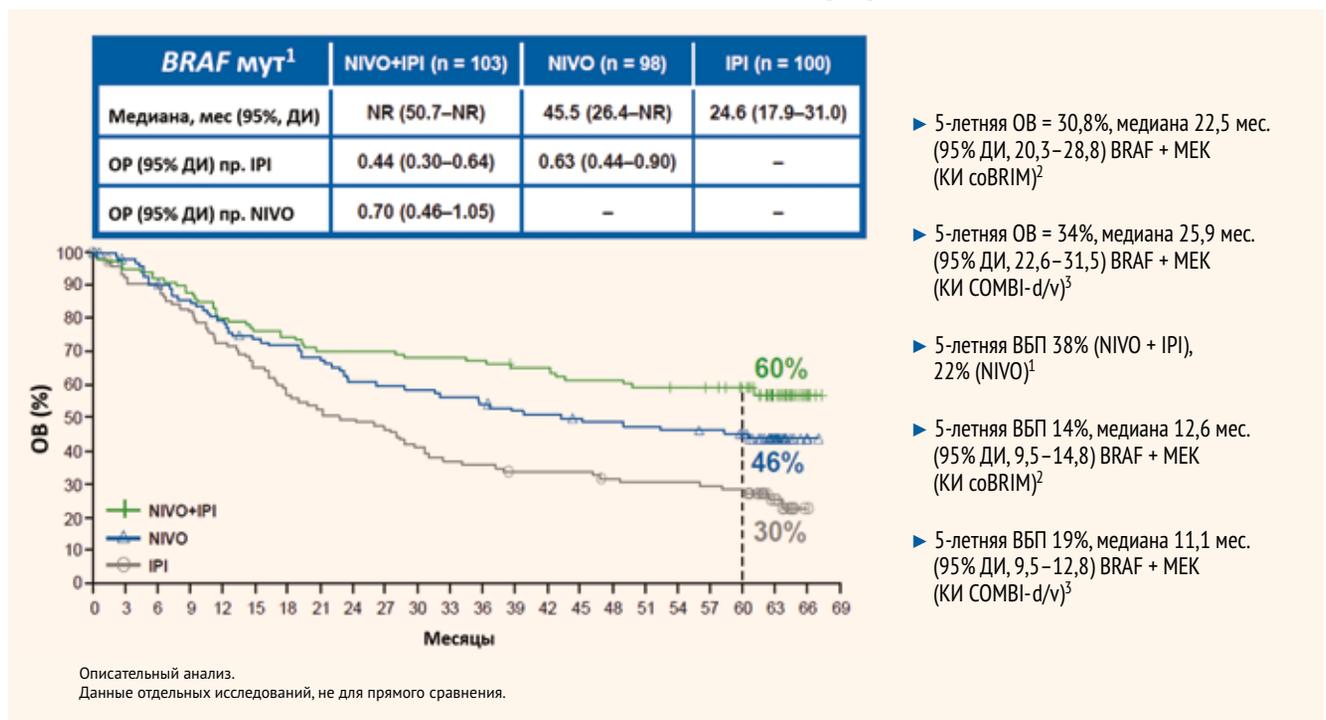
«Исследование Keynote 001 (пембролизумаб) подтвердило, что иммунотерапия дает длительные ответы на лечение вне зависимости от BRAF-статуса, – заявил

эксперт. – После прекращения иммунотерапии у больных с полным ответом сохраняется длительная ремиссия и низкая частота рецидивов: двухлетняя выживаемость без признаков развития заболевания была зарегистрирована у 90,9% пациентов. Обратная ситуация наблюдается в случае с таргетной терапией – медиана длительности ответа на BRAF-/MEK-ингибиторы у пациентов даже с полным ответом составляет 18,1 мес.»

Анализ, проведенный группой экспертов (А.Е. Tarhini et al.) в 2019 г., показал, что наилучший результат можно получить при назначении комбинированной иммунотерапии в 1-й линии (рис. 2). Прибавка в общей выжива-

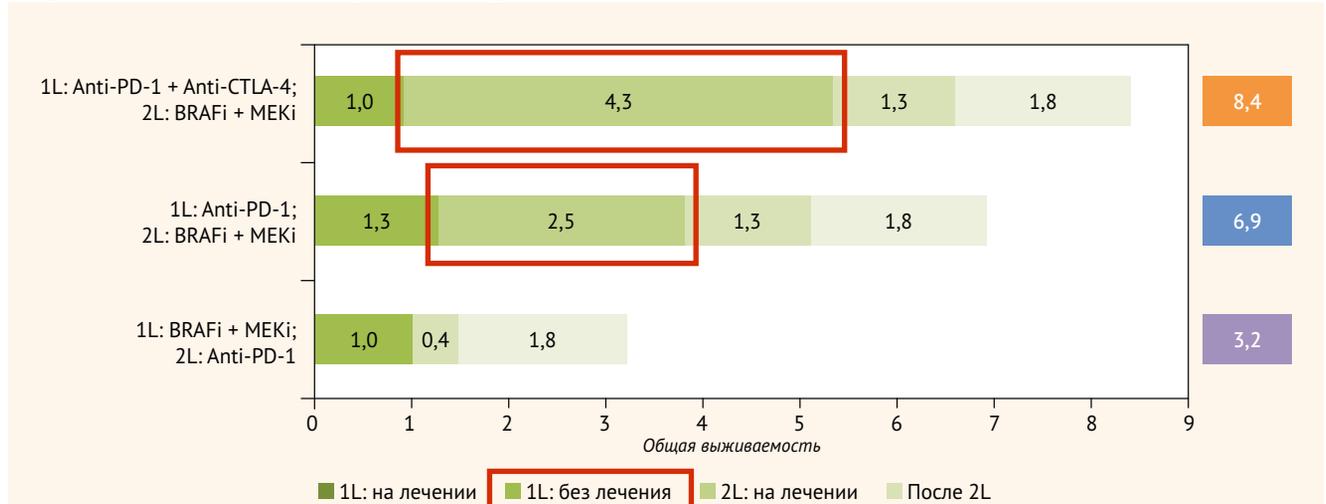
● **Рисунок 1.** Преимущество иммунотерапии в эффективности у BRAF-мутированных пациентов [1–3]

● **Figure 1.** The efficacy advantage of immunotherapy in BRAF-mutated patients [1-3]



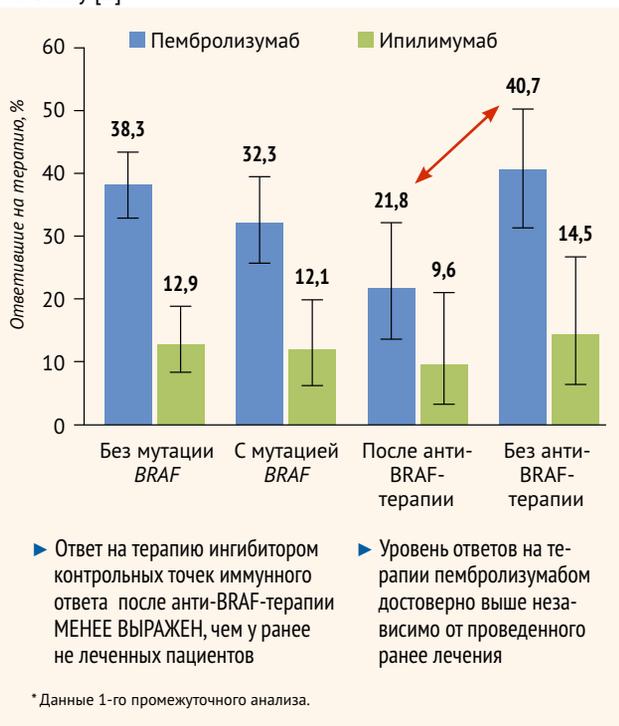
● **Рисунок 2.** Годы жизни на последовательной терапии [4]

● **Figure 2.** Years survival with sequential therapy [4]



Прибавка в ОВ достигается главным образом за счет интервала без лечения, который следует за ИО терапией.

- **Рисунок 3.** Данные 1-го промежуточного анализа исследования Keynote 006 [5]
- **Figure 3.** Findings of the 1st interim analysis from Keynote 006 study [5]



емости достигается главным образом за счет интервала без лечения, который следует за иммунотерапией. У части пациентов наступает прогрессирование, после которого можно вернуться к иммунотерапии или таргетной терапии. Но если лечение начинается с таргетной терапии, резистентность наступает в среднем через год.

Докладчик подчеркнул, что общая выживаемость зависит от ряда факторов, в т. ч. от опухолевой массы. У пациентов с небольшой распространенностью опухоли одинаково хорошо работает как иммуно-, так и таргетная терапия, поэтому этот критерий можно считать весьма условным. Высокий ЛДГ является маркером плохого прогноза. Результаты исследования CheckMate 067 комбинированной таргетной и иммунотерапии у пациентов с высоким ЛДГ показывают, что 5-летний показатель выживаемости выше при иммунотерапии. По данным исследования Keynote 006, эффективность иммунотерапии у пациентов, получавших ингибиторы BRAF/MEK в 1-й и 2-й линии, ниже, чем у ранее не леченных пациентов (21,8% против 40,7%) (рис. 3).

На конгрессе ESMO 2020 г. были представлены результаты исследования оптимальной последовательности терапии пациентов с мутациями BRAF – SECOMBIT II. Вне зависимости от выбора тактики в пользу иммунотерапии или таргетной терапии 2-летняя выживаемость без прогрессирования была одинакова в разных группах.

«В соответствии с российскими клиническими рекомендациями, вне зависимости от наличия мутации BRAF V600 и других мутаций, приоритетным лечением в 1-й и последующих линиях терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов кон-

- **Рисунок 4.** Критерии назначения BRAF-/MEK-ингибиторов [6, 7]
- **Figure 4.** BRAF-/meK-inhibitors prescription criteria [6, 7]

Оценка клинического риска

Низкий риск:

- Суммарный объем опухолевой массы (BTS < 10 см)
- Количество метастатических очагов (<3 органов)
- Нормальный уровень ЛДГ
- Статус по ECOG (0 или 1)

Высокий риск:

- Суммарный объем опухолевой массы (BTS ≥ 10 см)
- Количество метастатических очагов (≥3)
- ЛДГ ≥ 2 ВГН
- Статус по ECOG (>1)

Оценка клинического сценария

- Пациент с низким риском заболевания без вовлечения ЦНС; BRAF MUT/WT – иммунотерапия
- Пациент с низким риском заболевания с вовлечением ЦНС; BRAF MUT/WT – иммунотерапия
- Пациент с высоким риском заболевания без вовлечения ЦНС
- BRAF WT – иммунотерапия
- **BRAF MUT – таргетная терапия**
- Пациент с высоким риском заболевания с вовлечением ЦНС
- BRAF WT – иммунотерапия
- **BRAF MUT – таргетная терапия**

трольных точек иммунного ответа», – напомнил эксперт. На рис. 4 представлены критерии назначения ингибиторов BRAF и MEK. Пациенты с высоким и низким риском заболевания без вовлечения ЦНС имеют преимущество от лечения иммунотерапией. И только 30% больных с BRAF-мутацией (18% от общей популяции) требуется назначение таргетной терапии.

В качестве заключения Игорь Вячеславович отметил, что к настоящему времени накоплен ряд доказательств того, что у больных в отсутствие висцерального криза и выраженных симптомов болезни наиболее выгодно с клинической точки зрения в 1-й линии терапии использовать блокаторы PD-1 или комбинации с их участием. Требуются дополнительные исследования, чтобы определить величину достигаемого преимущества. Необходима стандартизация критериев для выбора терапии.

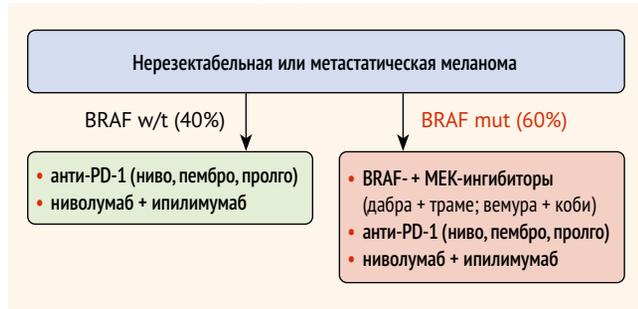


Сергей Викторович Шаров,

к.м.н., первый заместитель главного врача (по лекарственному обеспечению) ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС КубГМУ

Далее об опыте лечения с помощью иммуноонкологических препаратов рассказал **Сергей Викторович Шаров**, к.м.н., первый заместитель главного врача (по лекарственному обеспечению) Клинического онкологического диспансера №1 Министерства здравоохранения Краснодарского края, ассистент кафедры онкологии с курсом

- **Рисунок 5.** Клинические рекомендации Минздрава России «Меланома кожи и слизистых оболочек» [8, 9]
- **Figure 5.** RF Ministry of Health clinical guidelines for skin and mucosal melanoma [8, 9]

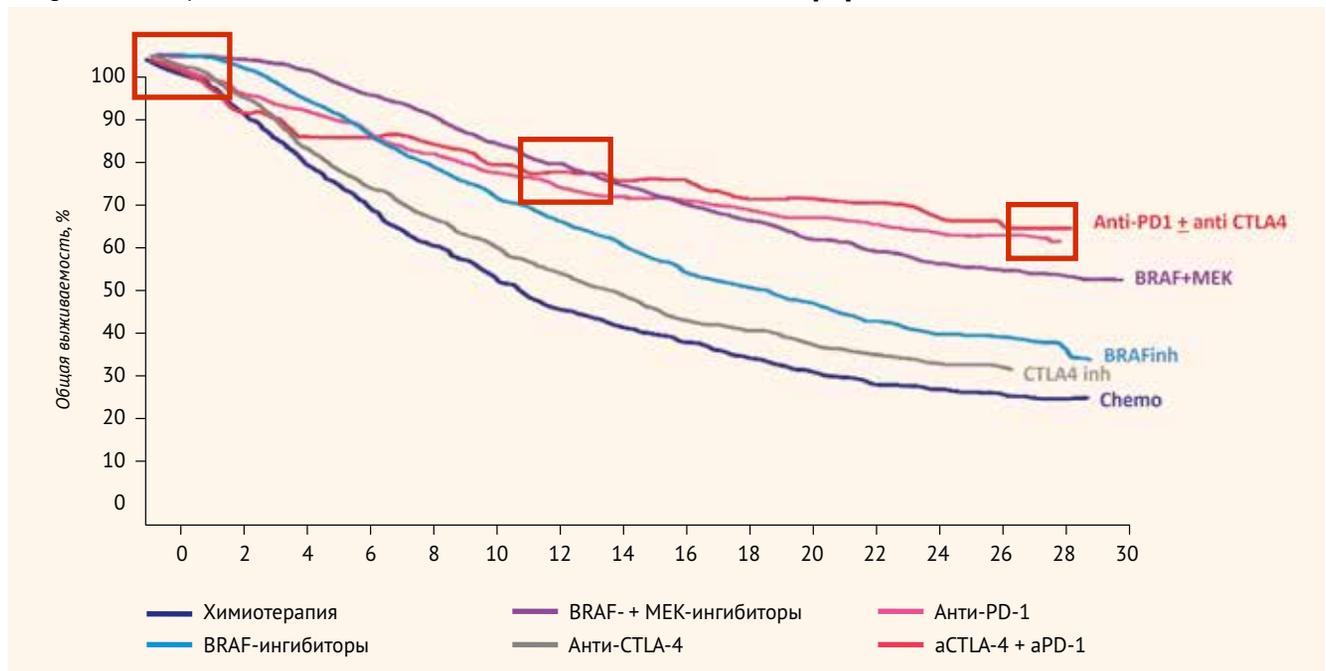


торакальной хирургии ФПК и ППС КубГМУ. Он представил данные о структуре онкологической заболеваемости в Краснодарском крае за 2019 г. Меланома занимает 17-е место среди онкологических заболеваний (1,9% в структуре заболеваемости). В 2019 г. было выявлено 500 новых случаев, умерло – 160. В структуре заболеваемости меланомой 48% составляют мужчины, 52% – женщины. 20% всех новых случаев выявляется на III и IV стадиях. Заболеваемость обусловлена географическим положением Краснодарского края – южного региона РФ, в котором 45,4% населения заняты в сельском хозяйстве.

Сергей Викторович продемонстрировал алгоритм тактики выбора терапии при метастатической меланоме (рис. 5).

Данные S. Ugurel et al., сравнивавших эффективность таргетных и иммуноонкологических препаратов при BRAF+-метастатической меланоме, показали, что в течение первых 12 мес. лечения лидирующие позиции в отношении общей выживаемости занимают таргетные препараты, но после 14 мес. преимущество получают пациенты на иммунотерапии (рис. 6).

- **Рисунок 6.** Сравнение общей выживаемости при метастатической меланоме кожи [10]
- **Figure 6.** A comparison of overall survival rates in metastatic skin melanoma [10]



Далее специалист представил собственный опыт использования современных иммуноонкологических препаратов. За 2011–2018 гг. было пролечено 95 пациентов (таргетная терапия – 62 пациента, иммунотерапия – 33), в трети случаев – в рамках клинических исследований. В 2019 г., в начале реализации национальных проектов «Здравоохранение» и «Борьба с онкологическими заболеваниями», было пролечено 152 пациента (таргетная терапия – 49 пациентов, иммунотерапия – 103). За 9 мес. 2020 г. терапию получили 204 пациента (таргетная терапия – 58 пациентов, иммунотерапия – 146, из них 4 больных получают новый отечественный препарат пролголимаб).

Сергей Викторович разобрал несколько клинических случаев с точки зрения тактики выбора терапии. В первом случае женщине 69 лет в декабре 2018 г. было проведено иссечение кожи правой голени, подтверждена меланома IIIb-стадии, после чего назначена адъювантная терапия интерферонами. Через полгода произошло прогрессирование заболевания, множественные метастазы в мягкие ткани правой голени с вовлечением большеберцовых сосудов. Выполнение органосохраняющей операции было невозможно, пациентке была предложена ампутация, она отказалась от нее и от лекарственной терапии. В декабре 2019 г. у больной было констатировано дальнейшее прогрессирование заболевания в виде увеличения и размеров, и очагов мягких тканей голени и появления метастатических очагов в лимфоузлах. Начата лекарственная терапия анти-PD-1-препаратами. При контрольных обследованиях в марте и июне 2020 г. отмечалась положительная динамика, в августе 2020 г. по данным МРТ констатирована полная резорбция всех метастатических очагов, которая сохраняется по настоящее время. В настоящий момент выживаемость без прогрессирования составляет 11 мес.

Во втором клиническом случае у пациентки 67 лет в июле 2018 г. были выявлены множественные очаги в легких, костях, мягких тканях и в лимфоузлах. Данные биопсии позволили диагностировать меланому IV стадии с мутацией BRAF. Практически сразу была начата терапия иммуноонкологическими препаратами, показавшими положительную динамику. В марте 2020 г. по эпидемиологической обстановке было прекращено лечение, у пациентки была выявлена коронавирусная инфекция. Потом лечение не возобновлялось, в настоящий момент по данным МРТ показана полная резорбция метастатических очагов в мягких тканях и лимфоузлах, сокращение размеров метастазов в легких и склеротизация метастазов в костях. По данным КТ у больной имеется стойкий частичный ответ, выживаемость без прогрессирования составляет 25 мес., несмотря на остановку терапии.

В третьем случае мужчине 47 лет в ноябре 2017 г. было проведено иссечение опухоли кожи спины, подтверждена меланома IIIa-стадии, назначена адьювантная терапия интерферонами. В августе 2018 г. было зарегистрировано прогрессирование процесса, метастазы в головной мозг и лимфоузлы. После операции «гамма-нож» ему были назначены анти-PD-1-ингибиторы. Больной продолжает лечение, по данным ПЭТ-КТ у него сохраняется положительная динамика, полный ответ (полная резорбция в лимфоузлах без реактивации в головном мозге). Выживаемость без прогрессирования составляет 24 мес.

«В этих клинических случаях определялась тактика лечения метастатической меланомы с большим объемом поражения, наличием мутации BRAF. Иммунотерапия у таких больных доказала свою эффективность», – подчеркнул специалист. В подтверждение он привел данные статистики по заболеваемости и летальности при меланоме кожи в 2019 г. в РФ, Москве и Краснодарском крае. При несоизмеримо большей заболеваемости (85,1 на 100 тыс. человек) Краснодарский край имеет самую маленькую летальность (3,2%). Для сравнения: заболеваемость по России – 66,9 на 100 тыс., по Москве – 71,5 на 100 тыс.; летальность 3,6 и 4,9% соответственно.

«Еще 2 года назад выбор терапии 1-й линии у BRAF+-пациентов был для нас очевиден и однозначен: таргет-

ная терапия. С получением новых данных сравнительных клинических исследований ситуация изменилась кардинально. Наш собственный опыт применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у BRAF+-пациентов свидетельствует об эффективности и оправданности такого подхода к выбору стартовой терапии – PD1-ингибиторы в первой линии», – подвел итог докладчик.



Галина Юрьевна Харкевич,
к.м.н., ведущий научный сотрудник
отделения онкодерматологии НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина

Далее **Галина Юрьевна Харкевич**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкодерматологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, выступила с докладом «Клиническое исследование MIRACULUM. Особенности российской популяции пациентов с метастатической меланомой. Результаты исследования». Она отметила, что в настоящее время опции для лечения метастатической меланомы расширяются, появился отечественный иммуноонкологический препарат – пролголимаб, анти-PD1-моноклональное антитело (*табл. 1*).

Основанием для регистрации препарата в России, которая была проведена в апреле 2020 г., были результаты клинического исследования MIRACULUM, представленные в т. ч. в Европе. В исследовании принимала участие только российская популяция. Критерии отбора были стандартными, включались пациенты с нерезектабельной или метастатической меланомой независимо от статуса BRAF, непрелеченные или получившие терапию без применения таргетных препаратов против PD-1, PD-L1, CTLA-4, с прогрессированием после или на фоне проводимого лечения. Больные со сложными и редкими метастатическими формами – увеальными меланомами и меланомами слизистых – также были включены в исследование. Изучалось два режима приема пролголимаба:

- **Таблица 1.** Иммуноонкологические препараты, зарегистрированные в РФ для лечения меланомы
- **Table 1.** Immuno-oncology drugs to treat melanoma that are registered in the Russian Federation

Препарат	Показания	Схема лечения
Ипилимумаб (Ервой)	Метастатическая меланома	Индукционная фаза: 3 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. – 4 введения
Ниволумаб (Опдиво)	Метастатическая меланома Адьювантная терапия МК (III-IV ст.)	3 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед. 240 мг в/в 1 раз в 2 нед. 480 мг в/в 1 раз в 4 нед.
Ниволумаб + Ипилимумаб	Метастатическая меланома	Индукционная фаза: ниволумаб 1 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. одновременно с ипилимумабом 3 мг/кг – 4 введения, далее ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в 2 нед.
Пембролизумаб (Китруда)	Метастатическая меланома Адьювантная терапия МК (III ст.)	2 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. 200 мг в/в 1 раз в 3 нед. 400 мг в/в 1 раз в 6 нед.
Пролголимаб (Фортека)*	Метастатическая меланома	1 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.

*Зарегистрирован в РФ 16.04.2020 для лечения метастатической меланомы на основании результатов исследования MIRACULUM.

● **Таблица 2.** Сравнение популяций MIRACULUM и аналогичных исследований [11–13]

● **Table 2.** Comparison of mIRACuLum and similar studies populations [11-13]

Показатель	MIRACULUM ⁴ (пролголимаб)	KEYNOTE-006 ¹ (пембролизумаб)	CheckMate 067 ^{2,3} (ниволумаб)
ECOG > 0	44,4%	31%	24,7%
ЛДГ > ВГН	34%	32,3%	35,4%
>1 линии предшествующей терапии	8%	<1%	0%
Пациенты с метастазами в ЦНС	21%	10%	2,5%
Меланома нежной локализации	7%	0%	0%
Исходный размер опухоли (BTS)	Медиана 84 мм У 41% > 100 мм	Медиана 61 мм	У 25% > 97 мм
≥3 сайтов метастазирования	52,3%	Данных нет	18,7%

* Данные приведены не для прямого сравнения.
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная онкологическая группа).
BTS – baseline tumor size (исходный размер опухоли).
ЛДГ – лактатдегидрогеназа.
ВГН – верхняя граница нормы.

1 мг/кг 1 p/2 нед. и 3 мг/кг 1 p/3 нед. Факторами стратификации были статус ECOG 0 или 1 (в российской популяции почти у половины пациентов были симптомы заболевания), уровень ЛДГ (был повышен у 34%), наличие предшествующей терапии. Более трети больных имели исходный размер опухоли более 100 мм, в исследование также включались пациенты с метастазами в головной мозг. Эти показатели демонстрируют, что российская популяция в большей степени отягощена факторами неблагоприятного прогноза по сравнению с популяциями других иностранных исследований (*табл. 2*).

«Частота объективных ответов на терапию пролголимабом в 1-й линии у пациентов с метастатической меланомой была выше, чем на терапию пембролизумабом и ниволумабом (*табл. 3*). Преимущество сохранялось и в отношении двухлетней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Эффективность пролголимаба продемонстрирована также после 2 лет лечения», – сообщил эксперт.

Результаты исследования подтвердили, что исходный размер опухоли является независимым предиктивным фактором выживаемости. Однако у пациентов как с большим, так и с меньшим объемом опухолевой массы пролголимаб доказал эффективность, общая однолетняя выживаемость составила 73%. Пролголимаб показал преимущество как у пациентов с нормальным, так и с повышенным уровнем ЛДГ, а также среди сложной категории больных с метастазами в ЦНС.

● **Таблица 3.** Эффективность анти-PD-1-препаратов в качестве 1-й линии терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи* [12, 14–16]

● **Table 3.** Efficacy of anti-PD-1 drugs as the first-line therapy in patients with metastatic* [12, 14-16]

Показатель	MIRACULUM ⁴ (пролголимаб) 1 мг/кг каждые 2 нед.	KEYNOTE-006 ¹ (пембролизумаб) 10 мг/кг каждые 2 или 3 нед.	CheckMate 067 ^{2,3} (ниволумаб) 3 мг/кг каждые 2 нед.
Частота объективных ответов	49%	40%	45%
2-летняя выживаемость без прогрессирования	42%	37%	37%
2-летняя общая выживаемость	64%	58%	59%

* Данные приведены не для прямого сравнения.

«Пролголимаб (Фортека®) продемонстрировал высокую эффективность в российской (прогностически неблагоприятной) популяции пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Была подтверждена высокая эффективность вне зависимости от статуса BRAF, наличия метастазов в ЦНС и режима дозирования. Применение пролголимаба в 1-й линии терапии в минимальном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 нед. позволило достичь частоты объективных ответов у 49% пациентов с меланомой кожи, 24-месячную выживаемость без прогрессирования у 42,2% и 24-месячную общую выживаемость – у 64%», – заключила Галина Юрьевна.

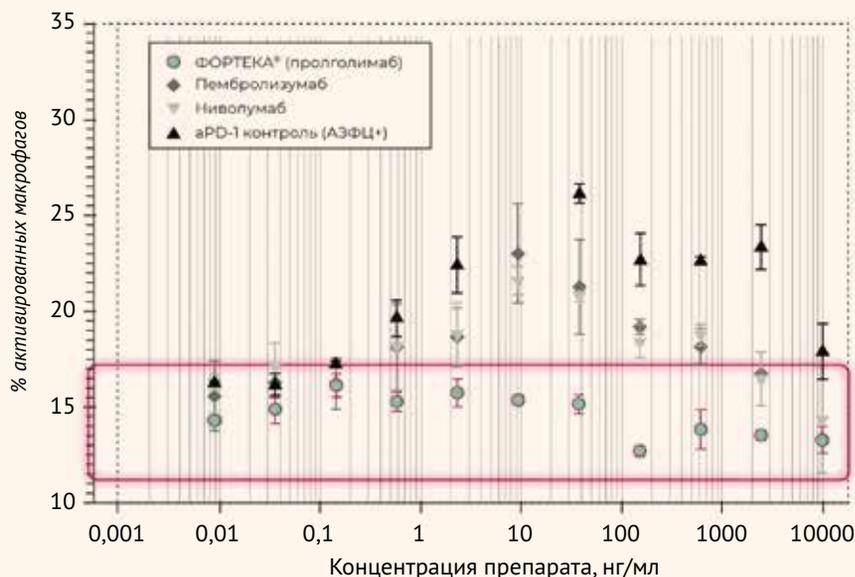


Евгений Наумович Имянитов,
д.м.н., профессор, руководитель
референс-центра, отдела биологии
опухолевого роста НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

Об отличиях пролголимаба от других ингибиторов PD-1 рассказал **Евгений Наумович Имянитов**, д.м.н., профессор, руководитель референс-центра, отдела биологии опухолевого роста НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Он напомнил, что «в норме цитотоксические Т-лимфоциты распознают опухолевые клетки и уничтожают их. Чтобы избежать уничтожения, опухолевые клетки экспрессируют PD-L1. PD-L1 связывается с Т-лимфоцитарным рецептором PD-1, что снижает противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Терапевтические анти-PD-1-антитела препятствуют взаимодействию PD1 с PD-L1 и восстанавливают противоопухолевую активность Т-лимфоцитов. Эта концепция и новый подход к лечению рака были удостоены Нобелевской премии».

Для прерывания передачи сигнала через иммунную контрольную точку PD-1 используются 2 класса препаратов, схожих по действию: ингибиторы рецептора PD-1

- **Рисунок 7.** Уровень активации макрофагов (фагоцитоза) в крови доноров при добавлении возрастающих концентраций анти-PD-L-препаратов
- **Figure 7.** Macrophage activation (phagocytosis) level in the blood of donors on addition of increasing anti-PD-L-drug concentrations



Данные сравнительного биологического исследования. В процессе опубликования*.

Пролголимаб не активирует макрофаги в отличие от ниволумаба и пембролизумаба

(пембролизумаб, ниволумаб и пролголимаб) и ингибиторы лигандов PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб). Ниволумаб и пембролизумаб, находящиеся во взаимодействии с Т-лимфоцитарным рецептором PD1, привлекают макрофаги, которые уничтожают часть противоопухолевых лимфоцитов.

Сигнал макрофагам дают определенные части терапевтического препарата. Ольга Гончарова (к.б.н., директор департамента молекулярной генетики и клеточной технологии BIOCAD, первая заведующая кафедрой технологии рекомбинантных белков СПХФА), в честь которой был назван препарат, предложила модифицировать терапевтический антиген, чтобы это антитело не смогло привлекать на себя макрофаги. При использовании пролголимаба не происходит фагоцитоза противоопухолевых Т-лимфоцитов. «Важно, чтобы фагоцитоз отсутствовал, потому что это снижает противоопухолевый эффект анти-PD-1-антител», – подчеркнул специалист.

Первые ингибиторы PD-1, пембролизумаб и ниволумаб, антитела, принадлежащие к 4-му классу иммуноглобулинов G (IgG4), у них относительно низкая аффинность взаимодействия с мишенью. Пролголимаб – IgG1 анти-PD-1-антитело с LALA-мутацией – более мощный препарат, он полностью перекрывает «поверхность» связывания PD-1 с его лигандом. Это приводит к высокой насыщенности PD-1-рецепторов в отличие от IgG4-антител (ниволумаб, пембролизумаб), что подтверждается экспериментальными исследованиями.

В сравнительном биологическом исследовании изучался уровень активации макрофагов в крови добровольцев при добавлении возрастающих концентраций анти-PD-L-препаратов: пролголимаба, пембролизумаба и ниволумаба (рис. 7). У пролголимаба уровень активации фаго-

цитоза был ниже. Аффинность пембролизумаба и ниволумаба к рецептору FcyRI макрофагов, согласно результатам исследования, более чем в 10 раз выше, чем у пролголимаба. Данный препарат не активирует макрофаги в отличие от ниволумаба и пембролизумаба, что повышает его клиническую эффективность.

В заключение Евгений Наумович привел ключевые тезисы своего выступления: «В норме при использовании анти-PDI-антител (ниволумаб, пембролизумаб) происходит активация макрофагов, и за счет фагоцитоза уничтожается часть активных Т-лимфоцитов. Модифицированное анти-PD-1-антитело пролголимаб имеет мутацию, которая препятствует привлечению макрофагов. Таким образом, у пролголимаба отсутствует взаимодействие с макрофагами, нет фагоцитоза, за счет чего противоопухолевые Т-лимфоциты остаются интактными. Это приводит к существенному, статистически достоверному увеличению противоопухолевого ответа».



Кристина Вячеславовна Орлова, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

Завершающим было выступление старшего научного сотрудника отделения онкодерматологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина к.м.н. **Кристины Вячеславовны Орловой.** Она рассказала о планируемой многоцентровой наблюдательной программе по оценке безопасности пролголимаба у больных метастатической или неопера-

бельной меланомой в России Forteca Real Practice Assessment (FORA). Эксперт привел данные крупного анализа почти 12 тыс. пациентов, получавших ингибиторы контрольных точек иммунитета: хотя общая выживаемость в реальной клинической практике ниже, чем в рандомизированных клинических исследованиях, но больные, получающие анти-PD-1, по-прежнему достигают большей выживаемости по сравнению с пациентами, получающими стандартную помощь [17].

Целью исследования FORA будет оценка безопасности использования препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 нед. у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике; описать подходы к терапии, которым был назначен данный препарат; описать исходы и переносимость. «Мы понимаем, что реальная клиническая практика отличается от клинических исследований, но хотим, чтобы оценка эффективности терапии была произведена в соответствии с клиническими рекомендациями. Согласно им, всем пациентам с меланомой на фоне лечения МКА-блокаторами PD-1 или CTLA-4 рекомендовано проводить первоначальную радиологическую оценку ответа на лечение не ранее 12 нед. от начала терапии, а повторные исследования – через 8–12 нед. (при отсутствии клинического ухудшения состо-

яния пациента). Помимо эффективности, мы оценим и безопасность использования препарата в широкой популяции. Регистрации будут подлежать все нежелательные явления, которые будут происходить с пациентами с момента получения препарата. Они могут быть зарегистрированы и в более поздние периоды, если исследователь считает важным об этом сообщить. Все участники наблюдательной программы станут соавторами в публикациях», – сообщила Кристина Вячеславовна.

Подводя итоги симпозиума, Николай Владимирович Жуков отметил: «За очень короткий срок мы получили огромный арсенал препаратов для лечения метастатической и неоперабельной меланомы – заболевания, которое раньше казалось безнадежным. Сейчас в России на один препарат больше, чем у наших зарубежных коллег, – анти-PD1- моноклональное антитело пролголимаб. Однако требуются дополнительные обсуждения и научные исследования данного препарата». Лев Владимирович Демидов поддержал своего коллегу: «Есть все основания полагать, что у отечественного иммуноонкологического препарата Фортека® интересное будущее. На симпозиуме были представлены новые клинические данные, но необходимо продолжать обсуждение, провести совет экспертов».

Материал подготовила Людмила Головина

Список литературы / References

- Larkin J.M.G., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Laoet C. et al. 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma ESMO, 2019. *Annals of Oncology*. 2019;30(5 Suppl.):v851–v934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>.
- McArthur G.A., Dréno B., Larkin J. 5-year survival update of cobimetinib plus vemurafenib BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma: final analysis of the coBRIM study. Presented at the 16th International Congress of the Society for Melanoma Research; November 20–23, 2019; Salt Lake City, UT.
- Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626–636. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1904059>.
- Tarhini A., McDermott D., Ambavane A., Gupta-Singh K., Aponte-Ribero V., Ritchings C. et al. Clinical and economic outcomes associated with treatment sequences in patients with BRAF-mutant advanced melanoma. *Immunotherapy*. 2019;11(4):283–295. <https://doi.org/10.2217/imt-2018-0168>.
- Puzanov I., Amaravadi R.K., McArthur G.A., Flaherty K.T., Chapman P.B., Sosman J.A. et al. Long-term outcome in BRAF(V600E) melanoma patients treated with vemurafenib: Patterns of disease progression and clinical management of limited progression. *Eur J Cancer*. 2015;51(11):1435–1443. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.010>.
- Schvartsman G., Taranto P., Glitza I.C., Agarwala S.S., Atkins M.B., Buzaid A.C. Management of metastatic cutaneous melanoma: updates in clinical practice. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919851663. <https://doi.org/10.1177/1758835919851663>.
- Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
- Абрамов М.Е., Алиев М.Д., Гафтон Г.И., Демидов Л.В., Жукова Н.В., Новик А.В. и др. Меланома кожи и слизистых оболочек: клинические рекомендации. М.; 2020. 127 с. Режим доступа: https://melanoma.pro/uploads/docs/CR_melanoma_2020_final_compressed.pdf.
- Abramov M.E., Aliev M.D., Gafton G.I., Demidov L.V., Zhukova N.V., Novik A.V. et al. *Melanoma of the skin and mucous membranes: clinical recommendations*. Moscow; 2020.127 p. (In Russ.) Available at: https://melanoma.pro/uploads/docs/CR_melanoma_2020_final_compressed.pdf.
- Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., Алексахина С.Н., Гарифуллина Т.Р., Иванцов О.А. и др. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. *Архив патологии*. 2014;76(3):65–73. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/3/1000419552014031065>.
- Frank G.A., Zavalishina L.E., Kekeyeva T.V., Aleksakhina S.N., Garifullina T.R., Ivantsov O.A. et al. First Russian nationwide molecular epidemiological study for melanoma: results of BRAF mutation analysis. *Архив Патологии = Archive of Pathology*. 2014;76(3):65–73. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/3/1000419552014031065>.
- Ugurel S., Röhmel J., Ascierto P.A., Flaherty K.T., Grob J.J., Hauschild A. et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;83:247–257. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.028>.
- Schachter J., Ribas A., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853–1862. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31601-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31601-x).
- Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709684>.
- Tjulandin S., Fedyanin M., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Odintsova S. et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgolimab in patients with advanced melanoma. *Annals of Oncology*. 2019;30(11 Suppl.):xi33–xi47. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz451>.
- Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Abstract CT188: 5-year survival and other long-term outcomes from KEYNOTE-006 study of pembrolizumab (pembro) for ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma. *Cancer Res*. 2019;79(13 Suppl.). <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2019-CT188>.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–1546. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910836>.
- Стroyakovский Д.Л. Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно? В: VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи». Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020. Stroyakovskiy D.L. The effectiveness of the drug prolgolimab – what we need is it known? In: VI St. Petersburg International Oncological Forum "White Nights". St. Petersburg, June 25–28, 2020.
- La J., Cheng D., Brophy M.T., Do N.V., Lee J.S.N., Tuck D., Fillmore N.R. Real-World Outcomes for Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors in the Veterans Affairs System. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020;4:918–928. <https://doi.org/10.1200/cci.20.00084>.

Пятилетние результаты применения ниволумаба у больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

Д.И. Юдин¹✉, yudinden@mail.ru, К.К. Лактионов^{1,2}, К.А. Саранцева¹, В.В. Бредер¹, М.С. Ардзинба¹, Е.В. Реутова¹, О.И. Борисова¹

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

Введение. Рак легкого остается одним из наиболее распространенных и смертельных онкологических заболеваний в мире. Долгое время химиотерапия оставалась единственной возможностью по лечению метастатического рака легкого. В настоящий момент иммунотерапия является одной из предпочтительных опций в лечении данной патологии.

Целью данной работы было оценить отдаленные результаты применения PD-1-ингибитора ниволумаба в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В данном нерандомизированном наблюдательном исследовании были проанализированы результаты лечения 108 пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получивших ранее платиносодержащую химиотерапию. Были оценены общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, объективный ответ, некоторые клинические особенности. Медиана времени наблюдения составила 54,5 мес.

Результаты. Медиана общей выживаемости в анализируемой группе пациентов составила 8,8 мес. (6,74–10,65, ДИ 95%). Пятилетняя общая выживаемость составила 19,4%. Медиана выживаемости без прогрессирования – 3,9 мес. (2,95–4,84, ДИ 95%). Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 7,7%. Частота объективного ответа была 18%. У пациентов с объективным ответом медиана общей выживаемости не была достигнута. Продолжение иммунотерапии после прогрессирования заболевания положительно повлияло на общую выживаемость пациентов. Клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 21% пациентов, но лишь у 7,3% отмечено развитие нежелательных явлений 3–4-й степени, потребовавших отмены иммунотерапии. К редким нежелательным явлениям, которые нам встретились, можно отнести случай энцефалопатии 3-й степени, при этом отмечается длительный полный ответ, несмотря на остановку иммунотерапии.

Выводы. Полученные данные о выживаемости, эффективности и безопасности могут помочь в принятии решений о лечении пациентов с метастатическим НМРЛ в реальных условиях.

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

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Ардзинба М.С., Реутова Е.В., Борисова О.И. Пятилетние результаты применения ниволумаба у больных с метастатическим немелкоклеточным раком легкого в реальной клинической практике ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. *Медицинский совет.* 2021;(9):18–24. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-18-24>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Five-year results of nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Denis I. Yudin¹✉, yudinden@mail.ru, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Ksenia A. Sarantseva¹, Valeriy V. Breder¹, Merab S. Ardzinba¹, Elena V. Reutova¹, Olga I. Borisova¹

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

Introduction. Lung cancer remains the one of the most common and fatal cancers in the world. For a long time, chemotherapy was the only treatment option for metastatic lung cancer. Currently, immunotherapy became the one of the preferred options of treatment. **The purpose** of our work was to evaluate the long-term results of using the PD-1 inhibitor nivolumab in real-world settings.

Materials and methods. 108 pretreated patients with metastatic NSCLC were included in this non-randomized, observational study. The median follow-up time was 54.5 months.

Results. Median overall survival was 8.8 months (6-12, 95% CI). The five-year overall survival rate was 19.4%. Median progression-free survival was 3.9 months (3-5, 95% CI). The five-year progression-free survival rate was 7.7%. Overall response rate (ORR) was 18%. In patients with ORR, the median overall survival was not achieved. Prolongation of immunotherapy after disease progression had a positive effect on the overall survival of patients. Clinically significant immuno-related adverse events developed in 21% of patients, but only 7.3% showed the development of adverse events grade 3-4 that required discontinuation of immunotherapy. A rare complication that we met was a case of encephalopathy, to which the patient achieved durable complete response despite discontinuation of immunotherapy.

Conclusion. Received survival, efficacy and safety data may inform treatment decisions for patients with metastatic NSCLC in real world settings.

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

For citation: Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Ardzinba M.S., Reutova E.V., Borisova O.I. Five-year results of nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer in clinical practice of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-18-24>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия с использованием ингибиторов контрольных точек прочно вошла в практику лечения пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Наибольший по времени опыт накоплен в применении ингибиторов PD-1, и в т. ч. ниволумаба, у пациентов во второй линии лечения, прогрессирующих на фоне предшествующей платиносодержащей терапии.

Ниволумаб в настоящий момент является препаратом с наибольшим временем использования среди PD-1-ингибиторов. Результаты его применения были оценены в целом ряде международных исследований. Уже первичные опубликованные результаты были позитивны [1, 2]. В настоящее время опубликованы результаты 5-летнего наблюдения за пациентами в исследовании CA209–003 и 4-летнего наблюдения в регистрационных исследованиях CheckMate-017 и CheckMate-057. Полученные результаты свидетельствуют о преимуществе в общей выживаемости и времени без прогрессирования ниволумаба над стандартной химиотерапией. При этом у определенной группы больных оказалось возможным достичь длительной устойчивой ремиссии заболевания с высоким качеством жизни. По данным исследования I фазы CA209–003, 5-летняя ОВ составила 16% для всех пролеченных пациентов (N = 129); этот показатель был одинаковым для плоскоклеточного (16%) и аденогенного рака (15%). Из переживших 5-летний рубеж большинство (88%) были активными курильщиками или курили ранее, при этом у 75% пациентов отмечался частичный ответ на проводимую иммунотерапию [3].

В 2015 г. были опубликованы положительные результаты исследования II фазы CheckMate 063 [4], что позволило провести два рандомизированных исследования III фазы CheckMate-017 и CheckMate-057, куда включались пациенты с плоскоклеточным (N = 272) или непластоклеточным (N = 582) НМРЛ, прогрессирующие после платиносодержащей химиотерапии. Все пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группу с ниволумабом (3 мг/кг через каждые 2 нед.) или доцетакселом (75 мг/м² каждые 3 нед.). Одна из первых оценок результатов была проведена в 2017 г.

Минимальное время наблюдения за выживаемостью на момент анализа составило 24,2 мес. Было показано, что общая двухлетняя выживаемость с применением ниволумаба в сравнении с доцетакселом составила 23% (95% ДИ, 16–30%) против 8% (95% ДИ, 4–13%) в плоскоклеточном НМРЛ и 29% (95% ДИ, 24–34%) против 16% (95% ДИ, 12–20%) при аденокарциноме. Длительные ответы наблюдались у пациентов, получавших ниволумаб: у 10 (37%) больных из 27 с подтвержденным ответом на терапию при плоскоклеточном раке и у 19 (34%) из 56 при аденокарциноме. При этом ни у одного пациента ни в одной из групп с доцетакселом не было зафиксировано длительного ответа на лечение. Относительное снижение риска смерти от приема ниволумаба по сравнению с доцетакселом составило 28% (отношение рисков 0,72; 95% ДИ 0,62–0,84). Важно отметить, что серьезные нежелательные явления (3–4-й степени) наблюдались у 10% пациентов, получавших ниволумаб [5]. Было отмечено статистически достоверное уменьшение выраженности симптомов болезни у пациентов в группе ниволумаба, улучшение показателей качества жизни [6].

В 2019 г. были опубликованы объединенные данные 4-летней выживаемости 4 исследований с ниволумабом (CheckMate 017, 057, 063, 003). Было показано, что общая 4-летняя выживаемость в 4 исследованиях с ниволумабом составила 14% для всех пациентов (n = 664), 19% для пациентов с экспрессией PD-L1 более 1% и 11% при экспрессии PD-L1 менее 1%. В исследованиях CheckMate 017 и 057 4-летняя общая выживаемость составила 14% у пациентов, получавших ниволумаб, при этом в группе пациентов, получавших доцетаксел, данный показатель составил лишь 5% [7].

Схожие результаты иммунотерапии при назначении во второй и последующих линиях терапии были показаны в исследованиях с другим препаратом этой группы – пембролизумабом (KEYNOTE 010) [8], а также ингибитором PD-L1 атезолизумабом в исследовании OAK [9], что позволяет назвать иммунотерапию стандартом второй линии метастатического немелкоклеточного рака легкого без активирующих мутаций.

Учитывая, что в России препарат ниволумаб был зарегистрирован в конце 2016 г., отдаленный опыт его при-

менения в российской популяции пациентов пока не очень значителен. Ранее мы публиковали результаты одно- и трехлетнего наблюдения за больными, получавшими ниволумаб в онкологическом отделении лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ. В настоящее время мы готовы представить результаты 5-летнего анализа. Срез базы данных – 14 апреля 2021 г. Целью данной работы являлось оценить отдаленные результаты применения ниволумаба во второй и последующих линиях лечения в российской популяции пациентов в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2020 г. в отделении клинических биотехнологий ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ лечение препаратом ниволумаб проведено 108 пациентам, ранее получившим химиотерапию по поводу диссеминированного НМРЛ. В анализ включены только пациенты, получавшие ниволумаб во второй и более линиях лечения, прогрессирующих на фоне предшествующей платиносодержащей терапии, при минимальном времени наблюдения 12 мес. Медиана времени наблюдения во всей анализируемой группе пациентов составила 54,5 мес. Допускалось включение больных с первично-множественными злокачественными опухолями при условии, что они достигли полной ремиссии и не нуждались в дополнительном лечении во время исследования. Терапия ниволумабом проводилась внутривенно в дозе 3 мг/кг либо 240 мг каждые 2 нед. до наступления прогрессии заболевания или развития непереносимой токсичности. Для оценки распространенности опухолевого процесса всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включающее в себя компьютерную томографию органов грудной клетки с контрастированием, УЗИ или компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга с контрастированием, сканирование костей скелета или ПЭТ/КТ.

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

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

Ответ на лечение со стороны опухоли оценивали с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версии 1.1 на 9-й нед., затем через каждые 6–12 нед.

Оценка выживаемости пациентов после завершения терапии ниволумабом оценивалась при очных визитах пациентов в клинику или с помощью телефонных звон-

ков каждые 3–4 мес. Точкой отсчета для вычисления общей выживаемости было выбрано начало иммунотерапии ниволумабом.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ STATISTICA 10 и SPSS Statistics 23.0 на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода 108. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики 108 пациентов, получивших лечение ниволумабом в нашем исследовании, и 7 пациентов, уже переживших 5 лет, отражены в *табл. 1*.

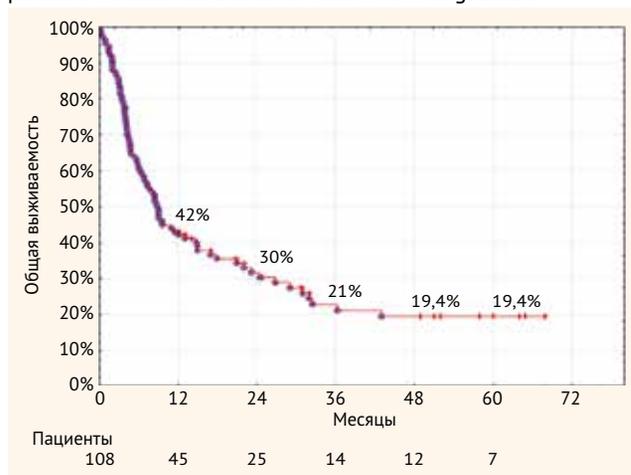
При анализе всех пациентов медиана возраста составила 60 лет, большинство пациентов были мужчины (70%), у 54% морфологически верифицирована аденокарцинома, у 14% пациентов ECOG-статус составил 2–3, 56% пациентов получили иммунотерапию ниволумабом в третьей или более линии лечения, 70% больных курили ранее или курят. Положительная экспрессия PD-L1 была выявлена у 26% пациентов, у 8% – гиперэкспрессия (более 50%), у большинства (64%) экспрессия PD-L1 не определялась. У 8% больных выявлена активирующая мутация гена EGFR, у 5% – гена KRAS. Полный ответ зафиксирован у 4 (4%), частичный – у 15 (14%), стабилизация – у 46 (43%) больных. На момент среза данных прогрессирование заболевания зарегистрировано у 96 (89%) пациентов, 28 (26%) пациентов живы. Среди 7 пациентов, уже переживших 5-летний срок от начала иммунотерапии ниволумабом, также преобладали мужчины (86%), только один пациент начинал лечение со статусом ECOG-2. Также среди переживших 5-летний срок от начала иммунотерапии чаще наблюдался плоскоклеточный рак (86%), курение в анамнезе (86%), положительный статус экспрессии и гиперэкспрессии PD-L1 (42% и 14%), объективный ответ – у 71,5% пациентов (2 пациента – полный и 3 – частичный ответ). Примечательно, что ни у одного пациента среди переживших 5-летний срок, не отмечалось наличия активирующей мутации гена EGFR.

Медиана общей выживаемости при анализе всей группы пациентов составила 8,8 мес. (6,74–10,65; ДИ 95%). Пятилетняя выживаемость среди всех пациентов составила 19,4% (*рис. 1*). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,9 мес. (2,95–4,84; ДИ 95%). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 7,7% (*рис. 2*). Достоверных различий в 5-летней общей выживаемости среди пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого не отмечено (*рис. 3*). Медиана общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого составила 8,6 мес. (6,85–10,55; ДИ 95%) и 8,65 мес. (2,18–14,62; ДИ 95%) соответственно. У пациентов с объективным ответом медиана общей выживаемости не была достигнута. При этом медиана общей выживаемости у пациентов со стабилизацией составила 19 мес. (8,9–33; ДИ 95%)

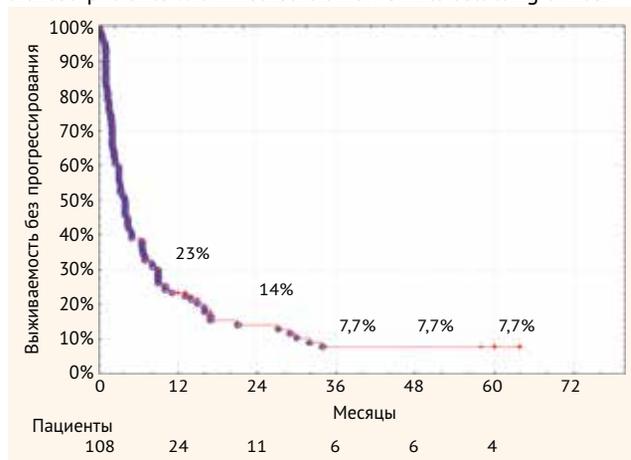
- **Таблица 1.** Клиническая характеристика всех пациентов с метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию ниволумабом и переживших 5 лет от начала иммунотерапии
- **Table 1.** Clinical characteristics of all nivolumab treated patients with metastatic non-small cell lung cancer and 5-year survivors

Характеристика	Все пациенты (n = 108) Число пациентов (%)	Пациенты, пережившие 5 лет от начала иммунотерапии (n = 7) Число пациентов (%)
Возраст, медиана	60 лет	64 года
>65 лет, пациентов	32	2
Пол		
Мужской	76 (70%)	6 (86%)
Женский	32 (30%)	1 (14%)
Статус ECOG		
0 пациентов, %	11 (10%)	1 (14%)
1	82 (76%)	5 (72%)
2	13 (12%)	1 (14%)
3	2 (2%)	-
Предыдущие линии лечения		
2	47 (44%)	3 (43%)
3	25 (26%)	3 (43%)
4	18 (17%)	1 (14%)
5 и более	16 (13%)	-
Морфология		
Аденокарцинома	58 (54%)	1 (14%)
Плоскоклеточный рак	50 (46%)	6 (86%)
Курение		
Да	76 (70%)	6 (86%)
Нет	32 (30%)	1 (14%)
Экспрессия PD-L1		
Положительная/Более 50%	28/9 (26%/8%)	3/1 (43%/14%)
Отрицательная	12 (11%)	-
Неизвестная	68 (63%)	4 (57%)
Мутации KRAS	5 (5%)	1 (14%)
EGFR	9 (8%)	-
Эффективность лечения		
Полный ответ	4 (4%)	2 (28,5%)
Частичный ответ	15 (14%)	3 (43%)
Стабилизация	46 (43%)	2 (28,5%)

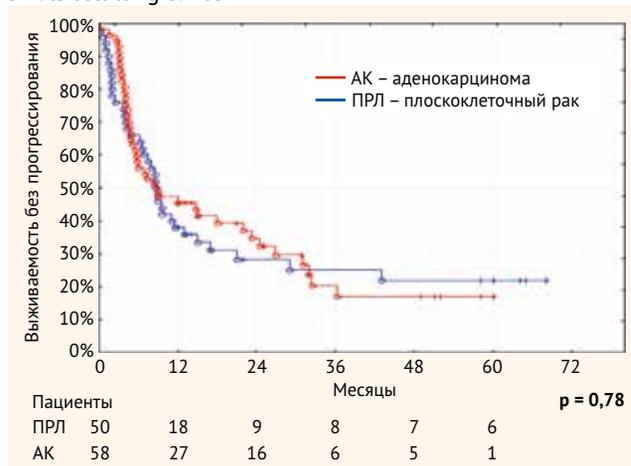
- **Рисунок 1.** Общая выживаемость у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших ниволумаб
- **Figure 1.** Overall survival rates in all nivolumab treated patients with metastatic non-small-cell lung cancer



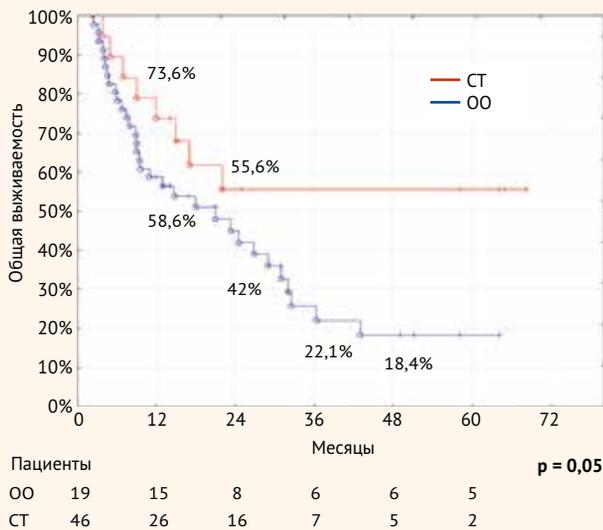
- **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого, получавших ниволумаб
- **Figure 2.** Progression free survival rates in all nivolumab treated patients with metastatic non-small-cell lung cancer



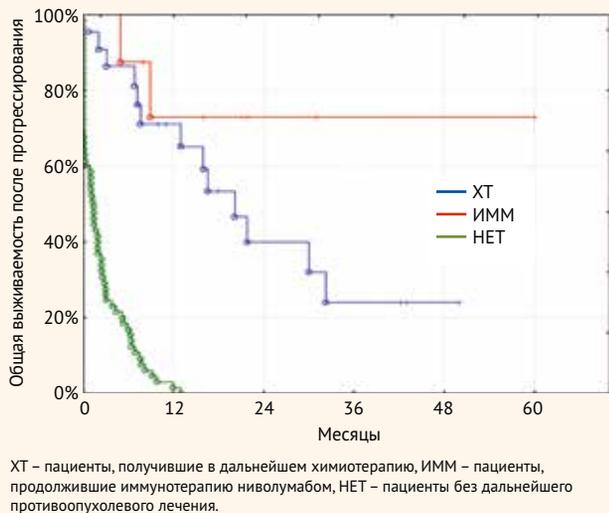
- **Рисунок 3.** Общая выживаемость у пациентов с метастатическим плоскоклеточным и неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого, получавших ниволумаб
- **Figure 3.** Overall survival rates in all nivolumab treated patients with metastatic squamous and non-squamous non-small-cell lung cancer



● **Рисунок 4.** Общая выживаемость у пациентов с достигнутым объективным ответом и со стабилизацией процесса
 ● **Figure 4.** Overall survival rates in patients with objective response rate and stable disease



● **Рисунок 5.** Лечение после прогрессирования заболевания и выживаемость пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого
 ● **Figure 5.** Treatment after disease progression and survival rates in patients with metastatic non-small-cell lung cancer



● **Таблица 2.** Клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные явления среди всех пациентов
 ● **Table 2.** Clinically significant immune-related adverse events in all patients

Нежелательное явление	Степень 1–2	Степень 3–4
Пневмонит	2 (1,8%)	5 (4,6%)
Кожная токсичность	4 (3,7%)	1 (0,9%)
Гипо/Гипертиреоз	6 (5,5%)	-
Гепатит	2 (1,8%)	1 (0,9%)
Диарея	2 (1,8%)	-
Центральная нейропатия	-	1 (0,9%)
Всего	16 (14,6%)	8 (7,3%)

(рис. 4). Важным моментом для каждого пациента является выбор дальнейшего лечения после прогрессирования заболевания. На момент проведения анализа у 96 пациентов зафиксировано прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии. Мы проанализировали общую выживаемость от момента прогрессирования в 3 группах пациентов: у части пациентов с отсутствием клинических признаков прогрессирования заболевания иммунотерапия ниволумабом была продолжена, другие получали химиотерапию и третья группа пациентов – без какого-либо дальнейшего лечения. Наиболее благоприятной ситуацией оказалась в группе продолженной иммунотерапии – медиана общей выживаемости не достигнута. В группе пациентов, получавших в дальнейшем различные химиотерапевтические режимы, медиана общей выживаемости составила 20,2 мес. (ДИ 95%, 11,22–29,17). В группе пациентов без какого-либо противоопухолевого лечения медиана общей выживаемости составила 3 мес. (ДИ 95%, 1,15–5,25), и практически никто из пациентов не пережил одного года с момента прогрессирования на иммунотерапии (рис. 5).

Клинически значимые иммуноопосредованные нежелательные явления развились у 21% пациентов, но лишь у 7,3% отмечено развитие нежелательных явлений 3–4-й степени, потребовавших отмены иммунотерапии (табл. 2). Наиболее часто выявлялись пневмониты (n = 7), кожная токсичность (n = 5) и эндокринопатии (n = 6). К редким нежелательным явлениям можно отнести центральную нейропатию 3-й степени. Развитие нежелательных явлений наблюдалось как после одного введения препарата, так и после 12 мес. терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Принципиально важным показателем эффективности того или другого подхода к лечению пациентов с метастатическим процессом является показатель общей выживаемости. Несмотря на все безусловные успехи химиотерапии, отдаленные результаты лечения метастатического немелкоклеточного рака легкого длительное время оставались удручающими. Достигнутый уровень – менее 4% переживающих пятилетний срок пациентов с метастатическим процессом, получающих химиотерапию, казался непреодолимым [10]. Однако все изменилось с появлением ингибиторов контрольных точек иммунитета – сначала в клинических исследованиях, а потом и в реальной клинической практике. В настоящий момент для пациентов, которые получают иммунотерапию после прогрессирования на платиносодержащей химиотерапии, 14–16% всех пациентов по данным первых клинических исследований переживают пятилетний срок [3, 11], при этом для пациентов с высокой экспрессией данный показатель может достигать 25% [11]. В нашем наблюдательном исследовании мы получили сравнимые цифры – 19,4% для всех пациентов, при этом среди пациентов, уже переживших пять лет после начала иммунотерапии, наблюдается возрастание числа больных с наличием экспрессии PD-L1. Учитывая, что популяция пациентов в реальной

клинической практике отличается от представленной в клинических исследованиях, очень важен момент дополнительной оценки результатов лечения у пациентов с плохими прогностическими характеристиками [12–16], в частности до 14%, пациентов в нашем анализе начинали иммунотерапию со статусом ECOG 2–3. Также мы провели дополнительный анализ выживаемости по некоторым клиническим факторам, фигурировавшим в ранее выполненных клинических исследованиях [3–5], – гистологический тип опухоли, наличие объективного ответа. В нашем исследовании мы не увидели достоверной разницы в выживаемости у пациентов с плоскоклеточным и неплоскоклеточным раком легкого, получающих иммунотерапию, достигнутый объективный ответ оказался значимым предиктивным клиническим маркером, что соответствует данным CheckMate 017, 057, 063 и 003. В целом профиль безопасности ниволумаба тоже соответствовал данным клинических исследований, однако у одного пациента была выявлена энцефалопатия 3-й степени, что потребовало остановки иммунотерапии. При этом, по данным литературы, неврологические иммуноопосредованные нежелательные явления встречаются менее чем в 1% случаев [17, 18]. Интересно, что достигнутый положительный эффект у этого пациента продолжает сохраняться, несмотря на прекращение лечения. Вопросы безопасности и эффективности иммунотерапии у пациентов, не подходящих в клинические исследования по ряду факторов (общее состояние, аутоиммунные и хронические инфекционные заболевания и т. д.), являются объектом интереса для онкологов во все мире. И таких исследований, в т. ч. основанных на ретроспективном анализе реальной клинической практики, становится все больше [19, 20]. Еще одним немаловажным вопросом в реальной клинической практике, остающимся за границами регистрационных исследований, является выбор дальнейшей тактики лечения после прогрессирования заболевания на иммунотерапии. Оказалось, что у части больных, у которых возможно было продолжить

иммунотерапию ниволумабом после прогрессирования заболевания, показатель общей выживаемости значительно лучше, и медиана общей выживаемости на данный момент не достигнута. Безусловно, данные группы пациентов выделены искусственно, без рандомизации, в зависимости от течения заболевания и изначально неравны в своих ожиданиях. Кроме того, число пациентов в группах продолженной терапии, особенно иммунотерапии, невелико. И полученные данные требуют подтверждения на больших по размеру группах пациентов. Однако и сейчас в реальной клинической практике у конкретного пациента без клинического прогрессирования заболевания, быстрого ухудшения общего состояния следует помнить о возможности продолжить иммунотерапию с целью длительного сохранения высокого качества жизни и лучшего контроля за течением заболевания.

ВЫВОДЫ

В настоящий момент иммунотерапия однозначно заняла приоритетные позиции в лечении пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Данные международных клинических исследований свидетельствуют о неоспоримом преимуществе назначения иммунотерапии по сравнению со стандартной химиотерапией. Российским онкологам иммунотерапия в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого стала доступна с 2017 г. Наш опыт применения ниволумаба у пациентов с НМРЛ в реальной клинической практике свидетельствует, что препарат эффективен, безопасен и хорошо переносим. Достигнутая 5-летняя выживаемость – 19,4% близка к данным, полученным в клинических исследованиях (CheckMate 017, 057, 063, 003) и значительно превосходит исторические достижения химиотерапии в лечении пациентов с метастатическим НМРЛ.



Поступила / Received 29.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021

Принята в печать / Accepted 10.06.2021

Список литературы / References

1. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443–2454. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200690>.
2. Gettinger S.N., Horn L., Gandhi L., Spigel D.R., Antonia S.J., Rizvi N.A. et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2004–2012. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.58.3708>.
3. Gettinger S., Horn L., Jackman D., Spigel D., Antonia S., Hellmann M. et al. Five-Year Follow-Up of Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From the CA209-003 Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1675–1684. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.0412>.
4. Rizvi N.A., Mazières J., Planchard D., Stinchcombe T.E., Dy G.K., Antonia S.J. et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(3):257–265. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)70054-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)70054-9).
5. Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E., Holgado E., Ready N., Steins M. et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3924–3933. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.3062>.
6. Reck M., Taylor F., Penrod J.R., DeRosa M., Morrissey L., Dastani H. et al. Impact of Nivolumab versus Docetaxel on Health-Related Quality of Life and Symptoms in Patients with Advanced Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from the CheckMate 017 Study. *J Thorac Oncol.* 2018;13(2):194–204. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.10.029>.
7. Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., De Castro Carpeño J., Pluzanski A. et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1395–1408. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30407-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30407-3).
8. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01281-7).
9. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., von Pawel J. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre ran-

- domised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32517-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32517-x).
10. Bar J, Urban D, Amit U, Appel S, Onn A, Margalit O. et al. Long-Term Survival of Patients with Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer over Five Decades. *J Oncol*. 2021;2021:7836264. <https://doi.org/10.1155/2021/7836264>.
 11. Garon E.B., Hellmann M.D., Rizvi N.A., Carcereny E., Leighl N.B., Ahn M.J. et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(28):2518–2527. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00934>.
 12. Gridelli C., Arzozoni A., Le Chevalier T., Manegold C., Perrone F., Thatcher N. et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*. 2004;15(3):419–426. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh087>.
 13. Gebbia V., Galetta D., De Marinis F. Non small cell lung cancer patients with ECOG PS2: unsolved questions and lessons from clinical trials. *Ann Oncol*. 2005;16(4 Suppl.):iv123–iv131. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi921>.
 14. Nishiyama A., Katakami N., Yoshioka H., Iwasaku M., Korogi Y., Hata A. et al. Retrospective efficacy and safety analyses of erlotinib, pemetrexed, and docetaxel in EGFR-mutation-negative patients with previously treated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;89(3):301–305. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2015.06.017>.
 15. Zinner R., Visseren-Grul C., Spigel D.R., Obasaju C. Pemetrexed clinical studies in performance status 2 patients with non-small cell lung cancer (Review). *Int J Oncol*. 2016;48(1):13–27. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3219>.
 16. Spigel B., McCleod M., Jotte R., Einhorn L., Horn L., Waterhouse D. et al. Safety, Efficacy, and Patient-Reported Health-Related Quality of Life and Symptom Burden with Nivolumab in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Including Patients Aged 70 Years or Older or with Poor Performance Status (CheckMate 153). *J Thorac Oncol*. 2019;14(9):1628–1639. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.010>.
 17. Spain L., Walls G., Julve M., O'Meara K., Schmid T., Kalaitzaki E. et al. J. Neurotoxicity from immune-checkpoint inhibition in the treatment of melanoma: a single centre experience and review of the literature. *Ann Oncol*. 2017;28(2):377–385. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw558>.
 18. Larkin J., Chmielowski B., Lao C.D., Hodi F.S., Sharfman W., Weber J. et al. Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist*. 2017;22(6):709–718. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0487>.
 19. Arzozoni A., Azevedo S., Rubio-Viqueira B., Rodríguez-Abreu D., Alatorre-Alexander J., Smit H.J.M. et al. Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. 2021;9(3):e001865. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001865>.
 20. Crinò L., Bidoli P., Delmonte A., Grossi F., De Marinis F., Arzozoni A. et al. Italian Cohort of Nivolumab Expanded Access Program in Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Real-World Population. *Oncologist*. 2019;24(11):e1165–e1171. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0737>.

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; 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; ORCID: 0000-0002-7817-8429; sarantsevaka@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; vbredere@yandex.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-8967-7987; merabii@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-2154-3376; evreutova@rambler.ru

Борисова Ольга Игоревна, врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6830-0064; dr_borisova@mail.ru

Information about the authors:

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Oncological Department of Medical Treatment Methods (Chemotherapeutic) №17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; lkoskos@mail.ru

Ksenia A. Sarantseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7817-8429; sarantsevaka@gmail.com

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; vbredere@yandex.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-8967-7987; merabii@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-2154-3376; evreutova@rambler.ru

Olga I. Borisova, Oncologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6830-0064; dr_borisova@mail.ru

Иммунотерапия пожилых пациентов

М.А. Лядова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9558-5579, dr.lyadova@gmail.com

В.К. Лядов^{1,2,3}, ORCID: 0000-0002-7281-3591, vlyadov@gmail.com

¹ Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2

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

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская обл., Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

Резюме

В связи с увеличивающейся продолжительностью жизни населения и увеличением бремени онкологических заболеваний среди пожилых пациентов актуальным является поиск эффективных схем терапии.

В данной статье представлен обзор современных литературных данных об эффективности и безопасности ингибиторов контрольных точек в популяции пожилых пациентов.

Поиск опубликованных данных проводился в электронной базе данных Medline (PubMed) и Elibrary. Исследования включали в анализ, если они содержали сведения о таких показателях результата лечения, как критерии ответа опухоли на лечение, частота ответа на лечение, частота контроля заболевания, общая выживаемость. Публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи, в которых дублировались результаты исследований, были исключены из анализа.

У пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями отмечается значительное число сопутствующих заболеваний и функциональных нарушений, что может изменять эффективность и переносимость ингибиторов контрольных точек. Кроме того, отмечаются различные изменения, связанные со старением иммунной системы, включая инволюцию вилочковой железы, увеличение числа В-лимфоцитов памяти и снижение интенсивности гематопоеза. В ходе нескольких исследований предпринималась попытка сравнительного анализа различий по эффективности и токсичности ИКТ у пожилых и молодых пациентов. В большинстве случаев полученные результаты продемонстрировали сходные показатели эффективности и токсичности.

Необходимо дальнейшее изучение факторов, определяющих переносимость и ответ на лечение новыми иммунотерапевтическими препаратами у пожилых пациентов, а также дополнительные данные по побочным эффектам терапии для оценки токсичности и влияния препаратов на функциональный статус и другие важные показатели в гериатрической популяции.

Ключевые слова: иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, пожилые, эффективность, безопасность, иммуноопосредованные нежелательные явления, ниволумаб, пембролизумаб

Для цитирования: Лядова М.А., Лядов В.К. Иммунотерапия пожилых пациентов. *Медицинский совет.* 2021;(9):26–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-26-32>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapy in elderly patients

Marina A. Lyadova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9558-5579, dr.lyadova@gmail.com

Vladimir K. Lyadov^{1,2,3}, ORCID: 0000-0002-7281-3591, vlyadov@gmail.com

¹ City Clinical Oncologic Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia

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

³ Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 5, Stroiteley Prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russia

Abstract

In the recent years the growing life expectancy of the population and increasing cancer burden in elderly patients substantiate the urgent need for the search of optimal cancer treatment strategies.

This article provides an overview of the current literature on the efficacy and safety of checkpoint inhibitors in the elderly population. A literature search for published studies using Medline (PubMed) and Elibrary databases was performed. All studies containing data on treatment results including tumor response criteria, treatment response rate, tumor control rate, overall survival were included. Case studies, animal studies and studies containing duplicate results were excluded from the analysis.

In elderly patients with cancer there is a substantial number of comorbid conditions and functional disorders, which may decrease the efficacy and modulate the tolerability of immune checkpoint inhibitors (ICI). Besides, different changes associated with immunologic ageing, including thymolysis, increase of the number of memory B-cells and a decrease of hematopoiesis intensity are observed. Several studies performed a comparative analysis of efficacy and toxicity of ICIs in elderly and younger patients. In most cases similar results for efficacy and toxicity were demonstrated.

To evaluate the toxicity and the influence of treatment on functional status and other important measures in geriatric population further studies of factors, influencing the tolerability and treatment response of newer ICI in elderly cancer patients are needed, including additional adverse events associated with treatment.

Keywords: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, elderly, efficacy, safety, immune-mediated adverse events, nivolumab, pembrolizumab

For citation: Lyadova M.A., Lyadov V.K. Immunotherapy in elderly patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-26-32>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На фоне старения населения во всем мире наблюдается резкое увеличение заболеваемости онкологическими заболеваниями у пожилых лиц старше 70 лет [1, 2]. Очевидно, что наличие коморбидных заболеваний, особенности функционального статуса, питания, аффективной и когнитивной сферы, а также социального окружения оказывают существенное отрицательное влияние на переносимость противоопухолевой терапии или даже становятся конкурирующей причиной смерти [3].

Ситуация может улучшиться с введением иммунотерапии опухолей благодаря благоприятному профилю иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) в данной группе препаратов [4]. К сожалению, пожилая популяция недостаточно представлена в онкологических клинических исследованиях, поэтому опыт иммунотерапии опухолей в пожилой популяции, особенно в возрасте старше 75 лет, ограничен. Кроме того, в связи с тем, что старение влияет на функционирование иммунной системы, высказывается мнение о том, что эффективность иммунотерапии у пожилых людей может снижаться [5]. В то же время результаты ретроспективных исследований применения препаратов вне протокола указывают на то, что профиль эффективности и безопасности у молодых и пожилых сопоставим [6].

В связи с неоднозначностью трактовки имеющихся сведений цель данного обзора литературы заключается в анализе современных литературных данных об эффективности и безопасности использования ингибиторов контрольных точек в популяции пожилых пациентов.

МЕТОДИКА ПОИСКА

Поиск опубликованных данных проводился в электронной базе данных Medline (PubMed) и Elibrary. Ключевыми словами для поиска были: Immunotherapy; Immune Checkpoint Inhibitors; Nivolumab; Pembrolizumab; Ipilimumab; Geriatric Oncology; Aged; Elderly; Older; Immunerelated adverse events; Efficacy; Safety. Ключевыми словами для поиска литературы на русском языке были: «иммунотерапия», «ингибиторы контрольных точек», «пожилые пациенты», «иммуноопосредованные нежелательные явления», «эффективность», «безопасность».

Оценка приемлемости англоязычных оригинальных источников осуществлялась в несколько этапов: просмотр заголовков, аннотаций и полнотекстовых статей. Кроме того, осуществлялся дополнительный поиск источников литературы из подобранных документов.

Исследования включались в анализ, если они содержали сведения о таких показателях результата лечения,

как критерии ответа опухоли на лечение, частота ответа на лечение, частота контроля заболевания, общая выживаемость, описание иоНЯ. Публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи, в которых дублировались результаты исследований, были исключены из анализа.

СТАРЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Рак рассматривается как заболевание, преимущественно возникающее в позднем возрасте. Это связывают со снижением активности иммунной системы, сложным феноменом старения, с нарушением адаптивного клеточно-опосредованного иммунитета, в результате инволюции вилочковой железы в частности [7, 8].

До настоящего времени неясно, каким образом старение иммунной системы влияет на эффективность и безопасность противоопухолевой терапии. Старение приводит к динамическому ремоделированию всех иммунных функций с уменьшением объема костного мозга, вилочковой железы, лимфатических узлов и селезенки. Вследствие хронической антигенной стимуляции организма в течение жизни накапливается большое количество клеток памяти, а также снижается антигенное разнообразие иммунных клеток. Ко-стимулирующие молекулы (CD28 и CD27) на Т-лимфоцитах также уменьшаются в количестве, т. к. CD28 и CTLA-4 связываются с одинаковыми лигандами. Кроме того, с возрастом происходят изменения В-лимфоцитов, характеризующиеся снижением выработки антител с высокой аффинностью и специфичностью к антигенам. В то же время увеличивается секреция аутоантител и провоспалительных цитокинов, что ведет к хроническому малоактивному воспалению.

К другим изменениям относят снижение цитотоксического действия Т-лимфоцитов, а также их пролиферативной способности и выживаемости [9, 10]. Также отмечается повышение образования провоспалительных цитокинов и аутоантител, что может приводить к манифестации субклинически протекающих аутоиммунных заболеваний [7–9]. Указанные изменения позволяют обоснованно предполагать, что старение оказывает влияние на систему ключевых точек иммунитета на уровне PD-1/PD-L1.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В ПОПУЛЯЦИИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

В клинических исследованиях III фазы второй линии пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), в которых проводилось сравнение ИКТ (ниволумаб [10, 11],

пембролизумаб [12], атезолизумаб [13] или авелумаб [14]) с доцетакселом, не было ограничения по максимальному возрасту, за исключением одного исследования (клиническое изучение авелумаба), во всех группах было продемонстрировано значимое преимущество ИКТ по сравнению с доцетакселом по показателю общей выживаемости. При анализе в подгруппе пациентов в возрасте старше 65 лет не было выявлено изменения преимущества по выживаемости. Однако при анализе подгруппы старше 75 лет преимущество иммунотерапии по показателю общей выживаемости исчезало во всех проанализированных клинических исследованиях, хотя следует принимать во внимание низкое число пациентов в подгруппе старше 75 лет и низкую статистическую мощность.

При анализе клинических исследований терапии ИКТ в качестве препаратов первой линии как в рамках монотерапии у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (балл пропорции опухоли $\geq 50\%$ [15]), так и в сочетании с химиотерапией [16] или химиотерапией и бевацизумабом [17] также не было выявлено ограничений по максимальному возрасту включения пациентов. Зарегистрировано значимое улучшение общей выживаемости пациентов в группе пембролизумаба (в качестве монотерапии или в сочетании с химиотерапией) по сравнению с контрольными группами. При анализе возрастной группы старше 65 лет обнаружена сопоставимая эффективность при лечении пембролизумабом по сравнению с химиотерапией или комбинации пембролизумаба с химиотерапией по сравнению только с химиотерапией. В то же время данные по пациентам в возрасте 70 лет и старше или 75 лет и старше не представлены.

В ходе нескольких исследований проводился сравнительный анализ эффективности терапии антиPD-1/антиPD-L1 у пожилых и молодых пациентов. По данным метаанализа, включавшего 2 192 пациента с НМРЛ из 4 клинических исследований III фазы (из них 1 271 получал антиPD-1), в обеих группах показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования были выше у пациентов, получавших препараты антиPD-1, по сравнению со стандартной терапией [18].

При анализе подгрупп пациентов клинических исследований CheckMate 017, 057 применения ниволумаба (при раке легкого) и 025 (при раке почки) общая выживаемость в группе ниволумаба была ниже, чем в контрольной группе у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, хотя полученные различия не достигали статистической значимости (ОР = 1,22; 95% ДИ 0,80–1,85; $p = 0,36$). У пациентов более молодого возраста (от 65 до 74 лет включительно) отмечалось статистически значимое превосходство ниволумаба (ОР = 0,62; 95% ДИ 0,50–0,77; $p < 0,001$). Авторы пришли к заключению, что улучшение выживаемости при использовании ниволумаба у пациентов в возрасте от 75 лет и старше сомнительно, что может быть связано с артефактами исследования, включая недостаточный объем выборки, и возрастными изменениями иммунной системы [19].

Несмотря на то что опыт применения иммунотерапии онкологических заболеваний у пожилых пациентов остается ограниченным, по данным опубликованных исследований можно заключить, что доля пожилых пациентов,

включаемых в клинические исследования, увеличивается, а статистически значимых различий по эффективности и безопасности иммунотерапии опухолевых заболеваний между пациентами младше 65 лет и более пожилыми пациентами не выявляется [20].

В приведенных выше исследованиях в качестве основной или вторичной конечной точки использовался показатель общей выживаемости. Следует отметить, что в рамках гериатрической онкологии данный показатель не является основной целью лечения.

В ходе ретроспективного исследования пациентов в возрасте 70 лет и старше с распространенным раком легких, получавших ИКТ, была продемонстрирована достаточно высокая частота преждевременного прекращения ИКТ, назначения глюкокортикоидов и госпитализация пациентов с целью коррекции НЯ, что скорее определялось общим функциональным состоянием, а не хронологическим возрастом или коморбидными заболеваниями [21].

Описания клинических случаев демонстрируют, что пациенты в возрасте старше 80 лет и даже старше 90 лет могут отвечать на лечение ИКТ, однако степень пользы остается неясной [22]. В ходе одного ретроспективного исследования в группе больных с меланомой были продемонстрированы сходные показатели эффективности и токсичности различных возрастных групп [23]. В рамках двух других ретроспективных исследований было сделано предположение, что у пациентов более пожилого возраста ИКТ могут обеспечивать большие преимущества по сравнению с более молодыми пациентами; эти результаты подтверждаются более благоприятным противоопухолевым соотношением CD8-Т-лимфоцитов/регуляторных Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли [24, 25]. В то же время в доклиническом исследовании была продемонстрирована меньшая эффективность ИКТ у более пожилых мышей, что позволяет предполагать различное влияние возраста в зависимости от типа опухоли и физиологического состояния (например, у ослабленных пациентов по сравнению с пациентами с хорошим физическим состоянием) [26]. По данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований был сделан вывод о том, что, хотя препараты антиPD-1 более эффективны у молодых пациентов по сравнению с пожилыми, на фоне терапии препаратами антиPD-1 в популяции последних отношение риска смерти сопоставимо или даже ниже, чем в контрольной группе, при отсутствии повышения вероятности токсического действия терапии [27, 28].

Проведено и опубликовано исследование по использованию иммунотерапии в реальной клинической практике, включавшее 290 пациентов, проходивших лечение в отделении медицинской онкологии г. Милана (Италия) [29]. Медиана возраста включенных в исследование пациентов составила 67 лет, 110 пациентов в возрасте 70 лет и старше. Не было выявлено значимых различий по частоте ответа между возрастными группами (21,2% у пациентов в возрасте < 70 лет, 22,3% у пациентов в возрасте 70–79 лет и 18% у пациентов в возрасте ≥ 80 лет). Частота ответа на лечение согласуется с результатами ранее опублико-

- **Таблица.** Результаты терапии ингибиторами контрольных точек у пожилых пациентов
 ● **Table.** Results of treatment with checkpoint inhibitors in elderly patients

ФИО автора, год	Количество пациентов, возраст	Тип опухоли	Препарат	Эффективность	июНЯ
C.F. Friedman, 2016 [31]	80 лет и старше – 98 б-х	Меланома	ИПИ (n = 74); НИВО (n = 12); ПЕМ (n = 12); ком- бинация ИПИ + НИВО (n = 8)	-	Все степени (irAEs): ИПИ: 87,9% НИВО, ПЕМ: 87,5% ИПИ + НИВО: 87,5% 3–5-я степень: ИПИ: 29,7% НИВО, ПЕМ: 20,8% ИПИ + НИВО: 62,5%
K. Nosaki, 2019 [32]	75 лет и старше – 254 б-х	НМРЛ	ПЕМ (n = 149)	ОР (95% ДИ) для ОВ было лучше при применении ПЕМ по сравнению с химиотерапией: 0,76 (0,56–1,02) у пациентов с TPS ≥ 1% и 0,40 (0,25–0,64) у пациентов TPS ≥ 50%.	Все степени (irAEs) ПЕМ: 68%; химиотерапия: 94% 3–5-я степень: ПЕМ: 24%; химиотерапия: 61%
D. Spigel, 2017 [33]	70 лет и старше – 520 б-х	НМРЛ	НИВО	ОВ (6 мес.) – 58,67%	Все степени (TRAEs) 62% 3–5-я степень: 12% 5-я степень: <1%
H. Herin, 2018 [34]	70 лет и старше – 46 б-х	Карцинома мочевого пузыря, НМРЛ, почечно-клеточный рак, рак молочной железы, рак головы и шеи, гинекологический рак, рак ЖКТ	Монотерапия ингибиторами PD-1/PD-L1; ингибиторы PD-1/PD-L1 + другие иммуномодулирующие моноклональные антитела; ингибиторы PD-1/PD-L1 + таргетная терапия	ЧОО – 14% ЧКЗ – 39%	1-я степень (irAEs) 72% 2-я степень (irAEs) 41% 3–5-я степень (irAEs) 22%
J. Sattar, 2018 [35]	65–74 года – 26 б-х; 75 лет и старше – 23 б-х	Меланома, НМРЛ, почечно-клеточный рак	ИПИ НИВО ПЕМ	Общий ответ 65–74 года: 27% 75 лет и старше: 39%	Все степени (irAEs): 65–74 года: 58% 75 лет и старше: 61% 3–5-я степень: 65–74 года: 25% 75 лет и старше: 36%
V. Leroy, 2019 [36]	80 лет и старше – 23 б-х	Меланома	ИПИ	ПО – 0% ЧО – 13% СЗ – 39% ПР – 48%	Все степени (irAEs): ≥80 лет: 65% <80 лет: 52% 3–5-я степень: ≥80 лет: 22% <80 лет: 19%
A.S. Betof, 2017 [37]	65–74 года – 65 б-х и 75 лет и старше – 47 б-х	Меланома	Ингибиторы PD-1 Ингибиторы PD-L1	ОВ 65–74 года: 22 мес. ≥75 лет: 24,3 мес.	Все степени (irAEs): 65–74 года: 49,2% ≥75 лет: 40,4%
Wong, 2017 [38]	старше 60 лет – 91 б-й ECOG 0–1: 64%; ECOG 2: 18%; ECOG 3: 9%	Меланома	Ингибиторы PD-1	Ответ опухоли на лечение: 40%; СЗ – 12% ПЗ – 48%	3–5-я степень (irAEs): ECOG 0–1: 15%; ECOG 2: 0%; ECOG 3: 0%
Luciani, 2018 [39]	75 лет и старше – 72 б-х	НМРЛ	НИВО ПЕМ	ЧОО – 24% ЧКЗ – 54%	3–5-я степень (irAEs): 40%
E. Verzoni, 2019 [40]	75 лет и старше – 70 б-х	Почечно-клеточный рак	НИВО	ОВ – 63%	Все степени (irAEs): 20%; 3-я степень: 2%; 4-я степень: <1%
E. Muchnik, 2019 [21]	70 лет и старше – 75 б-х (ECOG PS 0–1: 50,7% ECOG PS ≥ 2: 49,3%)	НМРЛ	НИВО ПЕМ Другие	ОВ ECOG PS 0–1: 13,7 мес. ECOG PS ≥ 2: 3,8 мес.	Все степени (irAEs): 37%; 3–5-я степень: 8%
O. Yamaguchi, 2020 [41]	75 лет и старше – 131 б-й	НМРЛ	НИВО ПЕМ	ПО – 5,3% ЧО – 22,1% СЗ – 34,4% ПР – 30,5%	Гипотиреоз – 15,2%; пневмонит – 12,7%; сыпь – 9,1%
O. Yamaguchi, 2020 (a) [42]	75 лет и старше – 58 б-х	НМРЛ, меланома, почечно-клеточный рак, рак головы и шеи, рак желудка, уротелиальный рак	НИВО ПЕМ АТЕЗ	-	Все степени (irAEs): 48,3%; 3–5-я степень: 8,6%
H. Imai, 2020 [43]	75 лет и старше – 47 б-х	НМРЛ	ПЕМ	ПО – 4,2% ЧО – 48,9% СЗ – 21,3% ПР – 17,0%	Сыпь – 23,4%; гипотиреоз – 12,7%; пневмонит – 6,3%

Примечание. НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; КРК – колоректальный рак; ИПИ – ипилимумаб; НИВО – ниволумаб; ПЕМ – пембролизумаб; АТЕЗ – атезолизумаб; ОВ – общая выживаемость; TPS (Tumor Proportion Score); доля экспрессирующих PD-L1 жизнеспособных опухолевых клеток среди общего количества опухолевых клеток; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация; ПР – прогрессирование; ЧОО – частота общего ответа; ЧКЗ – частота контроля заболевания.

ванных клинических исследований. Медиана общей выживаемости составила 9,9 мес. (95% ДИ: 8,26–12,11). Медиана общей выживаемости для пациентов, получавших иммунотерапию в качестве терапии первой линии, составила 22 мес. (95% ДИ: 12,1 – не применимо), а медиана общей выживаемости для пациентов, получавших иммунотерапию в качестве терапии второй линии, – 7,8 мес. (95% ДИ: 5,2–13,4). Не выявлено значимого влияния возраста на выживаемость или токсичность. Многофакторный анализ выживаемости показал, что значимыми независимыми прогностическими факторами оказались только балл по шкале общего состояния и число метастазов. Число пациентов очень пожилого возраста было невелико, лишь 16 пациентов были в возрасте 80 лет и старше. Таким образом, необходимо проведение целенаправленных исследований в пожилой популяции.

В настоящее время проводится сравнительное клиническое исследование (NCT03977194) химиотерапии (карбоплатин ежемесячно, паклитаксел еженедельно) и той же химиотерапии в комбинации с атезолизумабом у пациентов с НМРЛ в возрасте от 70 до 89 лет. Можно надеяться, что это исследование позволит получить ответ на вопрос относительно пользы применения комбинации химиотерапии и иммунотерапии в пожилой популяции. В Японии также проводится клиническое исследование II фазы у пациентов в возрасте ≥ 75 лет с высокой экспрессией PD-L1 (балл пропорции опухоли $\geq 50\%$) [30].

Мы приводим суммированные результаты наиболее масштабных исследований по изучению эффективности и безопасности ИКТ у пожилых пациентов (табл.).

При анализе исследований, проведенных в РФ, был найден один клинический случай пациентки 74 лет с плоскоклеточным раком легкого, у которой на фоне терапии пембролизумабом наблюдались значительное улучшение качества жизни, общего состояния, выраженный клинический эффект с сохранением ответа в течение 23 мес. после начала иммунотерапии [44].

ИММУНООПОСРЕДОВАННЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

В научной литературе описывают благоприятный эффект и приемлемую переносимость ИКТ у пожилых пациентов, включая пациентов в возрасте старше 90 лет [45, 46]. В ходе исследования В. Fox et al. благоприятный ответ на лечение (улучшение или стабильное заболевание) регистрировался у 65% (13 из 20) пациентов в возрасте 75–94 лет, иоНЯ 3–4-й ст. наблюдались у 25% (5 из 20) пациентов [5]. Авторы описали различные виды токсичности. Так, у 88-летней женщины с раком легких, получавшей пембролизумаб, отмечалось возникновение артралгии и нестабильности плечевого пояса и тазового пояса. Анализ крови на антитела к цитруллинированному пептиду, к ДНК и на ревматоидный фактор был отрицательным при повышенном уровне С-реактивного белка. Пациентка получала лечение преднизолоном с положительным эффектом. У 75-летней пациентки с меланомой развился миокардит после

назначения ниволумаба. При катетеризации сердца не было выявлено ишемической этиологии процесса; состояние улучшилось после назначения преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут. У 1 пациента в возрасте 77 лет после начала лечения ниволумабом по поводу НМРЛ наблюдалось развитие нефрита и острой почечной недостаточности. Возникшее состояние потребовало прекращения иммунотерапии и лечения преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут. Отмечалось улучшение почечной функции, терапия ниволумабом была продолжена. Через 4 мес. наблюдалось развитие почечной недостаточности после прекращения приема кортикостероидов, что потребовало их возобновления. Кроме того, в данном исследовании был описан случай клинически проявляющегося гипертиреоза и два случая субклинического гипотиреоза у одного пациента без указаний на диабет в анамнезе, развитие гипергликемии после начала иммунотерапии. У двух пациентов отмечалось развитие гипертриглицеридемии 1-й степени на фоне иммунотерапии пембролизумабом. Специфического лечения не потребовалось. У четырех пациентов отмечалось повышение уровня печеночных ферментов 1-й степени, у одного пациента – преходящее повышение уровня ГГТ 3-й степени, однако ни в одном из описанных случаев не потребовалось прекращения иммунотерапии. Диарея 1–2-й степени развивалась у пяти пациентов [5].

Полученные данные показывают, что у более пожилых пациентов высокие дозы кортикостероидов, представляющие собой стандарт лечения иоНЯ, могут быть связаны с плохой переносимостью вследствие высокой коморбидности (например, диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы и др.). Таким образом, несмотря на схожую распространенность токсических эффектов в различных возрастных группах, восстановление пожилых пациентов после возникновения такого рода событий может быть осложнено вследствие плохого функционального статуса и наличия коморбидной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для правильного принятия решений о терапии необходимо дальнейшее изучение факторов, определяющих переносимость и ответ на лечение новыми иммунотерапевтическими препаратами у пожилых пациентов с онкологическими заболеваниями. Влияние исходных факторов, включая функциональные ограничения и наличие гериатрических симптомов, таких как дряхлость и саркопения, непереносимость и эффективность иммунотерапии, требует дальнейшего проспективного изучения. Также необходимы дополнительные данные по частоте развития, видам и степени выраженности побочных эффектов ИКТ в популяции пожилых пациентов для оценки токсичности и влияния препаратов на функциональный статус и другие важные показатели в гериатрической популяции.



Поступила / Received 16.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2021
Принята в печать / Accepted 10.06.2021

- DeSantis C.E., Miller K.D., Dale W., Mohile S.G., Cohen H.J., Leach C.R. et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):452–467. <https://doi.org/10.3322/caac.21577>.
- Pilleron S., Sarfati D., Janssen-Heijnen M., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Soerjomataram I. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. *Int J Cancer*. 2019;144(1):49–58. <https://doi.org/10.1002/ijc.31664>.
- Magnuson A., Sattar S., Nightingale G., Saracino R., Skonecki E., Trevino K.M. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults With Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:e96–e109. https://doi.org/10.1200/EDBK_237641.
- Agostara B., Carruba G., Usset A. The management of cancer in the elderly: targeted therapies in oncology. *Immun Ageing*. 2008;5:16. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-16>.
- Fox B., de Toro Carmena M., Álvarez Álvarez R., Blanco A.C., López C.L., Ramírez S.P. et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor immunotherapy in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(4):555–562. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02161-4>.
- Perier-Muzet M., Gatt E., Péron J., Falandry C., Amini-Adlé M., Thomas L. et al. Association of Immunotherapy With Overall Survival in Elderly Patients With Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2018;154(1):82–87. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.4584>.
- Leonardi G.C., Accardi G., Monastero R., Nicoletti F., Libra M. Ageing: from inflammation to cancer. *Immun Ageing*. 2018;15:1. <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0112-5>.
- Pawelec G. Age and immunity: What is “immunosenescence”? *Exp Gerontol*. 2018;105:4–9. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.024>.
- Elias R., Giobbie-Hurder A., McCleary N.J., Ott P., Hodi F.S., Rahma O. Efficacy of PD-1 & PD-L1 inhibitors in older adults: a meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0336-8>.
- Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E. et al. Nivolumab versus docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
- Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crinó L., Eberhardt W., Poddubskaya E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>.
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.-Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
- Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., Pawel J. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
- Barlesi F., Vansteenkiste J., Spigel D., Ishii H., Garassino M., de Marinis F. et al. Avelumab versus docetaxel in patients with platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer (JAVELIn Lung 200): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1468–1479. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30673-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30673-9).
- Reck M., Rodríguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Csösz T., Fülöp A. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
- Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., De Angelis F. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
- Socinski M.A., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D., Nogami N. et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>.
- Wu Y., Ju Q., Qian B., Zhang F., Shi H. The effectiveness of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients of different ages. *Oncotarget*. 2018;9(8):7942–7948. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23678>.
- Landre T., Uzzan B., Nicolas P., Aparicio T., Zelek L., Mary F. et al. Doublet chemotherapy vs. single-agent therapy with 5FU in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1305–1310. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2296-5>.
- Nishijima T.F., Muss H.B., Shachar S.S., Moschos S.J. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:30–37. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.006>.
- Muchnik E., Loh K.P., Strawderman M., Magnuson A., Mohile S.G., Estrah V., Maggiore R.J. Immune Checkpoint Inhibitors in Real-World Treatment of Older Adults with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(5):905–912. <https://doi.org/10.1111/jgs.15750>.
- Johnpulle R.A., Conry R.M., Sosman J.A., Puzanov I., Johnson D.B. Responses to immune checkpoint inhibitors in nonagenarians. *Oncimmunology*. 2016;5(11):e1234572. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1234572>.
- Betof A.S., Nipp R.D., Giobbie-Hurder A., Johnpulle R., Rubin K., Rubinstein S.M. Impact of Age on Outcomes with Immunotherapy for Patients with Melanoma. *Oncologist*. 2017;22(8):963–971. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0450>.
- Ben-Betzalel G., Steinberg-Silman Y., Stoff R., Asher N., Shapira-Frommer R., Schachter J., Markel G. Immunotherapy comes of age in octagenarian and nonagenarian metastatic melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2019;108:61–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.012>.
- Kugel C.H. 3rd, Douglass S.M., Webster M.R., Kaur A., Liu Q., Yin X. et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res*. 2018;24(21):5347–5356. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1116>.
- Padrón Á., Hurez V., Gupta H.B., Clark C.A., Pandeswara S.L., Yuan B. et al. Age effects of distinct immune checkpoint blockade treatments in a mouse melanoma model. *Exp Gerontol*. 2018;105:146–154. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.025>.
- Marur S., Singh H., Mishra-Kalyani P., Larkins E., Keegan P., Sridhara R. et al. FDA analyses of survival in older adults with metastatic cell lung cancer in controlled trials of PD-1/PD-L1 blocking antibodies. *Semin Oncol*. 2018;45(4):220–225. <https://doi.org/10.1053/j.seminonc.2018.08.007>.
- Nishijima T.F., Shachar S.S., Muss H.B., Tamura K. Patient-Reported Outcomes with PD-1/PD-L1 Inhibitors for Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Oncologist*. 2019;24(7):e565–e573. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0449>.
- Galli G., De Toma A., Pagani F., Randon G., Trevisan B., Prelaj A. Efficacy and safety of immunotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;137:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.08.030>.
- Masuda T., Fujitaka K., Ishikawa N., Nakano K., Yamasaki M., Kitaguchi S. et al. Treatment rationale and design of the PROLONG study: safety and efficacy of pembrolizumab as first-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2020;12(3):1079–1084. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.46>.
- Friedman C.F., Horvat T.Z., Minehart J., Panages K. Efficacy and safety of checkpoint blockade for treatment of advanced melanoma (mel) in patients (pts) age 80 and older (80+). *J Clin Oncology*. 2016;34(15 Suppl):10009. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10009.
- Nosaki K., Saka H., Hosomi Y., Baas P., de Castro G. Jr., Reck M. et al. Safety and efficacy of pembrolizumab (Pembro) monotherapy in elderly patients (Pts) with PD-L1-positive advanced NSCLC: pooled analysis from KEYNOTE-010, -024, and -042. *Ann Oncol*. 2019;30(2 Suppl):1148. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz063.001>.
- Spigel D., Schwartzberg L., Waterhouse D., Chandler J., Hussein M., Jotte R. et al. P3.02c-026 Is nivolumab safe and effective in elderly and PS2 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)? Results of CheckMate 153: Topic: IT. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):1287–1288. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.1821>.
- Herin H., Aspeslagh S., Castanon E., Dyeve V., Marabelle A., Varga A. et al. Immunotherapy phase I trials in patients older than 70 years with advanced solid tumours. *Eur J Cancer*. 2018;95:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.002>.
- Sattar J., Kartolo A., Hopman W.M., Lakoff J.M., Baetz T. The efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in a real-world older patient population. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(3):411–414. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.07.015>.
- Leroy V., Gerard E., Dutriaux C., Prey S., Gey A., Mertens C. et al. Adverse events need for hospitalization and systemic immunosuppression in very elderly patients (over 80 years) treated with ipilimumab for metastatic melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2019;68(4):545–551. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02298-9>.
- Betof A.S., Nipp R.D., Giobbie-Hurder A., Johnpulle R.A.N., Rubin K., Rubinstein S.M. et al. Impact of age on outcomes with immunotherapy for patients with melanoma. *Oncologist*. 2017;22(8):963–971. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0450>.
- Wong A., Williams M., Milne D., Morris K., Lau P., Spruyt O. et al. Clinical and palliative care outcomes for patients of poor performance status treated with anti-programmed death-1 monoclonal antibodies for advanced melanoma. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(6):385–390. <https://doi.org/10.1111/ajco.12702>.
- Luciani A., Toschi L., Fava S., Cortinovis D., Filipazzi V., Tuzi A. et al. Immunotherapy in elderly patients (≥ 75 yrs) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multicenter Italian experience. *Ann Oncol*. 2018;29(8 Suppl). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.094>.
- Verzoni E., Carteni G., Cortesi E., Giannarelli D., De Giglio A., Sabbatini R. et al. Real-world efficacy and safety of nivolumab in previously-treated

- metastatic renal cell carcinoma, and association between immune-related adverse events and survival: the Italian expanded access program. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):99.
41. Yamaguchi O., Imai H., Minemura H., Suzuki K., Wasamoto S., Umeda Y. et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor monotherapy in pretreated elderly patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;85(4):761–771. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04055-7>.
 42. Yamaguchi O., Imai H., Minemura H., Suzuki K., Wasamoto S., Umeda Y. et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor monotherapy in pretreated elderly patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;85(4):761–771. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04055-7>.
 43. Imai H., Wasamoto S., Yamaguchi O., Suzuki K., Sugiyama T., Uchino J. et al. Efficacy and safety of first-line pembrolizumab monotherapy in elderly patients (aged ≥ 75 years) with non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(2):457–466. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03072-1>.
 44. Маркарова Е.В., Когония Л.М., Сташук Г.А. Улучшение качества жизни пожилой пациентки с плоскоклеточным раком легкого на фоне иммунотерапии. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2020;(3):14–18. Режим доступа: http://www.palliamed.ru/publications/pub146/number172/1601294362_da2d590b2a.pdf.
 45. Markarova E.V., Kogoniya L.M., Stashuk G.A. Improving the quality of life of an elderly patient with squamous cell lung cancer during immunotherapy. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya = Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2020;(3):14–18. (In Russ.) Available at: http://www.palliamed.ru/publications/pub146/number172/1601294362_da2d590b2a.pdf.
 46. Johnpulle R.A., Conry R.M., Sosman J.A., Puzanov I., Johnson D.B. Responses to immune checkpoint inhibitors in nonagenarians. *Oncoimmunology*. 2016;5(11):e1234572. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1234572>.
 47. Nishijima T.F., Muss H.B., Shachar S.S., Moschos S.J. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:30–37. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.02.006>.

Информация об авторах:

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; dr.lyadova@gmail.com

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., доцент кафедры онкологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением онкологии №4, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; заведующий кафедрой онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская обл., Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; vlyadov@gmail.com

Information about the authors:

Marina A. Lyadova, Head of the Department of Chemotherapy, City Clinical Oncologic Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; dr.lyadova@gmail.com

Vladimir K. Lyadov, Associate Professor of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Oncology No. 4, City Clinical Oncologic Hospital No. 1; bld. 2, 26 Durova St., Moscow, 129090, Russia; Head of the Department of Oncology, Novokuznetsk State Institute for the Advanced Training of Doctors – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 5 Stroiteley Prospect, Novokuznetsk, Kemerovo region, 654005, Russia; vlyadov@gmail.com

Опыт лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы. BRCA-история одной семьи

А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.Ф. Насретдинов¹, А.А. Измайлов^{1,2}, Ш.И. Мусин^{1,2}, И.А. Меньшикова², А.В. Чашин¹, Н.И. Султанбаева¹

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

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

Резюме

Рак молочной железы (PMЖ) – наиболее распространенный вид злокачественных новообразований и основная причина смертности от рака. Примерно от 5 до 10% случаев PMЖ являются наследственными. BRCA-ассоциированный PMЖ характеризуется более агрессивным течением, чем спорадический. Одним из препаратов, позволяющих улучшить результаты лечения этой группы пациенток, является олапариб. Несколько исследований I и II фаз показали, что PARP-ингибиторы в монотерапии у пациенток с метастатическим PMЖ и герминальной мутацией генов *BRCA1/2* обладают эффективностью. В рандомизированном открытом исследовании III фазы OlympiAD, в котором монотерапия олапарибом сравнивалась со стандартной терапией у пациенток с метастатическим PMЖ с герминальной мутацией генов *BRCA1/2* и отрицательным HER2-статусом, получены многообещающие результаты. Ответ на лечение зарегистрирован в 59,9% случаев в группе олапариба и в 28,8% на стандартной терапии. Полный ответ был зарегистрирован у 9,0% пациенток в группе олапариба и у 1,5% в группе стандартной терапии. Приведен клинический случай лечения пациентки с метастатическим трижды негативным PMЖ с мутацией *BRCA1* с. 5382insC (rs80357906). Получен ответ на терапию олапарибом более 9 мес. после прогрессирования на двух линиях системной химиотерапии. Также рассмотрена родословная пациентки, выявлены родственники со злокачественными опухолями. Проведены скрининговые мероприятия по выявлению родственников пациентки с герминальной мутацией в гене *BRCA1*. У выявленных здоровых родственников с мутацией *BRCA1* с. 5382insC в последующем планируются более тщательные мероприятия для раннего выявления злокачественных новообразований.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, герминальные мутации, ген *BRCA1/2*, родословная, здоровые носители мутаций, PARP-ингибиторы, олапариб

Для цитирования: Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Насретдинов А.Ф., Измайлов А.А., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Чашин А.В., Султанбаева Н.И. Опыт лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы. BRCA-история одной семьи. *Медицинский совет*. 2021;(9):34–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-34-41>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in treating BRCA-associated breast cancer. The BRCA-history of a family

Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Ainur F. Nasretdinov¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Shamil I. Musin^{1,2}, Irina A. Menshikova², Aleksandr V. Chashchin¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹

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

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

Abstract

Breast cancer (BC) is the most common cancer and the primary cause of cancer death. About 5 to 10% of breast cancer cases have a hereditary background. BRCA-related breast cancer is characterized by more aggressive phenotype than sporadic breast cancer. Olaparib is one of the drugs that can improve the results of treatment in this group of patients. Several phase I and II trials have shown that PARP inhibitors are effective as monotherapy in patients with metastatic breast cancer and germline BRCA1/2 mutation. A randomized, open-label, phase III trial (the OlympiAD study) comparing olaparib monotherapy and standard treatment in patients with HER2-negative mBC and a germline BRCA1/2 mutation showed hopeful results. The olaparib group registered an objective response of 59.9% compared to 28.8% in the standard therapy. A complete response was reported for 9.0% of patients in the olaparib group and 1.5% in the standard therapy group. A clinical case of treatment of a triple-negative breast cancer patient with BRCA1 c.5382insC (rs80357906) mutation is presented. There was a response to over 9-month olaparib therapy after progression on two systemic chemotherapy lines. The pedigree of the patient was also considered, her relatives with malignant tumours were identified. Screening tests were done to detect the patient's relatives with a germline mutation in the BRCA1 gene. More thorough tests are planned to be done for early detection of malignant neoplasms in the identified healthy relatives with BRCA1 c.5382insC mutation.

Keywords: hereditary breast cancer, germline mutations, *BRCA1/2* gene, pedigree, healthy carriers of mutations, PARP inhibitors, olaparib

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) – наиболее распространенный вид злокачественных новообразований и основная причина смертности от рака среди женщин во всем мире [1]. Примерно от 5 до 10% случаев PMЖ являются наследственными и до 25% случаев наследственного PMЖ связано с герминальной мутацией определенных генов [2]. Наиболее изучены гены *BRCA1* и *BRCA2*, чьи высокопенетрантные мутации связаны с синдромом наследственного PMЖ и яичников [3, 4]. Женщины с мутациями генов *BRCA1/2* имеют пожизненный риск развития PMЖ и яичников от 45 до 75% и от 18 до 40% соответственно [5–7].

BRCA-ассоциированный PMЖ характеризуется более агрессивным течением, чем спорадический. Ассоциированный с мутацией в генах *BRCA1/2* PMЖ чаще бывает вариантом трижды негативного морфологического подтипа [5, 8–11]. Была выдвинута гипотеза, что BRCA-ассоциированный PMЖ имеет худший прогноз по сравнению со спорадической формой PMЖ. Важным шагом в эволюции лекарственной терапии PMЖ явилось изучение как соматических, так и герминальных мутаций [11, 12]. Исследования мутаций позволили разработать PARP-ингибиторы, которые способствуют коллапсу репликационной вилки с образованием двуниевых разрывов ДНК с последующей гибелью злокачественной клетки.

В литературном обзоре, посвященном BRCA-ассоциированному PMЖ, обработано 1330 статей из базы PUBMED, изучены данные 105 220 пациенток, из которых 3588 (3,4%) являются носителями мутации генов *BRCA1/2* [13]. Двадцать семь исследований были включены в метаанализ для оценки общей выживаемости (ОВ). Метаанализ показал значительно более высокий риск смерти для носителей мутации гена *BRCA1* по сравнению с контрольной группой (ОР 1,30, 95% ДИ 1,11–1,52; $p = 0,001$).

Прогностическая роль мутаций гена *BRCA2* с точки зрения ОВ оценивалась в 12 исследованиях. Метаанализ этих данных показал более низкую специфическую выживаемость, связанную с PMЖ, для носителей мутации гена *BRCA2* по сравнению с контрольной группой в обеих популяциях в целом (ОР 1,29, 95% ДИ 1,03–1,62; $p = 0,03$).

В графике, представленном на рис. 1, продемонстрирована специфическая выживаемость для PMЖ, связанная с мутационным статусом, по данным различных авторов. Безусловно, наличие мутации в генах *BRCA1/2* ухудшает прогноз в этой группе пациенток.

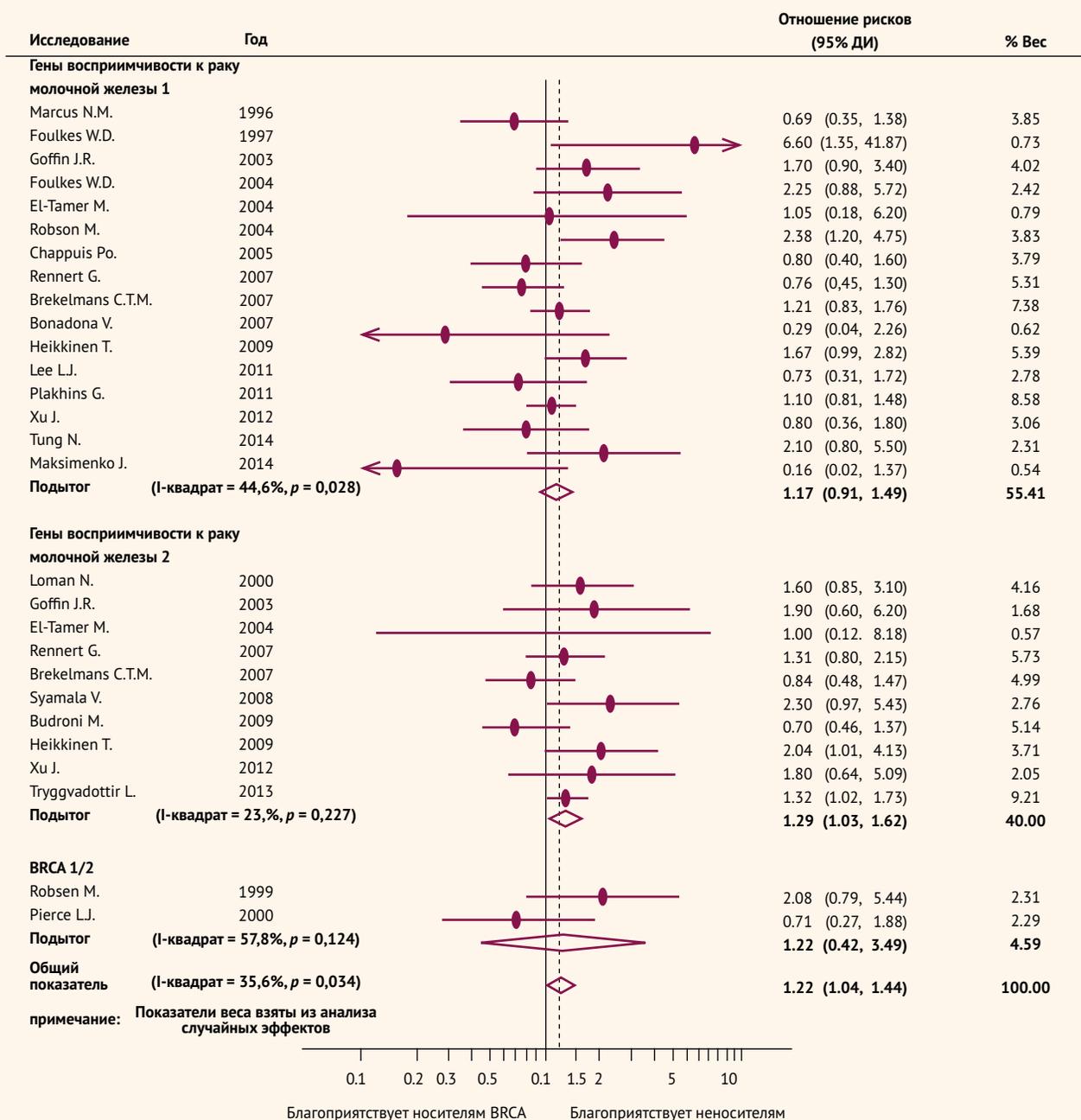
Одним из препаратов, позволяющих улучшить результаты лечения в этой группе, является олапариб.

Результаты клинических исследований I и II фаз указали на эффективность применения PARP-ингибиторов у пациенток с метастатическим PMЖ и наличием герминальной мутации в генах *BRCA1/2* [14, 15].

В рандомизированном открытом исследовании III фазы OlympiAD, в котором монотерапия олапарибом сравнивалась со стандартной терапией у пациенток с метастатическим PMЖ с герминальной мутацией генов *BRCA1/2* и отрицательным HER2 статусом и получавшим не более двух предшествующих линий химиотерапии по поводу метастатического рака, олапариб продемонстрировал многообещающие результаты. Пациентки были распределены случайным образом в соотношении 2:1 в группу олапариба по 600 мг/сут или в группу стандартной терапии (капецитабин, эрибулин или винорельбин). Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или появления неприемлемой токсичности. После прогрессирования заболевания лечение оставалось на усмотрение исследователя. Кроссовер на олапариб не был разрешен в этом исследовании. С 7 апреля 2014 г. по 27 ноября 2015 г. в общей сложности 302 пациентки были рандомизированы, из них 205 – в группу олапариба, а 97 – в группу стандартной терапии. Первичная конечная точка была оценена после 234 (77,5%) случаев прогрессирования заболевания (по оценке заслепленной независимой центральной команды) или смерти. Медиана ВБП была значимо выше в группе олапариба, чем в группе стандартной терапии (7,0 мес. против 4,2 мес.; отношение рисков прогрессирования болезни или смерти 0,58; 95% доверительный интервал – ДИ от 0,43 до 0,80; $p < 0,001$; рис. 2).

Через 12 мес. у 25,9% пациентов в группе олапариба и у 15,0% пациентов в группе стандартной терапии не было отмечено прогрессирования заболевания или смерти. По данным независимой центральной команды, ответ на лечение зарегистрирован у 100 пациенток из 167 с имеющимися измеряемыми очагами в группе олапариба (59,9%; 95% ДИ от 52,0 до 67,4) и у 19 из 66 пациенток на стандартной терапии (28,8%; 95% ДИ от 18,3 до 41,3). Полный ответ был зарегистрирован у 9,0% пациенток в группе олапариба и у 1,5% в группе стандартной терапии. Медиана продолжительности ответа составила 6,4 мес. в группе олапариба и 7,1 мес. в группе стандартной терапии, медиана времени до наступления ответа составила 47 и 45 дней

● Рисунок 1. Специфичная выживаемость для РМЖ по мутационному статусу BRCA [13]
 ● Figure 1. Breast cancer-specific survival according to BRCA mutation status [13]



соответственно [16]. Медианы времени до наступления ответа были практически равнозначны как для олапариба, так и для стандартной терапии, этот факт важен для пациентов с выраженной симптоматикой и быстрой прогрессией.

Хотя в целом нет существенной разницы в ОВ для групп олапариба и стандартной терапии (рис. 3), целью этого исследования не являлась оценка различий в ОВ. Анализ ОВ также может быть затруднен последующими линиями терапии.

Проведение исследования для пациенток с трижды негативным РМЖ является важным, учитывая ограниченное количество вариантов после прогрессии на антрациклинах и таксанах.

BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РМЖ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Мы приводим клиническое наблюдение пациентки с наследственным раком.

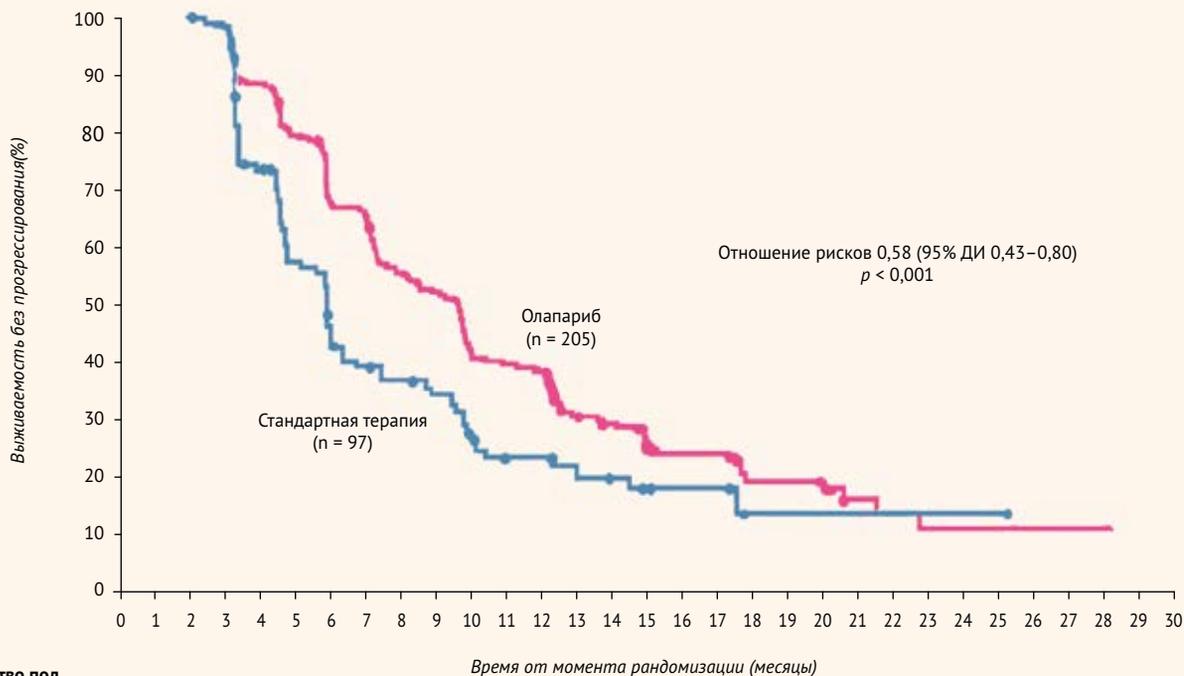
Жизнь с BRCA. Онкологическая родословная семьи

Из семейного анамнеза отмечено наличие злокачественных новообразований у родственников со стороны отца. У тети пациентки был установлен РМЖ: в возрасте 49 лет манифестация злокачественной опухоли. У отца – рак предстательной железы, манифестация в возрасте 62 лет. У родного брата пациентки в возрасте 63 года констатирован рак желудка. По результатам молекулярно-генетического

● **Рисунок 2.** Медиана выживаемости без прогрессирования по Kaplan–Meier [16]

● **Figure 2.** Kaplan–Meier curve of median progression-free survival [16]

Выживаемость без прогрессирования



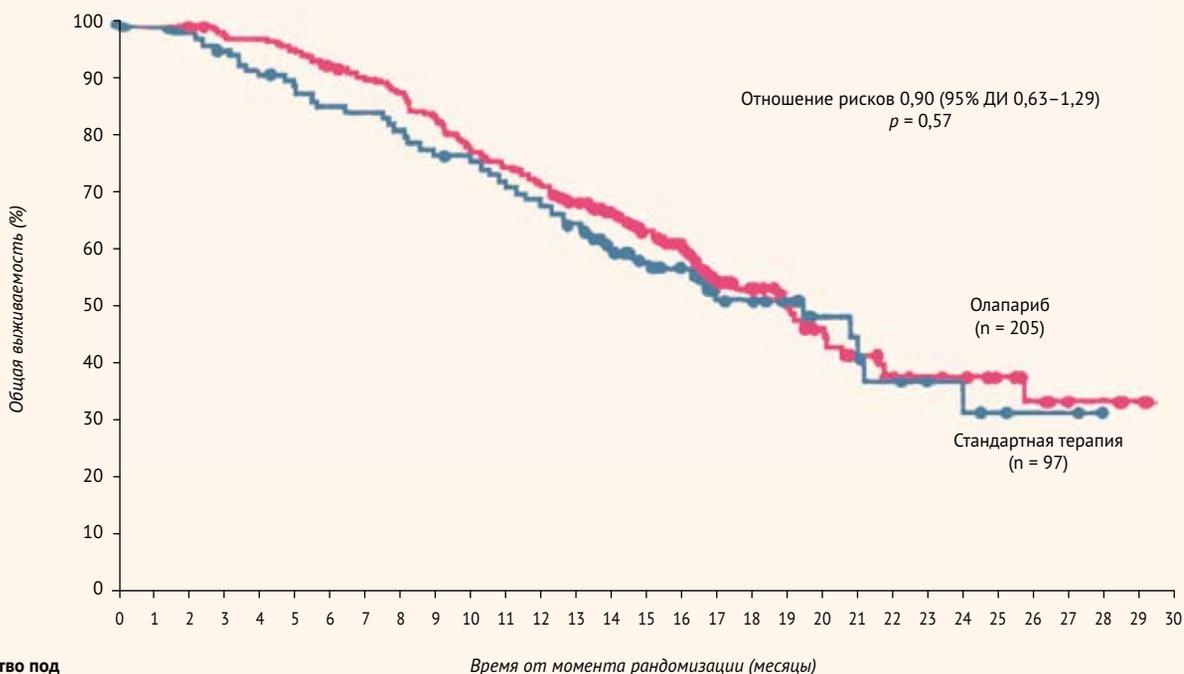
Количество под угрозой выбывания

Олапариб	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
Стандартная терапия	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

● **Рисунок 3.** Общая выживаемость в исследовании OlympiAD по Kaplan–Meier [14]

● **Figure 3.** Kaplan–Meier curve of overall survival in OlympiAD study [14]

Общая выживаемость



Количество под угрозой выбывания

Олапариб	205	205	205	201	199	195	189	183	178	170	159	153	146	133	109	93	78	59	46	38	30	25	18	15	14	12	8	6	4	2	0
Стандартная терапия	97	93	92	88	85	82	78	77	74	71	69	65	62	57	50	39	34	28	24	21	13	12	9	8	7	5	4	4	2	0	0

тестирования родственников пробанда выявлено наличие мутации с. 5382insC в гене *BRCA1* у ее дочери, двоюродного племянника, а также троюродных племянниц. На рис. 4 представлено генеалогическое древо пациентки.

Пациентка Н. 1955 г.р. в возрасте 60 лет обратилась в онкологический диспансер по поводу опухолевидного образования в правой подмышечной области в августе 2015 г. При обследовании выявлено наличие опухоли добавочной молочной железы. Гистология: инфильтрирующая карцинома молочной железы, неспецифический тип умеренной степени злокачественности. ИГХ: Эр-, Пр-, Her2neu-, Ki67 –35%.

Установлен диагноз – рак добавочной доли правой молочной железы ст. IIIA T3N1M0 гр. II. Пациентке проведено 4 курса неоадьювантной химиотерапии в режиме доксорубин + циклофосфан с частичным ответом и 19.01.2016 выполнена резекция эктопированной доли правой молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией. Морфологически констатирована 4-я степень патоморфоза. Проведено 4 курса адьювантной химиотерапии в прежнем режиме, лечение завершила в мае 2016 г.

Через 41 мес. от манифестации заболевания в феврале 2019 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания – метастазы во внутригрудные, подмышечные лимфоузлы слева, легкие.

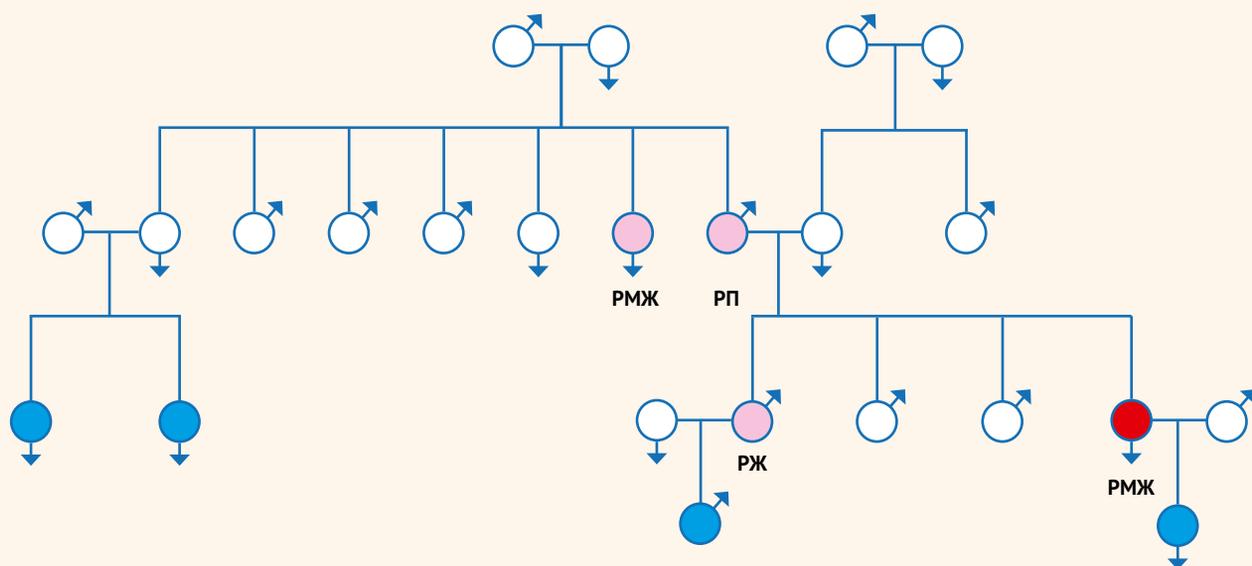
С учетом ранее проведенного лечения с препаратами антрациклинового ряда и достижения кумулятивной дозы пациентке проведено 12 еженедельных введений пакли-

таксела в дозе 80 мг/м². В связи с прогрессией заболевания лечение завершено в июне 2019 г. Клинически у пациентки на фоне терапии паклитакселом отмечалось нарастание одышки, в связи с чем она была направлена на обследование. По данным ПЭТ КТ от 12.07.2019 констатирована прогрессия заболевания. Таким образом, у пациентки на фоне терапии паклитакселом через 2 мес. отмечена прогрессия заболевания.

С августа 2019 г. переход на 2-ю линию химиотерапии: эрибулин 1,4 мг/м² в 1-й, 8-й дни; цикл 21 день. До июня 2020 г. проведено 10 курсов химиотерапии по данной схеме. По данным ПЭТ КТ от 10.11.2019 на фоне лекарственной терапии эрибулином констатирована положительная динамика, а по данным ПЭТ КТ от 10.11.2019 на фоне химиотерапии отмечена стабилизация заболевания. На фоне терапии эрибулином через 11 мес. констатирована прогрессия заболевания. По данным ПЭТ КТ от 15.06.2020 (рис. 5, а, б) в сравнении с 12.07.2019 повышение метаболической активности во внутригрудных лимфоузлах, в очагах правой молочной железы (увеличение размеров), появились новые очаги поражения во внутригрудных лимфоузлах.

Принимая во внимание особенности трижды негативного РМЖ, проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого было выявлено наличие герминальной мутации *BRCA1* с. 5382insC (rs80357906) от 13.07.2020 в образцах крови и опухолевой ткани пациентки методом ПЦР.

● **Рисунок 4.** Генеалогическое древо пробанда. *BRCA*–история одной семьи
● **Figure 4.** Family tree of the proband. The *BRCA*-history of a family



♂ – мужчины; ♀ – женщины; ♂ – мужчины со злокачественными новообразованиями в анамнезе; ♀ – женщины со злокачественными новообразованиями в анамнезе; ♂ – здоровые мужчины с герминальной мутацией с.5382insC в гене *BRCA1*; ♀ – здоровые женщины с герминальной мутацией с.5382insC в гене *BRCA1*; ▣ – пробанд; РП – рак предстательной железы; РМЖ – рак молочной железы; РЖ – рак желудка

Наличие герминальной мутации у пациентки явилось показанием для направления кровных родственников больной на определение мутации с. 5382insC в гене *BRCA1* и рекомендацией для лечения самой пациентки PAR-ингибиторами.

В качестве PARP-ингибитора при лечении BRCA-ассоциированного РМЖ, согласно клиническим рекомендациям, рекомендован олапариб, который пациентка начала принимать с августа 2020 г.

Суточная доза таблетированной формы олапариба составляет 600 мг. Лечение планируется до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. На фоне проводимой терапии в первые 4 нед. пациентка отмечала слабость до II ст., эпизоды тошноты I ст. по СТСАЕ v 5.0. Гематологической токсичности или каких-либо других побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не отмечено.

На контрольном ПЭТ КТ от 25.11.2020: метаболически активное объемное образование правой молочной железы; фоновый правый подмышечный лимфоузел – злокачественного генеза. Метаболически активные внутригрудные лимфоузлы (рис. 6). В сравнении с ПЭТ КТ от 15.06.2020 – положительная динамика, зарегистрирован частичный ответ. В настоящее время пациентка продолжает терапию олапарибом в прежней дозе. Редукции или отмены олапариба не было.

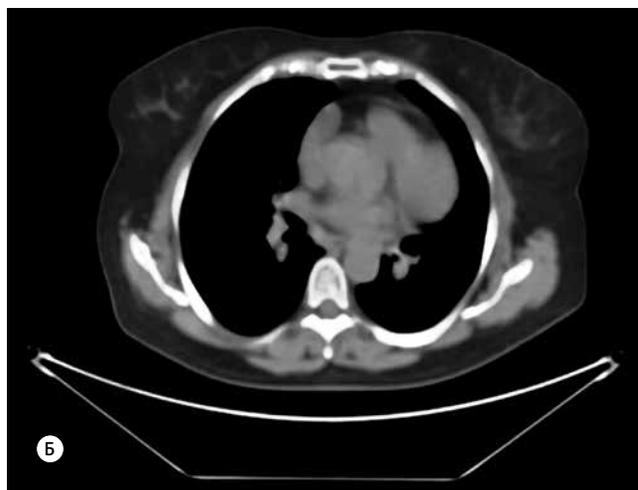
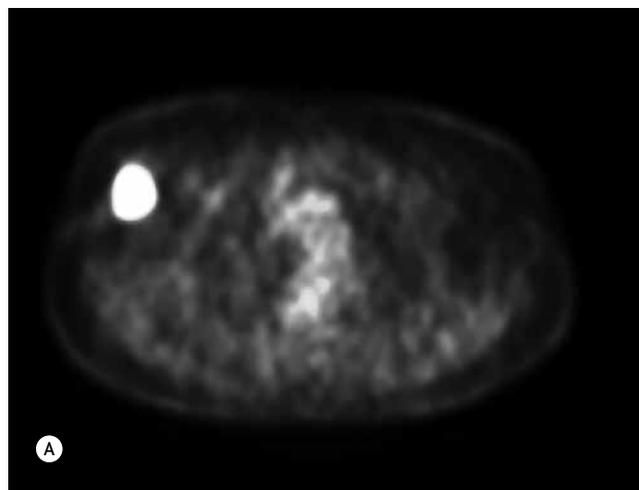
Результаты анализа BRCA-ассоциированных злокачественных новообразований у одной семьи показали, что скрининг мутаций *BRCA 1/2* может иметь решающее значение для раннего выявления злокачественных новообразований. Исходя из вышеизложенного родственникам пациента было предложено пройти молекулярно-генетическое тестирование на наличие мутации *BRCA1* с. 5382insC. Среди кровных родственников проба у дочери пациентки, двоюродного племянника, а также у двух троюродных племянниц выявлены герминальные мутации с. 5382insC в гене *BRCA1*. Указанным родственникам пациента даны рекомендации по профилактике и скринингу злокачественных новообразований

молочных желез и яичников. Скрининг предполагается с достижения возраста 40 лет, в настоящее время дочери пациентки 39 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

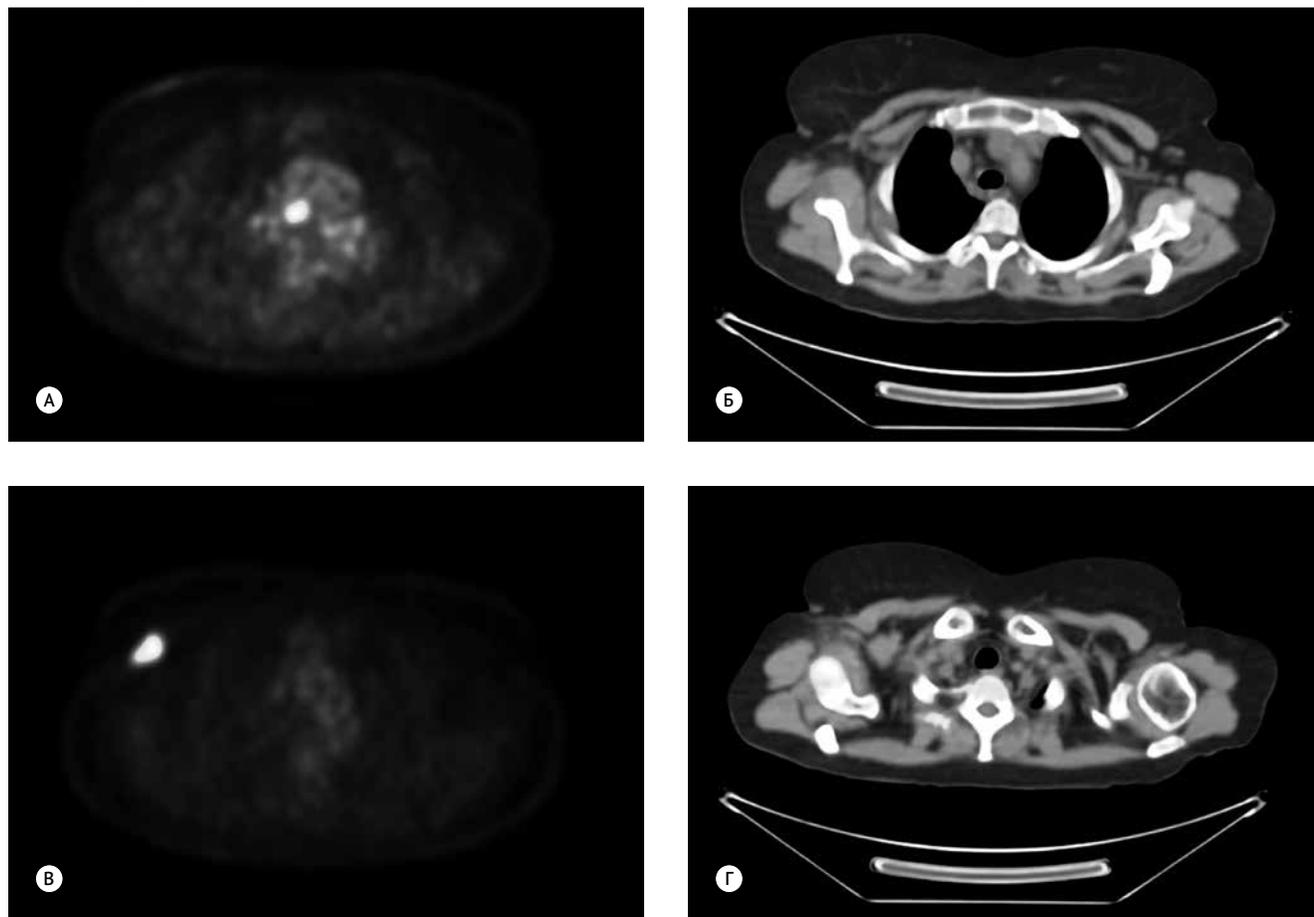
Олапариб действительно демонстрирует оптимальные результаты в противоопухолевой терапии BRCA-мутированного РМЖ. В представленном клиническом примере олапариб показал не только объективный ответ, но и 10-месячную ВБП на момент среза, уже в 3-й линии терапии метастатического РМЖ, и вполне управляемый спектр побочных явлений. Обладая преимуществом в спектре токсических проявлений в сравнении с возможно применимой химиотерапией (в исследовании OlympiAD частота нежелательных явлений 3-й и выше степени токсичности по критериям СТС АЕ 5.0 составила 38% в группе олапариба и 49,5% в группе химиотерапии), описываемый PARP-ингибитор становится более выгодной опцией для лечения пациенток с мутацией в гене *BRCA* на поздних линиях [17]. Однако, надо заметить, что герминальная мутация в гене *BRCA* подразумевает нечто большее, чем прогностический фактор ответа на таргетную терапию. Наследственная *BRCA*-мутация – болезнь не одного человека, но семейная болезнь. Родственники пациента и потенциальные носители герминальной мутации предрасположены к появлению злокачественных новообразований молочной железы, яичников и фаллопиевых труб, грудной железы у мужчин, поджелудочной и предстательной желез [18]. Мероприятия, направленные на поиск носителей данной мутации у родственников пациента, а в приведенном случае у дочери, двоюродного племянника, а также троюродных племянниц, могут проспективно помочь выявлению злокачественных новообразований, ассоциированных с герминальной мутацией гена *BRCA*, на ранних стадиях. Это позволит оказать выраженное влияние на улучшение показателей смертности от заболевания и выявление опухоли на ранней стадии.

- **Рисунок 5.** ПЭТ КТ от 15.06.2020: повышение метаболической активности в очагах правой молочной железы (увеличение размеров)
- **Figure 5.** PET-CT scans of June 15, 2020: foci of increased metabolic activity in the right breast (increase in size)



● **Рисунок 6.** ПЭТ КТ от 25.11.2020: А, Б – метаболически активные внутригрудные лимфоузлы; В, Г – метаболически активное объемное образование правой молочной железы

● **Figure 6.** PET-CT scans of November 25, 2020: А, Б – metabolically active intrathoracic lymph nodes; В, Г – right breast metabolically active mass



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение герминальных мутаций в гене *BRCA 1/2* способствует ранней выявляемости злокачественных новообразований. Также, в свою очередь, персонализация лечения этой группы пациенток позволяет улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты терапии.

Олапариб в нашей практике показал хороший противоопухолевый эффект. Препарат продемонстрировал безопасный профиль токсичности, вызывая слабость 2-й степени и тошноту 1-й степени. Через 10 мес. после начала терапии прогрессирования заболевания не отмечается, и пациентка остается на терапии олапарибом.

В лечении больных трижды негативным РМЖ, где не так много опций, PARP-ингибиторы являются современной и эффективной терапией. Знание о наличии мутации в гене *BRCA* может повлиять на исход заболевания, добавление олапариба позволяет улучшить показатели ВБП и ОВ. Олапариб продемонстрировал удовлетворительный профиль переносимости.

BRCA – диагностика является крайне важным элементом не только в лечении пациента, но и профилактике многих онкологических нозологий.



Поступила / Received 04.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2021

Принята в печать / Accepted 02.06.2021

Список литературы / References

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
2. Shiovitz S., Korde L.A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1291–1299. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv022>.
3. Hall J.M., Lee M.K., Newman B., Morrow J.E., Anderson L.A., Huey B., King M.C. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science.* 1990;250(4988):1684–1689. <https://doi.org/10.1126/science.2270482>.
4. Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J., Quirk Y., Ford D., Collins N. et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, *BRCA2*, to chromosome 13q12-13. *Science.* 1994;265(5181):2088–2090. <https://doi.org/10.1126/science.8091231>.
5. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5):1117–1130. <https://doi.org/10.1086/375033>.
6. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
7. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science.* 2003;302(5645):643–646. <https://doi.org/10.1126/science.1088759>.

8. Staaf J, Glodzik D, Bosch A, Vallon-Christersson J, Reuterswärd C, Häkkinen J. et al. Whole-genome sequencing of triple-negative breast cancers in a population-based clinical study. *Nat Med*. 2019;25(10):1526–1533. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0582-4>.
9. Lakhani S.R., Jacquemier J., Sloane J.P., Gusterson B.A., Anderson T.J., van de Vijver M.J. et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Nat Cancer Inst*. 1998;90(15):1138–1145. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.15.1138>.
10. Southey M.C., Ramus S.J., Dowty J.G., Smith L.D., T esoriero A.A., Wong E.E. et al. Morphological predictors of BRCA1 germline mutations in young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2011;104(6):903–909. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.41>.
11. Sultanbaev A., Minniakhmetov I., Sultanbaeva N., Menshikov K., Nasretidinov A., Musin S. Identification of gene mutations in patients with breast cancer in a region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl. 6):S1250. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.045>.
12. Sultanbaev A., Menshikov K., Musin S., Nasretidinov A., Sultanbaeva N. Inhibitors of Cyclin-dependent Kinases 4/6 for Breast Cancer Patients with different Somatic Mutations of the PIK3CA Gene. *Physician*. 2021;7(1). <https://doi.org/10.38192/1.7.1.eaf020>.
13. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E., Olopade O.I., Huo D. Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(40):e4975 <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004975>.
14. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncology*. 2015;33(3):244–250. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728>.
15. Tutt A., Robson M., Garber J.E., Domchek S.M., Audeh M.W., Weitzel J.N. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235–244. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60892-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60892-6).
16. Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New Eng J Med*. 2017;377(6):523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
17. Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.A., Senkus E., Xu B. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>.
18. Lee M.V., Katabathina V.S., Bowerson M.L., Mityul M.I., Shetty A.S., Elsayes K.M. et al. BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management. *Radiographics*. 2017;37(4):1005–1023. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160144>.

Информация об авторах:

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

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

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

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

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

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID: 0000-0002-8665-8895; i-menshikova@bk.ru

Чашин Александр Владимирович, врач-онколог хирургического отделения №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; ORCID: 0000-0003-4428-8360; rkodrb@yandex.ru

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

Information about the authors:

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

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

Ainur F. Nasretidinov, Oncologist at the Outpatient Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-8340-7962; rkodrb@yandex.ru

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

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

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan 450000, Russia; ORCID: 0000-0002-8665-8895; i-menshikova@bk.ru

Aleksandr V. Chashchin, Oncologist at the Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0003-4428-8360; rkodrb@yandex.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist at the Department of Anticancer Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; ORCID: 0000-0001-5926-0446; nd.sultan@rambler.ru

Эрлотиниб: как увеличить длительность эффективного применения ингибиторов тирозинкиназ при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR

Е.И. Борисова✉, ORCID: 0000-0001-8907-1523, doctorborisova@yandex.ru

С.Л. Гуторов, ORCID: 0000-0001-5912-1155, s1gutorov@gmail.com

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

Резюме

Ингибиторы тирозинкиназ 1–3-го поколения являются основным методом лечения при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR. При прогрессировании на фоне ингибиторов тирозинкиназ 1-го или 2-го поколения в первой линии примерно у 60% пациентов выявляется мутация T790M. У таких пациентов возможно назначение осимертиниба во второй линии. Альтернативой является назначение осимертиниба в первой линии, но это ограничивает варианты последующего лечения, в связи с чем важной задачей является поиск стратегии, позволяющей максимально продлить эффективное лечение ингибиторами тирозинкиназ. Одним из рациональных подходов представляется применение комбинации ингибитора тирозинкиназ 1-го поколения с антиVEGF-агентами. В доступной литературе показано повышение эффективности при совместном применении эрлотиниба и антиангиогенных препаратов. Комбинация эрлотиниба и бевацизумаба, по данным ряда исследований, второй-третьей фазы привела к статистически значимому увеличению выживаемости без прогрессирования, однако не показала значимого увеличения общей выживаемости. В исследовании третьей фазы RELAY комбинация эрлотиниба и рамуцирумаба показала эффективность, сравнимую с применением осимертиниба в первой линии, однако результаты общей выживаемости пока недоступны. При этом открываются более широкие возможности выбора режима второй линии с учетом известной частоты выявления мутации T790M. Обсуждается попытка оптимизировать последовательность лечения, опцией которого является назначение комбинации эрлотиниба с бевацизумабом или рамуцирумабом в первой линии и осимертиниба во второй при наличии мутации T790M.

Ключевые слова: эрлотиниб, немелкоклеточный рак легкого, мутация EGFR, бевацизумаб, рамуцирумаб

Для цитирования: Борисова Е.И., Гуторов С.Л. Эрлотиниб: как увеличить длительность эффективного применения ингибиторов тирозинкиназ при немелкоклеточном раке легкого с мутацией EGFR. *Медицинский совет.* 2021;(9):42–47. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-42-47>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Erlotinib: How to increase the duration of effective use of tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer with EGFR mutation

Elena I. Borisova✉, ORCID: 0000-0001-8907-1523, doctorborisova@yandex.ru

Sergey L. Gutorov, ORCID: 0000-0001-5912-1155, s1gutorov@gmail.com

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

Abstract

Tyrosine kinase inhibitors of the first, second and third generations are the main treatment method for non-small cell lung cancer with EGFR mutation. About 60% of patients progressing on a first-generation or second-generation tyrosine kinase inhibitor acquire T790M mutation. An alternative is first-line osimertinib, but second-line treatment options are limited, and therefore it is important to find a strategy that allows to extend the effective treatment of TKI. One of the rational approaches is the use of a combination of a first-generation tyrosine kinase inhibitor with anti-VEGF agents. The available information sources show an increase in the effectiveness of the combined use of erlotinib and antiangiogenic drugs-bevacizumab and ramucirumab. The combination of erlotinib and bevacizumab in several studies of the second – third phase, led to a statistically significant increase in progression-free survival, but did not show a significant increase in overall survival. In the Phase 3 RELAY study, the combination of erlotinib and ramucirumab showed comparable efficacy with the third-generation TKI – osimertinib in the first line, however, overall survival results are not yet available. At the same time, there are more opportunities to choose the second-line mode, taking into account the known frequency of detection of the T790M mutation. The optimal treatment sequence is discussed, with the option of prescribing a combination of erlotinib with bevacizumab or ramucirumab in the first line and osimertinib in the second in the presence of the T790M mutation. In such patients, osimertinib may be prescribed in the second line.

Keywords: erlotinib, non-small cell lung cancer, EGFR mutation, bevacizumab, ramucirumab

For citation: Borisova E.I., Gutorov S.L. Erlotinib: How to increase the duration of effective use of tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer with EGFR mutation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):42–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-42-47>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эрлотиниб – низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназного домена EGFR, показавший эффективность в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с активирующей мутацией EGFR. В ряде крупных рандомизированных исследований показано значительное увеличение выживаемости без прогрессирования при применении эрлотиниба и других ингибиторов тирозинкиназ (ТКИ) в сравнении со стандартной химиотерапией. При этом различий в общей выживаемости не получено, что обусловлено высокой частотой применения ТКИ в последующих линиях у участвовавших в клинических исследованиях больных, имевших прогрессирование на фоне химиотерапии первой линии; в то же время в ретроспективном исследовании было показано очевидное (более чем в два раза) увеличение общей выживаемости у пациентов, получавших ТКИ на любом этапе лечения, по сравнению с историческим контролем [1]. По данным различных исследований, медиана времени без прогрессирования (ВБП) при применении эрлотиниба в первой линии составляла от 10 до 13 мес. [2, 3]. Ранее нами уже был опубликован пример длительного эффекта на фоне лечения эрлотинибом у больного НМРЛ IV стадии с мутацией EGFR, при этом общая продолжительность лечения составила 68 мес. [4].

Около 60% пациентов, прогрессирующих на фоне лечения ТКИ 1–2-го поколения, имеют мутацию T790M [5–7] и как опцию могут получить во второй линии ТКИ 3-го поколения осимертиниб.

Рандомизированное исследование 3-й фазы (AURA3, NCT02151981), сравнившее эффективность лечения осимертинибом и химиотерапией у пациентов с выявленной мутацией T790M после прогрессирования на ТКИ 1-го поколения, показало увеличение ВБП (10,1 vs 4,4 мес.; ОР 0,30; 95% ДИ 0,23–0,41, $p < 0,001$) [8]. Осимертиниб также зарегистрирован в первой линии лечения НМРЛ с мутацией EGFR. В клиническом исследовании FLAURA показано увеличение медианы ВБП в сравнении с эрлотинибом и гефитинибом с 10,2 до 18,9 мес. (ОР 0,46; 95% ДИ: 0,37–0,57, $p < 0,001$) [9], было также показано увеличение общей выживаемости (ОВ) – 38,6 мес. vs 31,8 мес. (ОР 0,80; 95% ДИ: 0,64–1,0, $p = 0,046$) [10].

Таким образом, ТКИ 1–3-го поколения позволяют добиться у пациентов с EGFR + НМРЛ длительного эффекта при невысокой токсичности лечения и остаются основным методом лечения, предпочтительно в первой линии.

После прогрессирования на ТКИ может быть назначена химиотерапия, паллиативное лечение или исследовательские режимы [11, 12]. Необходимо отметить, что ингибиторы контрольных иммунных точек показали меньшую эффективность при наличии мутацией EGFR [13]. В связи с этим важной проблемой является поиск стратегий, которые позволят увеличить длительность ответа на ТКИ, максимально отложив необходимость назначения химиотерапии. В нашей предыдущей статье мы обсуждали стратегию сохранения лечения ТКИ при медленном прогрессировании заболевания. При «олигопрогрессировании» локальное воздействие на единичные растущие очаги позволяет продолжить иницилирующее лечение, обеспечивая адекватный контроль болезни.

КОМБИНАЦИЯ ТИРОЗИНКИНАЗ С БЕВАЦИЗУМАБОМ: УВЕЛИЧЕНИЕ ВРЕМЕНИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Одной из представляющихся эффективными стратегий является комбинированная блокада сигнальных путей EGFR и VEGF в первой линии лечения.

Предклинические данные продемонстрировали взаимосвязь VEGF- и EGFR-сигнальных путей [14]. По данным исследований в эксперименте, добавление бевацизумаба к эрлотинибу позволило преодолеть развитие резистентности к ТКИ, хотя механизм этого явления до конца неясен [15].

Получены интересные клинические данные при использовании комбинации «эрлотиниб + бевацизумаб». Это – несколько исследований II фазы и исследование III фазы NEJ026, подтвердившее эффективность данной комбинации.

В рандомизированное исследование II фазы J025567 [16] были включены 152 пациента, получившие эрлотиниб + бевацизумаб или эрлотиниб в монотерапии. Медиана ВБП составила 16,4 мес. в группе с бевацизумабом по сравнению с 9,8 мес. при монотерапии (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,35–0,76, $p = 0,0005$). В то же время медианы ОВ практически не различались – 47,0 vs 47,4 мес., ОР 0,81; 95% ДИ: 0,53–1,23, $p = 0,32$. При этом процент 5-летней выживаемости был выше при комбинации (41% vs 35%). Необходимо отметить, что дизайн исследования J025567 не был рассчитан на оценку ОВ. H. Saito et al. [17] отмечают, что только половина пациентов, участвовавших в исследовании, дали согласие и были включены в оцен-

ку ОВ. Учитывая это, с нетерпением ожидали результаты исследования NEJ026.

Исследование NEJ026 (UMIN000017069) III фазы включило 228 пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ. Рандомизация проводилась на две группы лечения: эрлотиниб 150 мг/сут + бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. vs эрлотиниб в монотерапии. Обе группы были хорошо сбалансированы по основным характеристикам (гистологическая форма, мутации EGFR, наличие метастазов в головной мозг без клинических проявлений и пр.). После прогрессирования всем пациентам проводилось стандартное лечение – химиотерапия с включением препаратов платины и пеметрекседа; те пациенты, которые получали эрлотиниб в монорежиме, во второй линии получали также бевацизумаб. Медиана ВБП составила 16,9 vs 13,3 мес., ОР 0,605, 95% ДИ 0,417–0,877. Объективный ответ отмечен у 72% больных в группе с добавлением бевацизумаба и у 66% в группе монотерапии ($p = 0,31$). Токсичность > 3-й степени была выше в комбинации: 88 vs 46%. Различия обусловлены преимущественно за счет токсичности, характерной для бевацизумаба, которую авторы сочли контролируемой (гипертензия – 23 vs 1%, протеинурия 7 vs 1%), геморрагические осложнения 3-й степени отмечены у 2% пациентов при применении бевацизумаба и 1% – при монотерапии эрлотинибом [17]. Эти данные позволили внести комбинацию эрлотиниба и бевацизумаба в стандарты лечения в Европе и США.

В 2020 г. были представлены данные по общей выживаемости исследования NEJ026 [18]. На момент оценки ОВ медиана времени наблюдения составила 39,2 мес. Медиана ОВ была выше в группе «бевацизумаб + эрлотиниб» и составила, соответственно, 51 vs 46 мес. (ОР 1,00, 95% ДИ 0,68–1,48), однако разница не была статистически достоверной.

Аналогичные данные получены в метаанализе [19], включившем 10 клинических исследований, в 6 из которых была представлена ОВ на декабрь 2019 г. Авторы пришли к выводу, что добавление бевацизумаба к эрлотинибу дает значимое увеличение ВБП (ОР 0,63, 95% ДИ: 0,57–0,70, $p < 0,001$), но разница не имела статистических различий (ОР 1,03, 95% ДИ: 0,91–1,17, $p = 0,24$).

Интересно также, что в исследовании NEJ026 отмечено преимущество комбинации бевацизумаба и эрлотиниба у пациентов с мутацией Leu858Arg, в то время как обычно такие опухоли менее чувствительны к ТКИ 1-го поколения в сравнении с делециями 19-го экзона. По данным исследования II фазы BELIEF [20], комбинация эрлотиниба с бевацизумабом была более эффективной при наличии мутации T790M, появление которой является наиболее частым механизмом развития резистентности к ингибиторам 1–2-го поколения.

КОМБИНАЦИЯ ТИРОЗИНКИНАЗ С РАМУЦИРУМАБОМ: ПЕРСПЕКТИВЫ

Необходимо отметить, что бевацизумаб связывает только VEGF-A-рецепторы, в то время как альтернативный

антиVEGF-агент рамуцирумаб обладает более широким спектром воздействия – он связывает экстрацеллюлярный домен VEGFR-2, таким образом, блокируя рецепторы VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, обеспечивая более полную блокаду ангиогенеза и более широкую противоопухолевую активность [21].

Исходя из этого, комбинация эрлотиниба с рамуцирумабом представляет большой интерес с точки зрения увеличения эффективности режима.

Она изучена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы RELAY (NCT02411448) [22]. Включено 450 пациентов с диссеминированным EGFR+ НМРЛ, не получавших ранее лечения. Сравнивали комбинацию эрлотиниба 150 мг/сут и рамуцирумаба 10 мг/кг каждые 2 нед. с монотерапией эрлотинибом. При первом промежуточном анализе медиана наблюдения составила 20,7 мес., прогрессирование было отмечено у 48% в группе с рамуцирумабом и у 65% пациентов в группе эрлотиниба/плацебо. Медиана ВБП составила, соответственно, 19,4 vs 12,4 мес.; ОР 0,59, 95% ДИ 0,46–0,76, $p < 0,0001$. Это различие сохранялось практически во всех подгруппах, в т. ч. в подгруппах с делецией 19-го экзона и мутацией Leu858Arg. Ответ опухоли – частота полных и частичных регрессий – существенно не отличался в обеих группах. На момент промежуточного анализа было недостаточно данных для оценки ОВ. Тем не менее с учетом разницы в медианах ВБП комбинация рамуцирумаба и эрлотиниба представляется весьма перспективной.

Токсичность \geq 3-й степени отмечена у 72 и 54% пациентов соответственно. Наиболее частыми были гипертензия (24%) и акнеподобная сыпь (15%) в группе «рамуцирумаб + эрлотиниб» и акнеподобная сыпь (9%) и повышение АЛТ (8%) в группе «плацебо + эрлотиниб». Новых видов токсичности, не свойственных рамуцирумабу и эрлотинибу при совместном их применении, не отмечено, хотя добавление рамуцирумаба увеличило частоту и интенсивность побочных эффектов эрлотиниба (сыпь, диарея). Доза рамуцирумаба была редуцирована у 10% пациентов, основной причиной стала протеинурия. Лечение полностью прекращено из-за токсичности, связанной с лечением, у 13% в группе «рамуцирумаб + эрлотиниб» и у 11% в группе «плацебо + эрлотиниб», что сравнимо. При оценке качества жизни пациентов в исследовании RELAY сделан вывод, что добавление рамуцирумаба к эрлотинибу не привело к ухудшению качества жизни пациентов [23]. При фармакокинетическом исследовании не отмечено влияния рамуцирумаба на фармакокинетику эрлотиниба.

При анализе подгруппы пациентов европеоидной расы, которая составила около ¼ всех больных – 25,9%, подтверждено увеличение ВБП при комбинации эрлотиниба с рамуцирумабом (20,6 vs 10,9 мес., ОР 0,605, 95% ДИ: 0,362–1,010) [24]. Комбинация эрлотиниба и рамуцирумаба в настоящее время одобрена FDA для применения в первой линии у больных с наличием активирующей мутации EGFR (2020 г.).

Интересна также комбинация рамуцирумаба с осимертинибом, однако она пока мало изучена, и единичные небольшие исследования не обнадеживают [25, 26].

ОБСУЖДЕНИЕ

Какие цифры бросаются в глаза при анализе приведенных исследований? Конечно, ретроспективное сравнение различных исследований некорректно, но все же интересно сопоставить данные, например ВБП в первой линии лечения EGFR-позитивного НМРЛ.

ВБП при применении эрлотиниба в первой линии – от 10 до 13 мес. В исследовании FLAURA: показано увеличение медианы ВБП при назначении осимертиниба в первой линии в сравнении с эрлотинибом и гефитинибом с 10,2 до 18,9 мес. При применении комбинации эрлотиниба и бевацизумаба в исследовании NEJ026 ВБП несколько ниже – 16,9 мес. А комбинация рамуцирумаба с эрлотинибом в исследовании RELAY показала 19,4–20,6 мес. Следует отметить, что увеличение ОВ было статистически значимым в исследовании FLAURA в отличие от комбинации с бевацизумабом. В свете полученных данных по увеличению ВБП при добавлении рамуцирумаба к эрлотинибу в исследовании RELAY чрезвычайно интересно будет увидеть данные по ОВ в этом исследовании.

Мы обсудили эффект первой линии лечения. Но в случае, если в первой линии лечения были использованы ТКИ 1–2-го поколения, в частности эрлотиниб, в т. ч. и в комбинации с бевацизумабом или рамуцирумабом, как уже было сказано выше, примерно у 60% пациентов при прогрессировании выявляется мутация Т790М. Тогда, согласно рекомендациям, мы можем назначить во второй линии лечения осимертиниб (напоминаем, что медиана ВБП осимертиниба во второй линии составила 10,1 мес. по данным исследования AURA3, что дает дополнительные 6 мес. преимущества в сравнении с химиотерапией).

Такой подход, несомненно, интересен, хотя стоит оценить ряд проблем, возникающих при назначении осимертиниба во второй линии. По данным различных авторов, часть пациентов, имеющих прогрессирование после первой линии лечения ТКИ 1–2-го поколения, не получает осимертиниб по различным причинам, среди которых – тяжелое состояние, отказ от лечения или отсутствие технической возможности тестирования на мутацию Т790М. В ретроспективном исследовании J. Roeger et al. обсуждают переход на лечение осимертинибом при прогрессировании на фоне ТКИ 1–2-го поколения. При анализе больных, получавших лечение в медицинском центре Германии в 2009–2017 гг., после получения доступа к осимертинибу 30% пациентов, получавших ранее ТКИ в первой линии, не получили осимертиниб по разным причинам, причем отсутствие возможности провести тестирование на Т790М было отмечено у 42%. По данным авторов, у получивших осимертиниб во 2–3-й линии лечения медиана ОВ была значительно выше, чем у не получивших – 55 vs 22 мес. ($p < 0,0001$) [27].

В исследовании FLAURA оценены результаты второй линии лечения, и 43% пациентов, получавших в первой линии ТКИ 1-го поколения, начали лечение осимертинибом. Авторы называют те же причины отказа от осимертиниба, одна из основных – техническая невозможность биопсии опухоли для определения мутации Т790М (правда, возможно тестирование «жидкостной биопсией» или плеврального выпота при его наличии). Кроме того, в исследовании в группах осимертиниба и ТКИ 1-го поколения после первой линии лечения на фоне прогрессирования, соответственно, 12 и 17% пациентов умерли, не получив вторую линию лечения [28].

Интересны данные исследования NEJ026 по применению осимертиниба во второй линии лечения. Во второй линии терапии в обеих группах осимертиниб получали в группах комбинации и монотерапии 25,9 и 23,2% соответственно. Исследователи оценили время до второго прогрессирования (от включения в исследование NEJ026 до прогрессирования на фоне второй линии лечения – ВБП2). Медиана ВБП2 составила 28,6 vs 24,3 мес. (ОР 0,80, 95% ДИ 0,59–1,10). В обеих группах медиана ОВ у пациентов, получавших осимертиниб, была выше, чем без осимертиниба: 50,7 vs 40,1 мес. (ОР 0,645, 95% ДИ 0,40–1,03). Не получено статистической достоверности при обобщенной оценке эффективности двух линий лечения – ОВ2 и ВБП2 между группами «бевацизумаб + эрлотиниб» и «эрлотиниб». Авторы сделали заключение о снижении роли бевацизумаба при дальнейшем наблюдении – при оценке как ВБП 1–2-й линий лечения, так и ОВ [18].

Интересная попытка преодоления резистентности и продления срока эффективного лечения ТКИ была представлена в статье K. Kaira et al. [29]. Это скорее несколько наблюдений, чем исследование, но полученный результат требует, с нашей точки зрения, дополнительного изучения. Пациенты с диссеминированным EGFR + НМРЛ получили ранее лечение ТКИ и имели прогрессирование на фоне лечения. Ингибиторы контрольных иммунных точек показали низкую эффективность при наличии мутации EGFR, но авторы используют назначение ингибитора PD-1 ниволумаба с целью восстановления чувствительности к ТКИ. Пациенты, имеющие прогрессирование болезни на фоне ТКИ, в течение 1 мес. получают ниволумаб, на фоне которого фиксируют прогрессирование заболевания, после чего авторы возобновляют лечение ТКИ. У 13 больных при таком подходе был отмечен объективный эффект в 46%, причем у двух пациенток эффект достигнут повторно. Один из наиболее ярких примеров – пациентке 39 лет, имевшей прогрессирование на фоне лечения ТКИ 2-го и 3-го поколения, назначен ниволумаб; при контрольном обследовании через 1 мес. отмечено прогрессирование заболевания. Затем начато лечение эрлотинибом, на фоне которого отмечена значительная регрессия опухоли. Эффект сохранялся в течение 9 мес., после чего опять назначен ниволумаб, и через 1 мес. вновь возобновили лечение эрлотинибом, и опять получена частичная регрессия опухоли длительностью 5 мес. Очень интересное наблюдение,

безусловно, требует дальнейшего изучения, хотя механизм взаимодействия ингибиторов контрольных точек иммунитета и ТКИ неясен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ключевой проблемой стратегии лечения НМРЛ с мутацией EGFR становится оптимальная последовательность назначения ТКИ. Лечение продолжается в случае олигопрогрессирования, когда возможно локальное лечение и сохранение варианта иницирующего лечения. Если в первой линии применяли ТКИ 1-го поколения (или второго, т. к. результаты сравнимы, но токсичность выше), то во второй линии при выявлении мутации T790M возможно назначение осимертиниба.

Альтернатива – осимертиниб в 1-й линии, но варианты последующего лечения ограничены, и обычно во вто-

рой линии применяется химиотерапия. Мутации, возникающие на фоне лечения осимертинибом и приводящие к развитию резистентности, многочисленны [30]. В отдельных случаях делаются попытки эрлотиниба или других ТКИ 1–2-го поколения в комбинации с таргетными препаратами, имеющими ограниченную эффективность при определенных мутациях [31].

В свете вышеизложенного интересным вариантом представляется комбинация в 1-й линии эрлотиниба с антиангиогенным препаратом (бевацизумаб или рамцизумаб), где ВБП сравнимы с осимертинибом, но при выявлении мутации T790 возможна 2-я линия осимертинибом, хотя требуются дополнительные исследования для подтверждения его эффективности после бевацизумаба. 

Поступила / Received 20.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 11.06.2021

Принята в печать / Accepted 14.06.2021

Список литературы / References

- Zhao D., Chen X., Qin N., Su D., Zhou L., Zhang Q., Wang J. The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2017;12:40374. <https://doi.org/10.1038/srep40374>.
- Zhou C., Wu Y.L., Chen G., Feng J., Liu X.Q., Wang C. et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015;26(9):1877–1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv276>.
- Hsu W.H., Yang J.C., Mok T.S., Loong H.H. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29(1 Suppl.):i3–i9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx702>.
- Борисова Е.И., Гуроров С.Л., Абрамов М.Е. Тактика лечения эрлотинибом немелкоклеточного рака легкого: обзор литературы и описание клинического случая. *Медицинский совет.* 2019;(19):38–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-38-43>.
- Borisova E.I., Gutorov S.L., Abramov M.E. Treatment tactics of non-small-cell lung cancer with erlotinib: literature review and description of a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-38-43>.
- Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2240–2247. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2246>.
- Oxnard G.R., Arcila M.E., Sima C.S., Riely G.J., Chmielecki J., Kris M.G. et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res.* 2011;17(6):1616–1622. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2692>.
- Mayo-de-Las-Casas C., Jordana-Ariza N., Garzón-Ibañez M., Balada-Bel A., Bertrán-Alamillo J., Viteri-Ramírez S. et al. Large scale, prospective screening of EGFR mutations in the blood of advanced NSCLC patients to guide treatment decisions. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2248–2255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx288>.
- Mok T.S., Wu Y.-L., Ahn M.-J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S. et al.; AURA3 Investigators. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>.
- Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong B., Lee K.H. et al.; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713157>.
- Ramalingam S.S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B.C., Gray J.E., Ohe Y. et al.; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.
- Reckamp K.L. Targeted Therapy for Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5 Suppl.):601–604. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0046>.
- Planchard D., Popat S., Kerr K., Novello S., Smit E.F., Faivre-Finn C. et al.; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(4 Suppl.):iv192–iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.
- Cavanna L., Citterio C., Orlandi E. Immune checkpoint inhibitors in EGFR-mutation positive TKI-treated patients with advanced non-small-cell lung cancer network meta-analysis. *Oncotarget.* 2019;10(2):209–215. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26541>.
- Byers L.A., Heymach J.V. Dual targeting of the vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor pathways: rationale and clinical applications for non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2007;8(2 Suppl.):79–85. <https://doi.org/10.3816/clc.2007.s.006>.
- Masuda C., Yanagisawa M., Yorozu K., Kurasawa M., Furugaki K., Ishikura N. et al. Bevacizumab counteracts VEGF-dependent resistance to erlotinib in an EGFR-mutated NSCLC xenograft model. *Int J Oncol.* 2017;51(2):425–434. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4036>.
- Yamamoto N., Seto T., Nishio M., Goto K., Yamamoto N., Okamoto I. et al. Erlotinib plus bevacizumab vs erlotinib monotherapy as first-line treatment for advanced EGFR mutation-positive non-squamous non-small-cell lung cancer: Survival follow-up results of the randomized J025567 study. *Lung Cancer.* 2021;151:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.020>.
- Saito H., Fukuhara T., Furuya N., Watanabe K., Sugawara S., Iwasawa S. et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):625–635. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(19\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(19)30035-X).
- Maemondo M., Fukuhara T., Saito H., Furuya N., Watanabe K., Sugawara S. et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *J Clin Oncol.* 2020;38(15):9506. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.9506.
- Chen Z., Jiang S., Li X., Zhang J., Liu L., Li J. et al. Efficacy and safety of anti-angiogenic drugs combined with erlotinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Palliat Med.* 2021;10(3):2687–2698. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1621>.
- Rosell R., Dafni U., Felip E., Curioni-Fontecedro A., Gautschi O., Peters S. et al.; BELIEF collaborative group. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5(5):435–444. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30129-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30129-7).
- Spratlin J.L., Cohen R.B., Eadens M., Gore L., Camidge D.R., Diab S. et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):780–787. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.7537>.
- Nakagawa K., Garon E.B., Seto T., Nishio M., Ponce Aix S., Paz-Ares L. et al.; RELAY Study Investigators. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1655–1669. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(19)30634-5).
- Yoh K., Atagi S., Reck M., Garon E.B., Ponce Aix S., Moro-Sibilot D. et al.; RELAY investigators. Patient-reported outcomes in RELAY, a phase 3 trial of ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in untreated EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(10):1667–1675. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1808781>.

24. Ponce Aix S., Novello S., Garon E.B., Nakagawa K., Nadal E., Moro-Sibilot D. et al.; RELAY investigators. RELAY, ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, metastatic non-small cell lung cancer: Europe/United States subset analysis. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100378. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100378>.
25. Yu H.A., Paz-Ares L.G., Yang J.C., Lee K.H., Garrido P., Park K. et al. Phase I Study of the Efficacy and Safety of Ramucirumab in Combination with Osimertinib in Advanced T790M-positive EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(4):992–1002. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1690>.
26. Garon E.B. Osimertinib plus Ramucirumab: The Best of Both Worlds? *Clin Cancer Res.* 2021;27(4):905–907. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4026>.
27. Roeper J., Falk M., Schatz S., Tiemann M., Sackmann S., Ukena D. et al. P1.01-82 Risk of not receiving 2nd line therapy is high in EGFR mt+ pts: real world data of certified lung cancer centers on treatment sequence in EGFR mt+ pts. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):494–495. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.638>.
28. Planchard D., Boyer M.J., Lee J.S., Dechaphunkul A., Cheema P.K., Takahashi T. et al. Postprogression Outcomes for Osimertinib versus Standard-of-Care EGFR-TKI in Patients with Previously Untreated EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 2019;25(7):2058–2063. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3325>.
29. Kaira K., Kobayashi K., Shiono A., Yamaguchi O., Hashimoto K., Mouri A. et al. Effectiveness of EGFR-TKI rechallenge immediately after PD-1 blockade failure. *Thorac Cancer.* 2021;12(6):864–873. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13864>.
30. Lazzari C., Gregorc V., Karachaliou N., Rosell R., Santaripa M. Mechanisms of resistance to osimertinib. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):2851–2858. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.30>.
31. Zhao Z.M., Wang S.P., Sun L., Ji Y.X. Crizotinib plus erlotinib overcomes osimertinib resistance in a seriously-ill non-small cell lung cancer patient with acquired MET amplification. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(3):373–374. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001184>.

Информация об авторах:

Борисова Елена Ивановна, к.м.н., врач-онколог, отделение лекарственного лечения (химиотерапии) №4, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; doctorborisova@yandex.ru
Гуторов Сергей Львович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение лекарственного лечения (химиотерапии) №4, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; s1gutorov@gmail.com

Information about the authors:

Elena I. Borisova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; doctorborisova@yandex.ru
Sergey L. Gutorov, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; s1gutorov@gmail.com

Биомаркеры при метастатической меланоме кожи: можем ли мы точнее выбирать тактику лечения наших пациентов?

А.Р. Зарецкий¹, ORCID: 0000-0002-7778-6617, a-zaretsky@yandex.ru

Л.В. Демидов², ORCID: 0000-0002-8562-6082, demidov.lev@gmail.com

И.В. Самойленко^{2✉}, ORCID: 0000-0001-7150-5071, i.samoylenko@ronc.ru

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

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме

При наличии возрастающего количества альтернативных эффективных методов лечения пациентов увеличивается потребность в более точной селекции пациентов для проведения терапии (в сравнении, например, с наблюдением после радикального хирургического лечения), выбора оптимального способа терапии (предсказание первичной резистентности или, напротив, высокой чувствительности), а также критериев для прекращения лечения (полная элиминация опухоли) или смены терапии (молекулярное, т. е. предклиническое и прерадиологическое прогрессирование). Ответы на все эти вопросы мы ищем в разнообразных биомаркерах. Сегодня изучено много клинических маркеров (например, состояние по шкале ECOG или распространенность заболевания), молекулярно-генетических (например, таких, как мутации в генах *BRAF*, *NRAS*, *NF1*, *TMB*), иммунологических (например, инфильтрация опухоли лимфоцитами и экспрессия PD-L1, PD-L2, PD-1 или других контрольных точек иммунитета на опухолевых клетках и клетках микроокружения), а также факторов, циркулирующих в крови и плазме (например, соотношение клеток крови между собой, циркулирующая опухолевая ДНК или цитокины в периферической крови). В данной работе мы постарались проанализировать накопленные к настоящему времени сведения и попытаться соотнести их как с имеющейся клинической практикой и доступными способами лечения, так и наметить перспективы ближайших исследований в этой области. Имеющиеся сведения, на наш взгляд, могут повлиять на текущую рутинную практику врачей-онкологов и позволят аккуратнее выбирать терапию первой линии для получения от нее максимальной пользы и минимального вреда. Хотя вероятно, что для определения таких биомаркеров потребуются предпринять некоторые организационные усилия для изменения устоявшейся клинической практики.

Ключевые слова: ингибиторы BRAF, ингибиторы MEK, блокаторы контрольных точек иммунитета, тройная комбинация BRAFi + MEKi + aPDЛ1, резистентность, чувствительность, циркулирующая опухолевая ДНК

Благодарности: Исследование проведено за счет средств федерального бюджета в рамках государственного задания на выполнение экспериментальной научной разработки «Разработка метода неинвазивной дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных пигментных новообразований кожи и слизистых оболочек на основе молекулярно-генетических технологий», № госрегистрации АААА-А20-120030290054-4.

Для цитирования: Зарецкий А.Р., Демидов Л.В., Самойленко И.В. Биомаркеры при метастатической меланоме кожи: можем ли мы точнее выбирать тактику лечения наших пациентов? *Медицинский совет.* 2021;(9):48–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-48-63>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Biomarkers in metastatic melanoma of the skin: can we more accurately choose the tactics of treating our patients?

Andrew R. Zaretsky¹, ORCID: 0000-0002-7778-6617, a-zaretsky@yandex.ru

Lev V. Demidov², ORCID: 0000-0002-8562-6082, demidov.lev@gmail.com

Igor V. Samoylenko^{2✉}, ORCID: 0000-0001-7150-5071, i.samoylenko@ronc.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

With an increasing number of alternative effective therapies available for patients, there is an increasing need for a more accurate selection for therapy (compared to observation, for example, after radical surgical treatment), selection of the optimal therapy (prediction of primary resistance or, conversely, high sensitivity), and criteria for stopping treatment (complete tumor elimination) or changing therapy (molecular, i.e. preclinical and preradiological progression). We look for answers to all these questions in a variety

of biomarkers. Many clinical markers (e.g. ECOG performance status or disease prevalence), molecular genetic (e.g. such as mutations in the BRAF gene, NRAS, NF1, TMB), immunological (e.g. tumor infiltration by lymphocytes and expression of PDL1, PDL2, PD1 or other «immune checkpoints» on tumor cells and microenvironmental cells), as well as factors circulating in the blood and plasma (e.g., blood cell-to-cell ratio, circulating tumor DNA or cytokines in the peripheral blood). In this study, we have tried to analyze the data accumulated so far and attempt to relate them both to current clinical practice and available therapies, as well as to outline the prospects for upcoming research in this area. In our opinion, the available data may influence the current routine practice of oncologists and allow for a more careful choice of first-line therapy to maximize benefit and minimize harm. Although it is likely that some organizational effort will be needed to change established clinical practice in order to identify such biomarkers.

Keywords: BRAF inhibitors, MEK inhibitors, immune checkpoint blockers, BRAFi + MEKi + aPDL1 triple combination, resistance, sensitivity, circulating tumor DNA

Acknowledgments: The study was conducted at the expense of the federal budget as part of the state assignment for experimental research “Development of a method for noninvasive differential diagnosis of benign and malignant pigmented neoplasms of the skin and mucous membranes based on molecular genetic technologies” state registration number AAAA-A20-120030290054-4.

For citation: Zaretsky A.R., Demidov L.V., Samoylenko I.V. Biomarkers in metastatic melanoma of the skin: can we more accurately choose the tactics of treating our patients? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):48–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-48-63>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Впечатляющие успехи в области лечения метастатической меланомы, которые непрерывно транслируют на конференциях и в научных журналах ученые из разных стран на протяжении последних десяти лет, все же не должны позволять нам считать эту болезнь легко излечимой. Действительно, в 2021 г. исполнится ровно десять лет с момента регистрации первого препарата, который улучшил выживаемость с метастатической меланомой – ипилиумаба [1]. За эту декаду мы получили большой спектр лекарственных препаратов и их комбинаций, которые можем применять как при метастатической болезни, так и в адъювантном режиме у хирургически излеченных пациентов с высоким риском рецидива или прогрессирования заболевания. Эти препараты, судя по данным клинических исследований и реальной практики, могут помочь значительной части пациентов, но, к сожалению, далеко не всем из них. В условиях, когда у практикующего онколога может стоять выбор, какой вариант лечения назначить или вообще не назначать никаких лекарств и проводить только наблюдение, остро стоит вопрос об использовании таких подсказок, как биомаркеры, которые помогли бы решить такую проблему. В этом обзоре литературы мы постарались проанализировать накопленные к настоящему времени сведения о пользе или бесполезности тех или иных биомаркеров при меланоме и разобраться в причинах того, что они практически не используются для селекции правильной терапии.

Биомаркеры, как известно, могут иметь прогностический или предиктивный характер. Прогностические биомаркеры дают представление об общем исходе заболевания, но не предсказывают вероятность пользы от назначенного лечения. Предиктивные биомаркеры дают представление о вероятности терапевтического ответа болезни пациента на конкретное лечение. Также биомаркеры чрезвычайно заманчиво использовать для принятия решения об отмене терапии (при условном излечении пациента) или для смены терапии (при первых ранних признаках биомар-

керного прогрессирования заболевания до наступления признаков прогрессирования по данным радиологических исследований или, тем более, до клинического прогрессирования). Некоторые популярные на сегодня биомаркеры, которые попадают в одну из этих трех групп, мы объединили на схеме (по A. Tashiri с изменениями [2]) (рис. 1).

Прогностические биомаркеры могут использоваться для отбора пациентов для проведения определенной терапии и (или) для их стратификации при включении в клинические исследования и имеют наибольшее значение при локализованных стадиях меланомы. Предиктивные биомаркеры позволяют осуществлять в большей или меньшей степени точный, адресный и индивидуализированный подбор схемы лекарственного лечения и наиболее важны при метастатической меланоме.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ МЕЛАНОМЫ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Почти всегда метастатическую меланому можно отнести к одному из 9 молекулярно-генетических типов, выделенных в актуальной версии гистологической классификации ВОЗ [3]. Основой этой достаточно непростой классификации является уточненное понимание механизмов молекулярного и клеточного патогенеза злокачественной меланомы у человека. Наиболее важные из этих механизмов – это инициация опухоли, вызываемая ключевыми мутациями-драйверами, и обретение опухолью злокачественного потенциала, связанное с накоплением мутаций-модификаторов.

Подавляющее большинство случаев меланомы кожи и слизистых оболочек возникает из эпидермальных меланоцитов, в которых активируется ключевой сигнальный каскад MAPK вследствие драйверных мутаций в генах *BRAF*, *NRAS*, *KIT* и реже в некоторых других. Наличие данных драйверных мутаций определяет потенциальную чувствительность опухолей, происходящих из эпидермальных меланоцитов, к таргетной терапии. Прогрессирование

● **Рисунок 1.** Основные прогностические, предиктивные биомаркеры и биомаркеры для контроля эффективности терапии при меланоме кожи

● **Figure 1.** Main prognostic, predictive biomarkers and biomarkers for monitoring treatment efficacy in skin melanoma

Прогностические маркеры	Предиктивные биомаркеры	Маркеры резидуальной болезни или неэффективности проводимой терапии
<ul style="list-style-type: none"> • Уровень лактатдегидрогеназы; • Локализация метастатических очагов (стадия М); • Распространенность болезни 	<p>Валидированные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации p.V600E/K в гене <i>BRAF</i> <p>Перспективные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Экспрессия сигнальных молекул (иммунных чекпойнтов) – PD-L1, LAG-3 и т. д. – в опухоли; • Мутационная нагрузка (ТМВ); • Инфильтрация опухоли цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8+); • Другие молекулярно-генетические нарушения в опухоли; • Экспрессия ИЛ-17; • Экспрессия генов, индуцируемых гамма-интерфероном; • Микробиом кишечника и т. д. 	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень циркулирующей опухолевой ДНК; • Абсолютное число лимфоцитов и отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов; • Пролиферация специфических субпопуляций Т-лимфоцитов; • Экспрессия сигнальных молекул (иммунных чекпойнтов) – PD-L1, LAG-3 и т. д. – в периферической крови; • Повышение экспрессии гранзима В; • Репертуары Т-клеточных рецепторов и т. д.

клона эпидермальных меланоцитов до злокачественной меланомы связано с накоплением множества дополнительных мутаций – как правило, из-за ультрафиолетового повреждения ДНК той или иной степени выраженности. При этом воздействие ультрафиолета индуцирует также большое количество мутаций-пассажира, которые в своей массе не участвуют в канцерогенезе и являются своеобразной нестираемой памятью о солнечных ожогах в детстве или молодости. Обилие данных мутаций (мутационная нагрузка) определяет потенциальную чувствительность этого типа меланом к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, а также вызывает существенные сложности при попытке выделить молекулярные факторы хорошего или плохого прогноза.

Меланомы кожи из голубых невусов, а также увеальные меланомы и крайне редко встречающиеся первичные меланомы ЦНС и некоторых других внутренних органов возникают из дермальных меланоцитов, в которых активируется другой сигнальный путь – эндотелиновый – вследствие драйверных мутаций в генах *GNAQ*, *GNA11*, *PLCB4* и *CYSLTR2*. Наличие соответствующих мутаций определяет устойчивость данной группы опухолей к современной таргетной терапии (специфических ингибиторов эндотелинового каскада в настоящее время, к сожалению, не разработано). Дальнейшие этапы канцерогенеза в этом случае, как правило, происходят без внешнего мутагенного воздействия, вследствие чего данные меланомы содержат крайне небольшое количество мутаций-модификаторов и практически лишены пассажирских мутаций. Из-за этого опухоли из дермальных меланоцитов обычно низкоиммуногенны и устойчивы к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек. Вместе с тем небольшое количество молекулярных нарушений в этих опухолях позволяет успешно идентифицировать важные прогностические биомаркеры: так, именно при увеальной меланоме прогностическая классификация на основе профиля мутаций является практически общепринятой.

В канцерогенезе при кожной меланоме важное значение имеет несколько несвязанных напрямую с ультрафиолетом событий: это появление активирующей мутации в генах *BRAF* или *NRAS* или инактивация *NF1*. При увеальной меланоме наиболее часто драйверная мутация происходит в различных субъединицах G-белка. При меланоме слизистой оболочки мутации *BRAF* и *NRAS* встречаются гораздо реже, чем при меланоме кожи, а мутации в *KIT* наблюдаются в 7–25% случаев [3].

МУТАЦИИ В ГЕНЕ *BRAF*

Открытие роли мутаций *BRAF* при меланоме, неудачное применение сорафениба (первого неселективного ингибитора BRAF [4, 5]) и создание селективных ингибиторов мутантного белка BRAF (вемурафениба (PLX4032) вначале и целой серии потом), безусловно, сделали мутацию в гене *BRAF* предиктивным маркером ответа на таргетную терапию.

Двумя наиболее частыми мутациями в гене *BRAF* являются p.V600E и p.V600K [6]. Существуют наблюдения, согласно которым мутация *BRAF* p.V600E чаще встречается у лиц более молодого возраста с меланомой кожи после острого солнечного повреждения, в то время как *BRAF* p.V600K – у пациентов старшего возраста на коже с хроническим солнечным повреждением (например, на коже головы и шеи) [7].

Применение монотерапии ингибиторами BRAF после глубокого и яркого ответа на лечение приводило к быстрому развитию приобретенной резистентности в течение 6–8 мес. у подавляющего большинства пациентов. Во многих случаях резистентность развивалась за счет повышения активности *MEK*, *ERK* или *NRAS* [8]. Присоединение к терапии ингибиторов MEK (траметиниба, кобиметиниба и биниметиниба) привело практически к удвоению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) по сравнению с монотера-

пией ингибиторами BRAF [9–11]. В частности, новая комбинация энкорафениб + биниметиниб улучшает медиану ВБП с 7 до 15 мес. и ОВ с 16,9 до 33,6 мес. [12] по сравнению с монотерапией вемурафенибом.

Интересно также, что наличие мутации в гене *BRAF* в одном из исследований с иммунотерапевтическими препаратами, чей механизм действия не связан с активацией или блокированием MAPK-пути в опухоли, оказалось предиктивным в отношении эффективности комбинированной иммунотерапии по сравнению с монотерапией aPD1: 5-летняя ВБП в группе комбинированной иммунотерапии ипилимумабом (aCTLA4) и ниволумабом (aPD1) у *BRAF*-мутированных пациентов составила 38 против 22% (отношение рисков (ОР) 0,60, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,43–0,86), в то время как среди пациентов без мутации такой разницы в 5-летней ВБП практически не наблюдается: 35 против 32% (ОР 0,89, 95% ДИ: 0,70–1,13) [13].

Таким образом, мутация в гене *BRAF* является необходимым условием для назначения комбинированной таргетной терапии BRAFi + MEKi. В то же время только наличия мутации в гене *BRAF* недостаточно, чтобы принять такое решение с учетом того, что 38% больных не будут прогрессировать пять лет и более при назначении иммунотерапии aPD1 + aCTLA4. А при выборе иммунотерапии наличие мутации в гене *BRAF* будет аргументом в пользу именно комбинированного режима aPD1 + aCTLA4 по сравнению с монорежимом.

У 5–10% пациентов с *BRAF*-мутацией обнаруживаются варианты, отличные от p.V600E/K. Несмотря на то что большинство из них сопровождаются активацией MAPK, их прогностическая и предиктивная роли в настоящее время до конца не понятны [14–16]. Редкие мутации, затрагивающие кодоны 600 или 601 гена *BRAF*, а также мутация p.L597R потенциально чувствительны к комбинации BRAFi + MEKi или к монотерапии MEK-ингибиторами. Наш собственный опыт терапии пациентов с мутациями p.V600R и p.K601E говорит о намного более скоротечном и неглубоком ответе на проводимую терапию по сравнению с мутациями p.V600E/K (данные не опубликованы). Редкие мутации в гене *BRAF*, не затрагивающие кодоны 600 и 601 (точечные замены в экзоне 11, делеции и точечные замены в начале экзона 15 и точечные замены в кодоне 597 за исключением p.L597R), судя по имеющимся ограниченному данным, могут быть потенциально чувствительны к монотерапии ингибиторами MEK, сорафенибом/регорафенибом или к комбинации ингибиторов MEK с мультикиназами ингибиторами; при этом применение вемурафениба и его аналогов при опухолях с такими мутациями чревато парадоксальным ускорением роста опухоли. Ввиду редкой встречаемости, высокого разнообразия и потенциальной лекарственной чувствительности данных мутаций представляется целесообразным внедрение в практику крупных онкологических центров рутинного тестирования меланом без мутаций в горячих точках генов *BRAF* и *NRAS* на редкие мутации в гене *BRAF*, а также организация многоцентровых исследований по таргетной терапии пациентов с этими мутациями и оперативное сообщение результатов, в т. ч. в формате презентации отдельных клинических случаев.

МУТАЦИИ В ГЕНЕ NRAS

Мутации в гене *NRAS* наблюдаются у 20–30% больных меланомой и, как правило, являются взаимоисключающими с мутацией в *BRAF* [3]. Мутации в гене *NRAS* чаще всего обнаруживаются в кодоне 61 и реже – в других горячих точках: в кодонах 12, 13, 59, 117 и 146. Меланома с мутацией в гене *NRAS* чаще обнаруживается в коже с хроническим солнечным повреждением [3]. Прогностическая роль мутации в гене *NRAS* в отношении выживаемости окончательно не продемонстрирована [17, 18]. Специфические ингибиторы белка NRAS в настоящее время не разработаны, что связано с фундаментальными сложностями в разработке такого рода ингибиторов. Из других подходов к таргетной терапии данной группы опухолей следует отметить попытку ингибирования MEK у пациентов с *RAS*-мутированной меланомой в рамках исследования NEMO. Ингибитор MEK (биниметиниб) улучшил ВБП по сравнению с химиотерапией, однако всего на несколько недель [19]. Подгрупповой анализ исследования NEMO также указывает на возможную роль ингибиторов MEK в увеличении чувствительности *NRAS*-мутированной меланомы к иммунотерапии. На этом основании ингибиторы MEK могут быть рекомендованы пациентам с *NRAS*-мутированной меланомой, которые не отвечают на иммунотерапию aPD1 или aPD1 + aCTLA4. У отдельных пациентов с *RAS*-мутированными эпителиальными опухолями показала определенную эффективность комбинация ингибиторов MEK с препаратами хлорохинового ряда, являющимися мощными блокаторами аутофагии. В настоящее время эта комбинация активно исследуется при аденокарциноме поджелудочной железы и колоректальном раке [20–22]; возможно, она заслуживает внимания и при меланоме с мутацией в гене *NRAS* при исчерпании стандартных терапевтических опций [12, 23].

МУТАЦИИ В ГЕНЕ KIT

Мутации в гене *KIT* редко встречаются в меланоме, возникающей на коже после острого солнечного повреждения (3–5%), но намного чаще (28–39%) их можно обнаружить при меланоме, возникающей на коже с хроническим солнечным повреждением, акральной и лентигозной меланоме и меланоме слизистых оболочек [3]. В отличие от генов *BRAF* и *NRAS*, ген *KIT* не имеет ярко выраженных горячих точек: активирующие мутации в нем широко разбросаны по более чем сотне позиций в экзонах 8, 9, 11, 13, 14, 17 и 18. Прогностическая и предиктивная роли каждой конкретной мутации в гене *KIT* достаточно индивидуальны и для многих мутаций остаются до конца не выясненными. В настоящее время в мире зарегистрировано 9 таргетных препаратов, способных высокоэффективно ингибировать белок KIT с теми или иными мутациями: иматиниб, сунитиниб, дасатиниб, нилотиниб, сорафениб, регорафениб, авапритиниб, рипретиниб и мидостаурин. Чувствительность *KIT*-мутированной опухоли к каждому из них зависит от конкретной мутации. Относительная редкость *KIT*-мутированных меланом

не позволяет провести большие рандомизированные исследования различных ингибиторов KIT. Завершенные клинические исследования, не использовавшие индивидуализированный подход к выбору таргетного препарата в зависимости от обнаруженной мутации, продемонстрировали достаточно скромные результаты. Так, по данным F.S. Hodi et al., частота ответов KIT-мутированной меланомы на иматиниб составила 29% (21%, исключая неподтвержденные ответы) [24]. В исследовании с нилотинибом, другим ингибитором KIT, частота объективного ответа (ЧОО) составила 26,2% (ни одного полного ответа не было зарегистрировано) и общую выживаемость 18 мес. [25]. Дасатиниб и сунитиниб также ограничено изучены для меланомы с мутацией в гене *KIT* с весьма неоднозначными результатами [26, 27]. В неселектированных когортах пациентов с KIT-мутированными меланомами наилучшие результаты таргетной терапии отмечены у пациентов с мутациями в экзонах 11 и 13; вместе с тем описаны случаи полных ответов меланом с мутацией в других экзонах гена *KIT* на таргетную терапию.

Таким образом, в настоящее время таргетные препараты – ингибиторы KIT могут быть рекомендованы пациентам с KIT-мутированной меланомой, которые не отвечают на иммунотерапию aPD1 или aPD1 + aCTLA4. При возможности следует отдавать предпочтение индивидуализированному выбору таргетного препарата в зависимости от характера мутации. Ввиду относительной редкости мутаций в гене *KIT* при меланоме и их высокого разнообразия особую ценность имеют организация совместных исследований, а также документирование и публикация каждого клинического случая.

Следует также иметь в виду, что предикторами потенциальной эффективности KIT-ингибиторов являются только точечные мутации в гене *KIT*. Амплификация данного гена встречается при меланоме существенно чаще, но она не имеет ни предиктивного, ни прогностического значений. Еще чаще – практически в 100% меланом может быть обнаружена экспрессия белка KIT (CD117), но ее выявление может быть ограничено полезно разве что при дифференциальной диагностике сложных случаев беспигментных меланомоподобных новообразований.

ДРУГИЕ МУТАЦИИ – КАНДИДАТЫ ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Повышение доступности технологий секвенирования следующего поколения, безусловно, позволяет врачам-онкологам получать все больше информации о генетических aberrациях в опухоли конкретного пациента. Без сомнения, обнаружение драйверной мутации в генах *BRAF* или *NRAS* на текущий момент позволяет остановить поиск и переходить к эффективному лечению. Однако проблема первичной резистентности к таргетной терапии (до 10% больных с мутацией в гене *BRAF* не отвечают на комбинированную таргетную терапию), приобретенной резистентности и, самое важное, 20–30% случаев, не имеющих активирующих мутаций в *BRAF* или *NRAS*, однозначно, могут стать поводом выполнить широкое

молекулярное тестирование (например, широкое таргетное секвенирование одним из множества доступных сегодня коммерческих тестов).

Третьей по частоте мутацией, которую также можно обнаружить как у пациентов с мутациями в генах *BRAF* или *NRAS*, так и без них, является инактивирующая мутация в гене *NF1*, который кодирует нейрофибромин – белок, негативно регулирующий путь MAPK [3]. В настоящее время идет набор в небольшое неконтролируемое клиническое исследование у пациентов с рефрактерной к стандартному лечению меланомой и инактивирующей мутацией в гене *NF1* (NCT02465060), в котором изучают активность траметиниба, а на мышинных моделях комбинация MEK и ингибиторов PI3K или mTOR показала многообещающую активность [28].

В большинстве случаев в клетках меланомы обнаруживается инактивация гена *CDKN2A*, зачастую в комбинации с активацией генов *CCND1* или *CDK4/CDK6* [29]. Инактивирующие герминальные мутации в гене *CDKN2A* или активирующие мутации в гене *CDK4* обнаруживаются примерно у 20% пациентов с синдромом семейной меланомы и атипических невусов [29]. Наличие в опухоли двух и более мутаций в генах данной группы может быть ассоциировано с устойчивостью к комбинации mBRAFi + MEKi. Доклинические исследования и отдельные клинические наблюдения показывают, что ингибиторы CDK4/6 могут преодолевать устойчивость меланомы к таргетной терапии [30–32].

В увеальной меланоме в почти в 95% случаях можно обнаружить активирующую драйверную мутацию в горячих точках одного из четырех генов – *GNAQ*, *GNA11*, *PLCB4* и *CYSLTR2*. Эти гены являются частями одного и того же сигнального пути, включение любого из них вызывает одновременную активацию каскадов MAPK, AKT, PKC и YAP/TAZ [33, 34]. В настоящее время ситуация с разработкой таргетной терапии для данных мутаций отчасти напоминает ситуацию с мутациями в генах *RAS*. Исследования, направленные на поиск специфического ингибитора или других способов блокирования избыточного сигналинга от *GNAQ/GNA11*, идут весьма неактивно, однако не столько из-за фундаментальных сложностей, сколько ввиду относительной редкости этой молекулярной патологии. Специфические ингибиторы мутантных белков *GNAQ* и *GNA11* из группы депсипептидов, известные более 10 лет, так и не перешли на стадию клинических испытаний. Ингибиторы белка *CYSLTR2*, широко используемые для лечения бронхиальной астмы, с большой вероятностью не будут эффективны против его мутантной формы. В настоящее время основное внимание уделяется попыткам заблокировать эффекторные каскады, но значительных результатов пока достигнуть не удалось. Так, лечение ингибитором MEK селуметинибом по сравнению с монокимиотерапией дакарбазином показало существенную прибавку в ВБП, но не в общей выживаемости [35, 36]. В настоящее время активно исследуются различные комбинации ингибиторов MEK с ингибиторами PKC, AKT/mTOR и YAP/TAZ (NCT01430416, NCT01801358, NCT01430416,

NCT01801358), большинство из которых обладает как существенной потенциальной эффективностью, так и высокими рисками серьезной токсичности.

Появление генетических aberrаций в процессе лечения также может быть одним из механизмов возникновения резистентности к проводимой терапии. Так, примерно у 50% больных, которые получают комбинированную таргетную терапию mBRAFi + MEKi, резистентность возникает из-за дополнительных мутаций в сигнальном пути MAPK. Среди них следует упомянуть активирующие мутации в генах *RAS* и *MAP2K1/MAP2K2 (MEK1/MEK2)*, амплификацию генов *BRAF* и *MAP3K8 (COT)* и активацию генов рецепторных тирозинкиназ [37]. Другой механизм ускользания – это альтернативный сплайсинг гена *BRAF*, который делает невозможным связывание mBRAFi [38]. Иными механизмами возникновения резистентности могут быть амплификации генов *MET* и *MITF* [39]. Активация альтернативного сигнального пути (путей) – еще один возможный механизм резистентности к проводимой терапии. Активация пути PI3K-АКТ за счет потери гена *PTEN* и многих других молекулярных нарушений предотвращает апоптоз клеток меланомы и стимулирует рост клеток, что приводит к устойчивости к ингибитору BRAF [40]. Клинические исследования по комбинированию BRAFi/MEKi и PI3K сталкиваются с трудностями в связи с дозолимитирующей токсичностью (NCT01512251, NCT02159066), хотя доклинические исследования выглядят многообещающе [41].

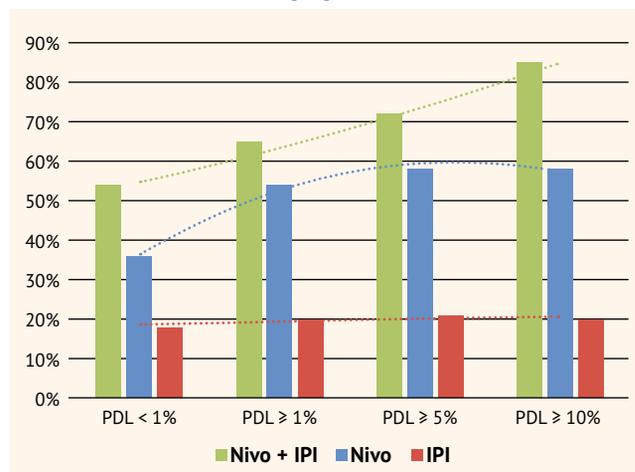
ЭКСПРЕССИЯ PD-L1

Экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках, оцениваемая с помощью иммуногистохимического окрашивания, широко изучалась как предиктор клинического ответа на терапию анти-PD-1/PD-L1 и лучшей выживаемости. В нескольких крупных исследованиях была выявлена положительная связь между экспрессией PD-L1 и ответом на терапию aPD1+/aCTLA4 [33, 34, 42–45], в то время как в других не выявлено какой-либо значимой связи [45, 46]. Эти противоречивые результаты могут быть частично связаны с отсутствием четкого определения порога положительности PD-L1. Кроме того, разные специфические антитела к PD-L1 имеют разные дополнительные диагностические тесты, которые также имеют разные пороги положительности: так, в исследованиях с пембролизумабом положительность тканей в отношении PD-L1 определялась с использованием антитела 22C3 с порогом положительности $\geq 1\%$ опухолевых клеток, а для ниволумаба использовали антитело 28-8 с порогом положительности $\geq 5\%$ опухолевых клеток. Такой разброс нашел отражение и в результатах клинических исследований: в KEYNOTE-006, например, экспрессия PD-L1 была обнаружена в 80,5% образцов [43], тогда как в Checkmate-067 – только в 23,6% случаев, и даже при использовании порога определения $> 1\%$ в случае Checkmate-067 число позитивных образцов составляет 51,8% [13]. Очевидно, что положительная экспрессия PD-L1 связана с клинической пользой при применении ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ), но клинические ответы также могут наблюдаться

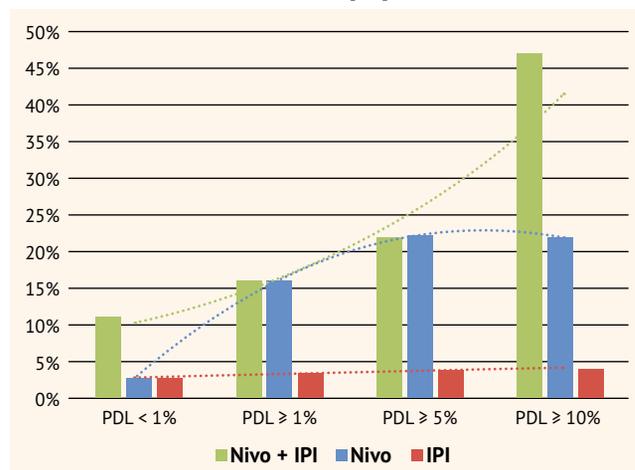
и у пациентов с опухолями, в которых не выявляется экспрессии PD-L1. Таким образом, этот тест не может быть использован в текущем виде для отбора пациентов, которым не показана терапия aPD1 (рис. 2, 3) [13].

Интересно, что в клиническом исследовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба для пациентов с любой положительной экспрессией PD-L1 (более 1%, более 5%) частота ответов на лечение и ВБП были сопоставимы между группами иммунологической комбинации и монотерапии aPD1, но в группах холодных опухолей (без экспрессии PD-L1) или, напротив, с очень высокой экспрессией PD-L1 (более 10%) комбинированная иммунотерапия имела явные численные преимущества. Статистическая значимость была достигнута, естественно, только в более многочисленной группе холодных опухолей. Конечно, наблюдаемые расхождения подчеркивают, что к определению экспрессии PD-L1 следует относиться более строго: необходимо учитывать потенциальную вариабельность экспрессии между первичным и метаста-

- **Рисунок 2.** Частота ответов на лечение в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли, % [13]
- **Figure 2.** Frequency of response to treatment depending on tumor PD-L1 expression, % [13]



- **Рисунок 3.** Медиана выживаемости без прогрессирования в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли, мес. [13]
- **Figure 3.** Median progression-free survival depending on tumor PD-L1 expression, months [13]



тическими очагами [47], а также изменение экспрессии с течением времени. Тем не менее полученные данные подталкивают нас к использованию этого биомаркера для выбора варианта иммунотерапии: экстремально низкая (менее 1%) или высокая (более 10%) экспрессии PD-L1 в опухоли, вероятно, могут стать аргументом к назначению более токсичного комбинированного лечения aCTLA4 + aPD1/aPDL1.

В новых исследованиях с применением тройных комбинаций (BRAFi + MEKi + aPDL1/aPD1) также было показано, что aPD1/aPDL1 достоверно улучшают ВБП по сравнению только с BRAFi + MEKi именно в популяции пациентов с экспрессией PD-L1 > 1% (рис. 4) [48]. Так, например, в исследовании TRILOGY у пациентов с экспрессией PD-L1 > 1% медиана ВБП в группе вемурафениба и кобиметиниба составила 11,4 мес. (158 пациентов), а в группе вемурафениба, кобиметиниба и атезолизумаба – 14,8 мес. (160 пациентов), отношение рисков составило 0,80 (95% ДИ: 0,60–1,06) [48]. Очень схожая картина была получена и в другом исследовании III фазы – COMBI-I: у пациентов с уровнем экспрессии белка PD-L1 > 1% отношение рисков составило 0,76 (95% ДИ: 0,54–1,07) в пользу тройной терапии (дабрафениб + траметиниб + спартализумаб против комбинированной таргетной терапии) [49]. Несмотря на отсутствие достоверности в выявленных различиях в популяции без учета уровня ЛДГ, полученные результаты представляются весьма интересными. Более того, такие второстепенные показатели, как длительность ответа на лечение или даже ВБП, в группе с нормальным уровнем ЛДГ оказались достоверно лучше на тройной терапии только у пациентов с уровнем экспрессии белка PD-L1 > 1% (22,7 против 12,9, ОР 0,67). При подтверждении

неслучайности этих данных соответствующий биомаркер можно было бы использовать для селекции кандидатов на тройную терапию, что было бы в высшей степени разумно с учетом ее потенциальной токсичности и высокой стоимости этой схемы лечения.

С учетом все большего числа возможных опций лечения больных метастатической меланомой в первой линии терапии (aPD1 + aCTLA4 или aPD1 или BRAFi + MEKi или aPD1/aPDL1 + BRAFi + MEKi) мы полагаем использование такого маркера, как уровень экспрессии PD-L1, весьма полезным. Вместе с тем рутинное использование этого биомаркера существенно затрудняется наличием различных тест-систем с разным порогом позитивности. Потенциальным решением проблемы могло бы стать внедрение в практику ПЦР-тестов, оценивающих уровень экспрессии мРНК гена *PD-L1 (CD274)*, однако такие тесты не дадут нам возможности оценить локализацию позитивных опухолевых и иммунных клеток, которая также может иметь высокие прогностическую и предиктивную ценности (см. следующий раздел).

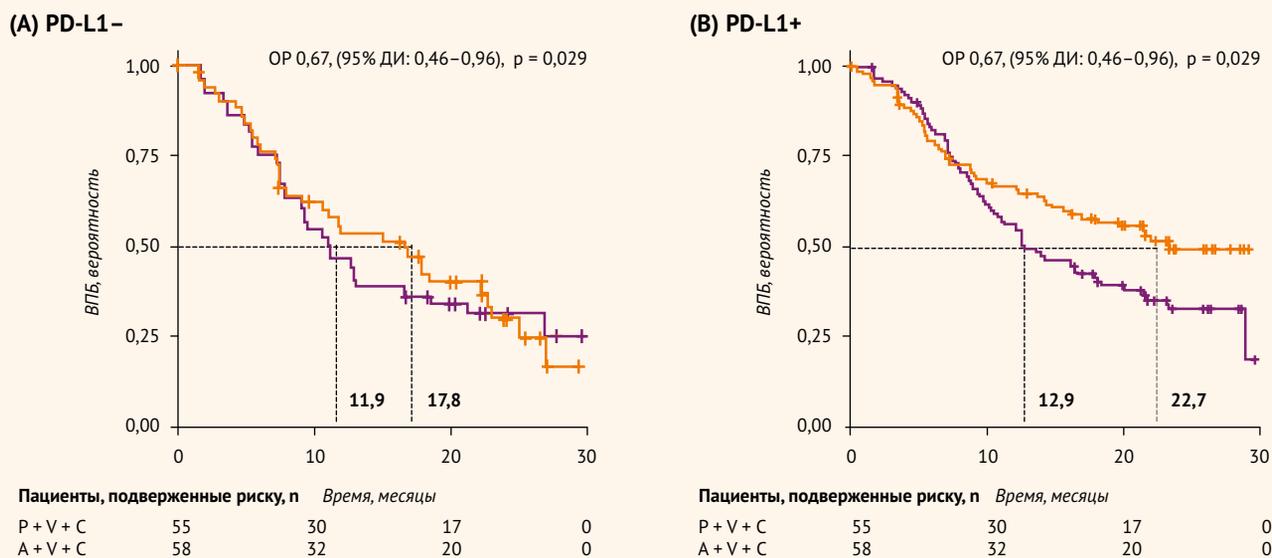
Отдельного исследования заслуживает оценка уровня экспрессии второго лиганда PD-1 – PD-L2 (PDCD1LG2), поскольку в результате мы теоретически смогли бы идентифицировать субпопуляцию пациентов, потенциально чувствительных к aPD1, но не к aPDL1.

ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЕ ЛИМФОЦИТЫ

Совершенно очевидно, что взаимодействие опухоли и организма-хозяина, его иммунной системы подчинено эволюционному процессу, как и любое другое взаимодействие сложных биологических систем. Это взаимодействие не может быть ограничено только лишь активацией

● **Рисунок 4.** Преимущество в отношении выживаемости без прогрессирования при назначении тройной комбинации aPD1 + BRAFi + MEKi (атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб) у пациентов с положительной экспрессией PD-L1 и нормальным уровнем лактатдегидрогеназы [48]

● **Figure 4.** Progression-free survival advantage of the triple combination aPD1 + BRAFi + MEKi (atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib) in patients with positive PD-L1 expression and normal lactate dehydrogenase levels [48]



одного из механизмов PD-1/PD-L1, который к настоящему моменту находится в самом центре внимания ученых различных областей знаний.

Для меланомы (как впрочем, и для многих других опухолей, например, рака молочной железы или колоректального рака [50]) было многократно показано, что инфильтрация иммунными клетками опухоли (как первичной опухоли, так и метастатических узлов) может иметь прогностическое значение [51].

В целом инфильтрация опухоли иммунными клетками может быть классифицирована на три модели: с иммунным воспалением, иммунным фронтом и иммунной пустыней [52]. При воспалительном, или горячем, профиле опухоль диффузно инфильтрирована иммунными клетками, наблюдается высокая экспрессия PD-1 и PD-L1 как на опухолевых, так и на иммунных клетках – борьба иммунных клеток и опухоли в разгаре. Такой тип инфильтрации лучше всего связан с ответом на терапию ИКТИ [53, 54]. При наличии иммунного фронта опухоль практически не инфильтрирована лимфоцитами, которые остаются среди стромального компонента и не могут добраться до своих мишеней. Имеются сведения, что активация в опухоли сигнальных путей WNT и TGF β может способствовать возникновению резистентности к иммунотерапии [55, 56]. Блокирование этих путей в моделях позволяет восстановить чувствительность к aPD1. Иммунная пустыня – фенотип опухолей, в которых практически не обнаруживаются лимфоидных элементов. Такие опухоли (холодные) практически не отвечают на проводимую терапию aPD1 [52, 53].

Но, помимо общего количества и пространственной локализации иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, все большее значение придают их субпопуляциям: иначе говоря, становится важным, какие именно лимфоциты инфильтрируют опухоль [57]. В двух исследованиях была выявлена связь между присутствием именно эффекторных Т-клеток, оцениваемых по уровням перфорина и гранзима В, и наблюдаемым ответом на лечение aPD1 [58, 59]. У пациентов с меланомой PD-1 экспрессируется гетерогенными популяциями Т-клеток. Использование дополнительных маркеров, связанных с Т-клетками, таких как CTLA-1, LAG-3, TIGIT, может привести к различению популяций активных и уже истощенных Т-клеток [60].

Также можно отметить роль так называемой интерфероновой сигнатуры. Т-клеточный опосредованный уровень IFN- γ коррелирует с ответом на иммунотерапию. Пациенты с экспрессией генов, индуцируемых γ -интерфероном, выше медианных значений имели лучшую ВБП на комбинации атезолизумаба + вемурафениба + кобиметиниба [61] или на комбинации дабрафениба и траметиниба [62] или при монотерапии ипилимумабом или ниволумабом [63]. Эти данные позволяют предположить, что интерфероновая сигнатура при меланоме является скорее прогностическим, нежели предиктивным биомаркером.

СОСТАВ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

На протяжении многих лет состав клеток периферической крови изучался в качестве предиктивного или про-

гностического биомаркера [64, 65]. Так, по данным В. Weide et al., лучшие показатели ОБ и ВБП у пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб, наблюдались при исходно высоком абсолютном числе эозинофилов, высоким относительном содержании лимфоцитов (RLC), высоким абсолютным число моноцитов и высоким (!) относительном содержании иммуносупрессивных клеток, таких как регуляторные Т-лимфоциты (CD4+CD25+FOXP3+) и миелоидные супрессоры [66]. Во втором исследовании клиническая польза у пациентов, получавших пембролизумаб, была связана с низким уровнем ЛДГ и высоким относительным количеством лимфоцитов и эозинофилов [67]. Однако эти закономерности не всегда хорошо воспроизводятся в других исследованиях [68, 69].

Мало внимания уделялось роли врожденного иммунитета в контексте предиктивных маркеров современной противоопухолевой терапии. В самом деле, PD-1 экспрессируется на естественных киллерах и дендритных клетках, что может иметь значение для опухолей с потерей экспрессии HLA [70], в которых элиминация опухоли зависит от NK-клеток и может произойти на фоне применения aPD1 [69].

Тем не менее сегодня маркеры периферической крови могут мало дополнить другие, более надежные маркеры, предсказывающие эффект терапии или прогноз течения заболевания.

РАСТВОРИМЫЕ ФАКТОРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Кроме хорошо известного прогностического фактора – активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – было проведено много исследований других факторов, таких как опухолевые маркеры (S100B, HMB45), цитокины и хемокины, а также, например, уровень растворимого PD-L1 (sPD-L1). Так, по данным S. Hodi, уровни sPD-L1 перед лечением были повышены в сыворотке пациентов с меланомой IV стадии по сравнению со здоровыми донорами. Высокие уровни sPD-L1 перед лечением были связаны с повышенной вероятностью прогрессирования заболевания у пациентов, получавших aCTLA-4 или aPD1. Изменения уровня sPD-L1 сразу после начала лечения не позволяли отличить пациентов, которые ответят на лечение в будущем, от тех, у кого оно будет неэффективным. Однако эти различия становились намного более отчетливыми спустя 5 мес. терапии: пациенты с повышенным уровнем sPD-L1 имели большую вероятность развития частичного ответа [71]. Практическая ценность данного класса биомаркеров в настоящее время остается предметом интенсивных научных исследований.

МУТАЦИОННАЯ НАГРУЗКА ОПУХОЛИ

Опухоли с высокой частотой несинонимичных соматических мутаций (Tumor Mutational Burden – TMB), такие как меланома и рак легкого, генерируют повышенное количество неоантигенов, т. е. новых белков, способных вследствие своей новизны стать мишенями для активной

атаки со стороны иммунной системы [72]. В связи с этим уровень ТМВ считается высокоинформативным предиктором эффективности иммунотерапии.

Тем не менее результаты опубликованных клинических исследований показывают, что по крайней мере при меланоме высокая мутационная нагрузка связана с лучшей выживаемостью вне зависимости от типа проводимого лечения: так, у пациентов, которые получали комбинированную таргетную терапию в исследовании COMBI-d, в случае высокой мутационной нагрузки и нормального уровня ЛДГ трехлетняя ОВ составила 82% в сравнении с 30% у пациентов с повышенным ЛДГ и низкой мутационной нагрузкой [62]. Аналогичные данные были получены и при применении иммунотерапии: в адьювантном исследовании CheckMate-238, в котором применяли ипилиумаб и ниволумаб, в обеих группах лечения у пациентов с мутационной нагрузкой, превышающей медианное значение, определялся самый высокий клинический эффект [63]. Интересно, что в исследовании с тройными комбинациями aPDL1 + BRAFi + MEKi именно у пациентов с высокой мутационной нагрузкой (более 10 мутаций на мегабазу) также отмечена тенденция к преимуществу от применения aPDL1 в сравнении с BRAFi + MEKi (медиана ВВП 16,6 мес. против 10,9 мес., ОР 0,73, 95% ДИ: 0,52–1,02) [61].

Тест на уровень мутационной нагрузки в современной научной литературе оценивается как крайне перспективный предиктивный биомаркер. Однако для его использования в рутинной клинической практике необходимо ответить на множество вопросов. Так, не вполне ясно, какой уровень мутационной нагрузки следует считать высоким (где порог отсека): с большей вероятностью осмысленное пороговое значение маркера ТМВ будет различным для разных злокачественных опухолей, в т. ч. для меланом с разным уровнем экспозиции к ультрафиолету. Также нет однозначных данных о том, какое количество генетического материала необходимо просеквенировать для достоверной оценки уровня мутационной нагрузки. Отдельную проблему составляют субклональные мутации, которые при стандартном анализе увеличивают числовое значение ТМВ, но на деле являются скорее негативными предикторами эффективности иммунотерапии. Кроме того, анализ ТМВ – довольно ресурсозатратный тест, для которого все еще нет консенсуса по оценке и интерпретации результатов [73].

МИКРОБИОМ

Рост интереса к влиянию состава кишечной флоры (микробиома) на прогноз течения злокачественных опухолей может даже опережать таковой в смежных дисциплинах – в кардиологии и внутренних болезнях [74]. Накопленные данные указывают на важный вклад микробиома на разные процессы заболевания, включая канцерогенез [75], в связи с созданием про- или противоопухолевой воспалительной среды. Например, при колоректальном раке увеличивается доля *Fusobacterium nucleatum* в опухоли по сравнению с нормальными тканями.

В моделях на животных специфические изменения микробиоты кишечника приводили к развитию спонтанного противоопухолевого иммунного ответа и модулировали эффективность терапии aCTLA-4 и aPDL1.

В исследованиях с участием пациентов с меланомой было показано, что значимые различия наблюдались в разнообразии и составе кишечного микробиома пациентов, ответивших и не ответивших на терапию. Анализ образцов фекального микробиома пациентов показал значительно более высокое альфа-разнообразие и относительную многочисленность бактерий семейства *Ruminococcaceae* (в обоих случаях $p < 0,01$) у пациентов с ответом на лечение [76]. Метагеномные исследования выявили функциональные различия кишечных бактерий у пациентов, ответивших на лечение, включая обогащение анаболических путей. Иммунное профилирование позволило предположить усиление системного и противоопухолевого иммунитета у пациентов с благоприятным составом кишечного микробиома, а также у стерильных мышей, получавших фекальные трансплантаты от пациентов, ответивших на лечение.

Такие данные позволили провести исследование, целью которого было модифицировать неблагоприятный состав микробиома на благоприятный. У 10 пациентов, резистентных к терапии aPD1, была выполнена трансплантация фекальной микробиоты от лиц, ответивших на лечение, после чего возобновлена терапия aPD1. У 3 пациентов был зарегистрирован ответ на лечение (2 частичных и 1 полный) [77].

Наконец, состав микробиоты кишечника также может быть связан с побочными эффектами: было показано, что присутствие видов из типа *Bacteroidetes* связано со снижением риска иммуноопосредованного колита [78].

Изучение кишечного микробиома в контексте прогностического или предиктивного биомаркера или даже компонента лечения к настоящему моменту все еще остается в плоскости научных исследований, но, безусловно, этот биомаркер может в ближайшей перспективе занять очень важное место в выборе тактики лечения пациентов с диссеминированной меланомой.

ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ ОПУХОЛЕВАЯ ДНК

Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) – фрагменты ДНК опухолевых клеток, попадающие в циркуляцию вследствие апоптоза, некроза или активного выброса [79, 80]. В настоящее время бесспорно доказано, что мутации опухолевого происхождения у онкологических больных могут быть обнаружены в циркулирующей ДНК, выделенной из плазмы и сыворотки крови, а также из других биологических жидкостей (мочи, слюны, мокроты, желчи и пр.) и даже из выдыхаемого воздуха [81]. Исследование цоДНК позволяет дать оценку активности опухолевого процесса, а также с определенной степенью точности оценить молекулярный профиль опухоли и ее клональную архитектуру.

ДНК из опухоли попадает в циркуляцию наряду с ДНК из всех органов и тканей человека, поэтому даже при доста-

точно большом объеме метастатического поражения доля молекул опухолевого происхождения в циркулирующей ДНК редко превышает 1%. Вследствие этого для достоверного анализа цоДНК необходимо использовать достаточно сложные высокочувствительные лабораторные методики (избирательность от 1 : 1 000 до 1 : 100 000 и выше), а отрицательный результат теста на цоДНК всегда менее информативен, чем положительный.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что уровень цоДНК при меланоме, так же как и при большинстве других злокачественных новообразований, является важным прогностическим биомаркером: более высокие исходные уровни цоДНК были статистически значимо связаны с большей опухолевой нагрузкой и меньшей выживаемостью без прогрессирования [82–84]. Было показано, что уровень цоДНК до операции может быть связан с ВБП у пациентов с меланомой III стадии высокого риска независимо от подстадии [85]. Интересно, что цоДНК в плазме крови, полученной после операции (в среднем через 2 нед.), выявлялась только у 12–36% пациентов с меланомой высокого риска [86, 87], но именно у этих пациентов и отмечались наихудшие результаты: медиана ВБП составила 4 мес. (95% ДИ: 0,1–10,0) у пациентов с детектируемой цоДНК по сравнению с 4,2 годами (95% ДИ 2,5 – не достигнуто) у пациентов, у которых цоДНК не была обнаружена. Чувствительность для прогнозирования рецидива составила 18–55%, специфичность – 95%, при этом прогностическая ценность положительного результата составила 79%, а отрицательного – 51% [86, 87]. У большинства пациентов с обнаруживаемой цоДНК рецидивы возникали в течение первого года после операции, что позво-

ляет предположить, что цоДНК в плазме может выявлять минимальную резидуальную болезнь, которая не доступна радиологической визуализации [86, 87].

Тест на присутствие цоДНК может играть крайне важную роль у пациентов после радикального хирургического лечения, поскольку положительный результат такого теста говорит о наличии остаточной болезни и теоретически способен выделить субпопуляцию пациентов, в наибольшей степени нуждающихся в проведении адъювантной терапии [88].

При метастатической болезни обнаружение цоДНК и ее количество также имеют прогностическое значение. В исследовании BREAK-2 было показано, что высокий исходный уровень цоДНК коррелирует с более низкой общей частотой ответа и более низкой выживаемостью без прогрессирования при применении таргетной терапии дабрафенибом [89]. Аналогичные результаты наблюдались и при иммунотерапии аCTLA4 [90] и aPD1 [91]. Более того, повышение уровня цоДНК может предшествовать радиологическому прогрессированию. К сожалению, по имеющимся данным цоДНК не позволяет предсказывать или мониторировать метастатическое поражение ЦНС [92].

Наконец, цоДНК можно потенциально использовать для мониторинга клональной эволюции опухоли на фоне таргетной терапии. При обнаружении потенциально резистентного опухолевого клона может быть полезным скорейшее подключение иммунотерапии – возможно, на фоне продолжения таргетных препаратов. Практическая эффективность такого подхода заслуживает проверки в проспективных рандомизированных исследованиях.

● **Таблица 1.** Некоторые биомаркеры при меланоме кожи и способы их оценки

● **Table 1.** Certain skin melanoma biomarkers and how to assess them

Биомаркер	Связь с лучшим клиническим исходом	Подтверждение в клиническом исследовании III фазы	Предиктивный/прогностический	Тип ткани для оценки биомаркера	Возможный способ оценки биомаркера
Мутационная нагрузка опухоли	Позитивная	Да	Предиктивный	Кровь или ткань опухоли	NGS WES или таргетные панели секвенирования генов
Экспрессия PD-L1	Позитивная	Да	Предиктивный	Ткань опухоли	IГХ
Воспалительное микроокружение Т-клеток	Позитивный	Нет	Прогностический, Предиктивный	Ткань опухоли	NGS RNA-seq или иммуноокрашивание
Разнообразие микробиоты кишечника	Позитивный	Нет	Предиктивный	Оральная или кишечная	ПЦП или NGS
Отдельные виды кишечной микробиоты	Позитивный или негативный	Нет	Предиктивный	Оральная или кишечная	ПЦП или NGS
Мутации в генах сигнального пути WNT	Негативный	Нет	Предиктивный	Ткань опухоли или кровь	NGS WES, таргетные панели секвенирования генов или RNA-seq
Мутации в гене <i>JAK2</i> (редко)	Негативный	Нет	Предиктивный	Ткань опухоли или кровь	NGS WES или таргетные панели секвенирования генов
Мутации в гене <i>B2M</i>	Негативный	Нет	Предиктивный	Ткань опухоли или кровь	NGS WES или таргетные панели секвенирования генов
Амплификация генов <i>MDM2/MDM4</i>	Негативный	Нет	Предиктивный	Ткань опухоли или кровь	NGS WES или таргетные панели секвенирования генов

● **Таблица 2.** Влияние некоторых маркеров на потенциальную эффективность доступной терапии (оценочно) при метастатической меланоме

● **Table 2.** Effect of some markers on the potential efficacy of available therapy (estimated) in metastatic melanoma

Фактор / маркер	← Вероятность (оценочная) полезности схемы лекарственной терапии			
ECOG > 2	BRAFi + MEKi	aPD1	-	-
Суммарные размеры опухоли (сумма таргетных очагов) > 10 см	BRAFi + MEKi	BRAFi + MEKi + aPD1/aPD1	aCTLAa+aPD1	aPD1
ЛДГ > ВГН	BRAFi + MEKi или BRAFi + MEKi + aPD1/aPD1	aCTLAa + aPD1	aPD1	-
PD-L > 1%	aPD1 или BRAFi + MEKi + aPD1/aPD1	aCTLAa + aPD1	BRAFi + MEKi	-
Мутация <i>NRAS</i>	aCTLAa + aPD1 или aPD1	MEKi (+/-гидроксихлорохин)	-	-
Мутация <i>KIT</i>	aCTLAa + aPD1 или aPD1	KITi (подбор в зависимости от мутации)	-	-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие лекарственных подходов к терапии меланомы и наличие двух эффективных вариантов адъювантной лекарственной терапии, безусловно, ставят перед врачами и пациентами вопросы о том, как выбрать наиболее правильную стратегию лечения, которая приведет к максимальному эффекту с минимальным вредом. К настоящему моменту изучено немало биомаркеров, которые наряду с клиническими прогностическими факторами теоретически способны помочь сделать правильный выбор в самых разных клинических ситуациях.

Тем не менее в настоящее время единственным рутинно используемым прогностическим биомаркером при метастатической меланоме остается уровень ЛДГ, а единственным бесспорно валидированным предиктивным биомаркером – мутация *BRAF* p.V600E/K. В остальных

случаях мы, к сожалению, по традиции ссылаемся на недостаток качественных данных, которые могли бы однозначно разрешить все спорные вопросы.

Тем не менее, на наш взгляд, уже накопленных знаний вполне достаточно, чтобы рекомендовать некоторые новые биомаркеры – в частности, редкие мутации в гене *BRAF*, мутации в гене *NRAS*, результаты широкого молекулярного тестирования при меланоме без мутаций *BRAF* и *NRAS* и при прогрессировании на фоне проводимого лечения, уровень экспрессии белка PD-L1, количество копий генов *MDM2/MDM4* и уровень циркулирующей опухолевой ДНК в крови – к принятию во внимание при выборе и коррекции тактики лекарственного лечения пациентов с метастатической меланомой (табл. 1 (по L. Pilla et al. с изменениями [93]) и табл. 2).

Поступила / Received 04.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2021
Принята в печать / Accepted 07.06.2021

Список литературы

- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
- Tarhini A., Kudchadkar R.R. Predictive and On-Treatment Monitoring Biomarkers in Advanced Melanoma: Moving toward Personalized Medicine. *Cancer Treat Rev.* 2018;71:8–18. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.09.005>.
- Bastian B., de la Fouchardiere A., Elder D., Gerami P., Lazar A., Massi D. et al. Genomic Landscapes of Melanoma. In: Elder D., Massi D., Scolyer R., Willemze R. (eds). *World Health Organisation classification of skin tumours*. 4th ed. Lyon, France International Agency for Research on Cancer; 2018, pp. 72–75.
- Flaherty K.T., Lee S.J., Zhao F., Schuchter L.M., Flaherty L., Kefford R. et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel with or without Sorafenib in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):373–379. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.1529>.
- Hauschild A., Agarwala S.S., Trefzer U., Hogg D., Robert C., Hersey P. et al. Results of a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Sorafenib in Combination with Carboplatin and Paclitaxel as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2823–2830. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7636>.
- Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S. et al. Mutations of the *BRAF* Gene in Human Cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.
- Menzies A.M., Haydu L.E., Visintin L., Carlino M.S., Howle J.R., Thompson J.F. et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K *BRAF*-Mutant Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(12):3242–3249. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0052>.
- Nazarian R., Shi H., Wang Q., Kong X., Koya R.C., Lee H. et al. Melanomas Acquire Resistance to B-RAF(V600E) Inhibition by RTK or N-RAS Upregulation. *Nature.* 2010;468(7326):973–977. <https://doi.org/10.1038/nature09626>.
- Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., Atkinson V., Liskay G., Di Giacomo A.M. et al. Cobimetinib Combined with Vemurafenib in Advanced BRAF(V600)-Mutant Melanoma (coBRIM): Updated Efficacy Results from a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1248–1260. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X).
- Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandalà M., Liskay G. et al. Overall Survival in Patients with BRAF-Mutant Melanoma Receiving Encorafenib plus Binimetinib versus Vemurafenib or Encorafenib (COLUMBUS): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1315–1327. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30497-2).
- Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>.
- Nti A.A., Serrano L.W., Sandhu H.S., Uyhazi K.E., Edelman I.D., Zhou E.J. et al. Frequent Subclinical Macular Changes in Combined BRAF/MEK Inhibition with High-Dose Hydroxychloroquine as Treatment for Advanced Metastatic

- BRAF Mutant Melanoma: Preliminary Results From a Phase I/II Clinical Treatment Trial. *Retina*. 2019;39(3):502–513. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002027>.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao C.D. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–1546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>.
 14. Dankner M, Lajoie M, Moldoveanu D, Nguyen T.T., Savage P, Rajkumar S. et al. Dual MAPK Inhibition Is an Effective Therapeutic Strategy for a Subset of Class II BRAF Mutant Melanomas. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6483–6494. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3384>.
 15. Menzer C, Menzies A.M., Carlino M.S., Reijers I., Groen E.J., Eigentler T. et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3142–3151. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00489>.
 16. Moiseyenko F.V., Egorenkov V.V., Kramchaninov M.M., Artemieva E.V., Aleksakhina S.N., Holmatov M.M. et al. Lack of Response to Vemurafenib in Melanoma Carrying BRAF K601E Mutation. *Case Rep Oncol*. 2019;12(2):339–343. <https://doi.org/10.1159/000500481>.
 17. Jakob J.A., Bassett R.L. Jr, Ng C.S., Curry J.L., Joseph R.W., Alvarado G.C. et al. NRAS Mutation Status Is an Independent Prognostic Factor in Metastatic Melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014–4023. <https://doi.org/10.1002/ncr.26724>.
 18. Thomas N.E., Edmiston S.N., Alexander A., Groben P.A., Parrish E., Kricker A. et al. Association between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival among Patients with Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):359–368. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0493>.
 19. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., Arance A., Dutriaux C., Di Giacomo A.M. et al. Binimetinib versus Dacarbazine in Patients with Advanced NRAS-Mutant Melanoma (NEMO): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):435–445. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30180-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30180-8).
 20. Orlov S.V., Urtenova M.A., Sviridenko M.A., Nesterov D.V., Sokolova T.N., Imyanov E.N. Rapid Improvement of the Performance Status and Reduction of the Tumor Size in KRAS-Mutated Colorectal Cancer Patient Receiving Binimetinib, Hydroxychloroquine, and Bevacizumab. *Case Rep Oncol*. 2020;13(2):985–989. <https://doi.org/10.1159/000509241>.
 21. Xavier C.B., Marchetti K.R., Castria T.B., Jardim D.L.F., Fernandes G.S. Trametinib and Hydroxychloroquine (HCQ) Combination Treatment in KRAS-Mutated Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Detailed Description of Two Cases. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(1):374–380. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00556-z>.
 22. Zhao H., Zheng B. Dual Targeting of Autophagy and MEK in KRAS Mutant Cancer. *Trends Cancer*. 2019;5(6):327–329. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.04.003>.
 23. Kinsey C.G., Camolotto S.A., Boespflug A.M., Guillen K.P., Foth M., Truong A. et al. Protective Autophagy Elicited by RAF→MEK→ERK Inhibition Suggests a Treatment Strategy for RAS-Driven Cancers. *Nat Med*. 2019;25(4):620–627. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0367-9>.
 24. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A., Fletcher J.A., Zhu M., Marino-Enriquez A. et al. Imatinib for Melanomas Harboring Mutationally Activated or Amplified KIT Arising on Mucosal, Acral, and Chronically Sun-Damaged Skin. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182–3190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.7836>.
 25. Guo J., Carvajal R.D., Dummer R., Hauschild A., Daud A., Bastian B.C. et al. Efficacy and Safety of Nilotinib in Patients with KIT-Mutated Metastatic or Inoperable Melanoma: Final Results from the Global, Single-Arm, Phase II TEAM Trial. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1380–1387. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx079>.
 26. Kluger H.M., Dudek A.Z., McCann C., Ritacco J., Southard N., Jilaveanu L.B. et al. A Phase 2 Trial of Dasatinib in Advanced Melanoma. *Cancer*. 2011;117(10):2202–2208. <https://doi.org/10.1002/ncr.25766>.
 27. Decoster L., Vande Broek I., Neyns B., Majois F., Baurain J.F., Rottey S. et al. Biomarker Analysis in a Phase II Study of Sunitinib in Patients with Advanced Melanoma. *Anticancer Res*. 2015;35(12):6893–6899. Available at: <http://ar.iiar-journals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=26637913>.
 28. Whittaker S.R., Theurillat J.P., Van Allen E., Wagle N., Hsiao J., Cowley G.S. et al. A Genome-Scale RNA Interference Screen Implicates NF1 Loss in Resistance to RAF Inhibition. *Cancer Discov*. 2013;3(3):350–362. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0470>.
 29. Bishop D.T., Demenais F., Goldstein A.M., Bergman W., Bishop J.N., Bressac-de Paillerets B. et al. Geographical Variation in the Penetrance of CDKN2A Mutations for Melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(12):894–903. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.12.894>.
 30. Cachia A.R., Indsto J.O., McLaren K.M., Mann G.J., Arends M.J. CDKN2A Mutation and Deletion Status in Thin and Thick Primary Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6(9):3511–3515. <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/9/3511.long>.
 31. Guo L., Qi J., Wang H., Jiang X., Liu Y. Getting under the Skin: The Role of CDK4/6 in Melanomas. *Eur J Med Chem*. 2020;204:112531. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112531>.
 32. Schettini F., De Santo I., Rea C.G., De Placido P., Formisano L., Giuliano M. et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front Oncol*. 2018;8:608. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00608>.
 33. Robert C., Ribas A., Schachter J., Arance A., Grob JJ., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006): Post-Hoc 5-Year Results from an Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239–1251. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2).
 34. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Semiglazova T., Odintsova S. et al. Novel PD-1 Inhibitor Prolglimab: Expanding Non-Resectable/Metastatic Melanoma Therapy Choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.
 35. Carvajal R.D., Sosman J.A., Quevedo J.F., Milhem M.M., Joshua A.M., Kudchadkar R.R. et al. Effect of Selumetinib vs Chemotherapy on Progression-Free Survival in Uveal Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(23):2397–2405. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6096>.
 36. Carvajal R.D., Piperno-Neumann S., Kapiteijn E., Chapman P.B., Frank S., Joshua A.M. et al. Selumetinib in Combination with Dacarbazine in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol*. 2018;36(12):1232–1239. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1090>.
 37. Johnson D.B., Menzies A.M., Zimmer L., Eroglu Z., Ye F., Zhao S. et al. Acquired BRAF Inhibitor Resistance: A Multicenter Meta-Analysis of the Spectrum and Frequencies, Clinical Behaviour, and Phenotypic Associations of Resistance Mechanisms. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2792–2799. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.022>.
 38. Poulikakos P.I., Persaud Y., Janakiraman M., Kong X., Ng C., Moriceau G. et al. RAF Inhibitor Resistance Is Mediated by Dimerization of Aberrantly Spliced BRAF(V600E). *Nature*. 2011;480(7377):387–390. <https://doi.org/10.1038/nature10662>.
 39. Garraway L.A., Widlund H.R., Rubin M.A., Getz G., Berger A.J., Ramaswamy S. et al. Integrative Genomic Analyses Identify MITF as a Lineage Survival Oncogene Amplified in Malignant Melanoma. *Nature*. 2005;436(7047):117–122. <https://doi.org/10.1038/nature03664>.
 40. Paraiso K.H., Xiang Y., Rebecca V.W., Abel E.V., Chen Y.A., Munko A.C. et al. PTEN Loss Confers BRAF Inhibitor Resistance to Melanoma Cells through the Suppression of BIM Expression. *Cancer Res*. 2011;71(7):2750–2760. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2954>.
 41. Aasen S.N., Parajuli H., Hoang T., Feng Z., Stokke K., Wang J. et al. Effective Treatment of Metastatic Melanoma by Combining MAPK and PI3K Signaling Pathway Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4235. <https://doi.org/10.3390/ijms20174235>.
 42. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob JJ., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
 43. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443–2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>.
 44. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob JJ., Rutkowski P., Cowey C.L. et al. Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Alone versus Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma (CheckMate 067): 4-Year Outcomes of a Multicentre, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480–1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9).
 45. Wongchenko M.J., Ribas A., Dréno B., Ascierto P.A., McArthur P.A., Gallo J.D. et al. Association of Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Expression with Treatment Outcomes in Patients with BRAF Mutation-Positive Melanoma Treated with Vemurafenib or Cobimetinib Combined with Vemurafenib. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):516–522. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12670>.
 46. Nishino M., Ramaia N.H., Hatabu H., Hodi F.S. Monitoring Immune-Checkpoint Blockade: Response Evaluation and Biomarker Development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(11):655–668. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.88>.
 47. Madore J., Vilain R.E., Menzies A.M., Kakavand H., Wilmott J.S., Hyman J. et al. PD-L1 Expression in Melanoma Shows Marked Heterogeneity within and between Patients: Implications for Anti-PD-1/PD-L1 Clinical Trials. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(3):245–253. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12340>.
 48. Ascierto P.A., Robert C., Lewis K., Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H.J. et al. 1102P Clinical Benefit in BRAFV600 Mutation-Positive Melanoma Defined by Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) and/or Lactate Dehydrogenase (LDH) Status: Exploratory Analyses from the IMspire150 Study. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl 4):S745. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1225>.
 49. Nathan P., Dummer R., Long G.V., Ascierto P.A., Tawbi H.A., Robert C. et al. LBA43 Spaltalizumab plus Dabrafenib and Trametinib (Sparta-DabTram) in Patients (pts) with Previously Untreated BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma: Results from the Randomized Part 3 of the Phase III COMBI-i Trial. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl 4):S1172. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2273>.
 50. Naito Y., Saito K., Shiiba K., Ohuchi A., Saigenji K., Nagura H., Ohtani H. CD8+ T Cells Infiltrated within Cancer Cell Nests as a Prognostic Factor in Human Colorectal Cancer. *Cancer Res*. 1998;58(16):3491–3494. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/58/16/3491.long>.

51. Киселевский М.В., Власенко Р.Я., Заботина Т.Н., Кадагидзе З.Г. Прогностическая значимость опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов. *Иммунология*. 2019;40(1):74–83. <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-11009>.
52. Havel J.J., Chowell D., Chan T.A. The Evolving Landscape of Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(3):133–150. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0116-x>.
53. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanzet 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. <https://doi.org/10.1038/nature14011>.
54. Tumeq P.C., Harvieu C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L. et al. PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*. 2014;515(7528):568–571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>.
55. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y. et al. TGF β Attenuates Tumour Response to PD-L1 Blockade by Contributing to Exclusion of T Cells. *Nature*. 2018;554(7693):544–548. <https://doi.org/10.1038/nature25501>.
56. Spranger S., Bao R., Gajewski T.F. Melanoma-Intrinsic β -Catenin Signalling Prevents Anti-Tumour Immunity. *Nature*. 2015;523(7559):231–235. <https://doi.org/10.1038/nature14404>.
57. Samoylenko I., Korotkova O.V., Shakhray E., Zabolina T., Berdnikov S., Tabakov D. et al. Recurrence-Free Survival (RFS) and Objective Response Rate (ORR) Phase 1/2 Study of Intravesical (IL) Neoadjuvant (Neo) Anti-PD1 Agents (aPD1) for Stage IIIB-IV Melanoma (MEL). *J Clin Oncol*. 2019;37(15_Suppl):e14171. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e14171.
58. Riaz N., Havel J.J., Makarov V., Desrichard A., Urba W.J., Sims J.S. et al. Tumor and Microenvironment Evolution during Immunotherapy with Nivolumab. *Cell*. 2017;171(4):934.e16–949.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.028>.
59. Rooney M.S., Shukla S.A., Wu C.J., Getz G., Hacohen N. Molecular and Genetic Properties of Tumors Associated with Local Immune Cytolytic Activity. *Cell*. 2015;160(1–2):48–61. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.033>.
60. Daud A.I., Loo K., Pauli M.L., Sanchez-Rodriguez R., Sandoval P.M., Taravati K. et al. Tumor Immune Profiling Predicts Response to Anti-PD-1 Therapy in Human Melanoma. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3447–3452. <https://doi.org/10.1172/JCI87324>.
61. Lewis K., Ascierto P., Robert C., Munhoz R., Liszky G., Marino L.D.L.C. et al. 307 Atezolizumab plus Vemurafenib and Cobimetinib Provides Favorable Survival Outcomes in Patients with High Tumor Mutation Burden and Proinflammatory Gene Signature in the Phase 3 IMspire150 Study. *J Immunother Cancer*. 2020;8(Suppl 3):A188–A189. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-SITC2020.0307>.
62. Flaherty K., Davies M.A., Grob J.J., Long G.V., Nathan P.D., Ribas A. et al. Genomic Analysis and 3-y Efficacy and Safety Update of COMBI-d: A Phase 3 Study of Dabrafenib (D) + Trametinib (T) vs D Monotherapy in Patients (pts) with Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K-Mutant Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):9502. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9502.
63. Weber J.S., Del Vecchio M., Mandalà M., Gogas H., Arance A.M., Dalle S. et al. 1310O – Adjuvant Nivolumab (NIVO) versus Ipilimumab (IPI) in Resected Stage III/IV Melanoma: 3-year Efficacy and Biomarker Results from the Phase III CheckMate 238 Trial. *Ann Oncol*. 2019;30:v533–v534. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz255>.
64. Самойленко И.В., Заботина Т.Н., Короткова О.В., Соловьев С.С., Михайлова И.Н., Хатырцев С.А. и др. Взаимосвязь иммунофенотипа лимфоцитов с клиническим течением диссеминированной меланомой кожи. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012;11(2):45а. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18890464>.
65. Михайлова И.Н., Петенко Н.Н., Шубина И.Ж., Самойленко И.В., Субраманиан С., Огородникова Е.В. и др. Иммунорегуляторные CD4+CD25+ Т-клетки у больных диссеминированной меланомой на фоне химиотерапии. *Иммунология*. 2010;31(3):143–146. Режим доступа: <https://www.medlit.ru/j/imm/imm1003143.htm>.
66. Weide B., Martens A., Hassel J.C., Berking C., Postow M.A., Bisschop K. et al. Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2016;22(22):5487–5496. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0127>.
67. Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M.A., Wong P. et al. Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):2908–2918. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2412>.
68. Кадагидзе З.Г., Заботина Т.Н., Короткова О.В., Табаков Д.В., Чертова А.И., Борунова А.А. и др. Влияние ипилимумаба на субпопуляционную структуру лимфоцитов больных диссеминированной меланомой. *Практическая онкология*. 2017;18(3):285–297. <https://doi.org/10.31917/1803285>.
69. Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование оценки состояния адаптивной иммунной системы у больных со злокачественными солидными опухолями в качестве предиктивных или прогностических факторов: систематический обзор. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(33):58–75. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/ispolzovanie_otsenki_sostoyaniya_adaptivnoy_immunnoy_sistemy_u_bolnykh_so_zlokachestvennyimi_solidnym.html.
70. Barry K.C., Hsu J., Broz M.L., Cueto F.J., Binnewies M., Combes A.J. et al. A Natural Killer-Dendritic Cell Axis Defines Checkpoint Therapy-Responsive Tumor Microenvironments. *Nat Med*. 2018;24(8):1178–1191. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0085-8>.
71. Zhou J., Mahoney K.M., Giobbie-Hurder A., Zhao F., Lee S., Liao X. et al. Soluble PD-L1 as a Biomarker in Malignant Melanoma Treated with Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(6):480–492. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0329>.
72. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in Cancer Immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69–74. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4971>.
73. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V. et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598–2608. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0386>.
74. Ashikhmin Ya.I., Syrkin A.L., Zamyatnin A.A., Ji Zhang Y., Kopylov Ph.Yu. The Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases: From Biomarkers and Potential Targets to Personalized Interventions. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2018;16(1):75–85. <http://doi.org/10.2174/1875692116666180511170329>.
75. Chen J., Domingue J.C., Sears C.L. Microbiota Dysbiosis in Select Human Cancers: Evidence of Association and Causality. *Semin Immunol*. 2017;32:25–34. <http://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.001>.
76. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpinet T.V. et al. Gut Microbiome Modulates Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Melanoma Patients. *Science*. 2018;359(6371):97–103. <http://doi.org/10.1126/science.aan4236>.
77. Baruch E.N., Youngster I., Ben-Betzalel G., Ortenberg R., Lahat A., Katz L. et al. Fecal Microbiota Transplant Promotes Response in Immunotherapy-Refractory Melanoma Patients. *Science*. 2021;371(6529):602–609. <http://doi.org/10.1126/science.abb5920>.
78. Dubin K., Callahan M.K., Ren B., Khanin R., Viale A., Ling L. et al. Intestinal Microbiome Analyses Identify Melanoma Patients at Risk for Checkpoint-Blockade-Induced Colitis. *Nat Commun*. 2016;7:10391. <http://doi.org/10.1038/ncomms10391>.
79. Wan J.C.M., Massie C., Garcia-Corbacho J., Mouliere F., Brenton J.D., Caldas C. et al. Liquid Biopsies Come of age: Towards Implementation of Circulating Tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(4):223–238. <http://doi.org/10.1038/nrc.2017.7>.
80. Жуков Н.В., Зарецкий А.Р., Лукьянов С.А., Румянцев С.А. Исследование циркулирующей опухолевой ДНК (жидкая биопсия). Перспективы использования в онкологии. *Онкогематология*. 2014;9(4):28–36. Режим доступа: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/129>.
81. Kazeminasab S., Emamalizadeh B., Jouyban-Gharamaleki V., Taghizadeh A., Khoubnasabjafari M., Jouyban A. Tips for Improving the Quality and Quantity of the Extracted DNA from Exhaled Breath Condensate Samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2020;39(5):688–698. <http://doi.org/10.1080/15257770.2019.1677910>.
82. Reid A.L., Freeman J.B., Millward M., Ziman M., Gray E.S. Detection of BRAF-V600E and V600K in Melanoma Circulating Tumour Cells by Droplet Digital PCR. *Clin Biochem*. 2015;48(15):999–1002. <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.12.007>.
83. Bidard F.C., Madic J., Mariani P., Piperno-Neumann S., Rampanou A., Servois V. et al. Detection Rate and Prognostic Value of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Metastatic Uveal Melanoma. *Int J Cancer*. 2014;134(5):1207–1213. <http://doi.org/10.1002/ijc.28436>.
84. Sanmamed M.F., Fernández-Landázuri S., Rodríguez C., Zárata R., Lozano M.D., Zubiri L. et al. Quantitative Cell-Free Circulating BRAFV600E Mutation Analysis by Use of Droplet Digital PCR in the Follow-Up of Patients with Melanoma Being Treated with BRAF Inhibitors. *Clin Chem*. 2015;61(1):297–304. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2014.230235>.
85. Lee J.H., Saw R.P., Thompson J.F., Lo S., Spillane A.J., Shannon K.F. et al. Pre-Operative ctDNA Predicts Survival in High-Risk Stage III Cutaneous Melanoma Patients. *Ann Oncol*. 2019;30(5):815–822. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdz075>.
86. Newman A.M., Bratman S.V., To J., Wynne J.F., Eclov N.C., Modlin L.A. et al. An Ultrasensitive Method for Quantitating Circulating Tumor DNA with Broad Patient Coverage. *Nat Med*. 2014;20(5):548–554. <http://doi.org/10.1038/nm.3519>.
87. Tan L., Sandhu S., Lee R.J., Li J., Callahan J., Ftouni S. et al. Prediction and Monitoring of Relapse in Stage III Melanoma Using Circulating Tumor DNA. *Ann Oncol*. 2019;30(5):804–814. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdz048>.
88. Dummer R., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandalà M., Kirkwood J.M. et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1139–1148. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2005493>.
89. Ascierto P.A., Minor D., Ribas A., Lebbe C., O'Hagan A., Arya N. et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients with Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3205–3211. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.8691>.
90. Gray E.S., Rizos H., Reid A.L., Boyd S.C., Pereira M.R., Lo J. et al. Circulating Tumor DNA to Monitor Treatment Response and Detect Acquired

- Resistance in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncotarget*. 2015;6(39):42008–42018. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.5788>.
91. Lee J.H., Long G.V., Boyd S., Lo S., Menzies A.M., Tembe V. et al. Circulating Tumour DNA Predicts Response to Anti-PD1 Antibodies in Metastatic Melanoma. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1130–1136. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdx026>.
 92. Wong S.Q., Raleigh J.M., Callahan J., Vergara I.A., Ftouni S., Hatzimihalis A. et al. Circulating Tumor DNA Analysis and Functional Imaging Provide Complementary Approaches for Comprehensive Disease Monitoring in Metastatic Melanoma. *JCO Precis Oncol*. 2017;1(1):1–14. <https://doi.org/10.1200/po.16.00009>.
 93. Pilla L., Alberti A., Di Mauro P., Gemelli M., Cogliati V., Cazzaniga M.E. et al. Molecular and Immune Biomarkers for Cutaneous Melanoma: Current Status and Future Prospects. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3456. <https://doi.org/10.3390/cancers12113456>.
-
- ## References
1. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B. et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(8):711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
 2. Tarhini A., Kudchadkar R.R. Predictive and On-Treatment Monitoring Biomarkers in Advanced Melanoma: Moving toward Personalized Medicine. *Cancer Treat Rev*. 2018;71:8–18. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.09.005>.
 3. Bastian B., de la Fouchardiere A., Elder D., Gerami P., Lazar A., Massi D. et al. Genomic Landscapes of Melanoma. In: Elder D., Massi D., Scolyer R., Willemze R. (eds). *World Health Organisation classification of skin tumours*. 4th ed. Lyon, France International Agency for Research on Cancer; 2018, pp. 72–75.
 4. Flaherty K.T., Lee S.J., Zhao F., Schuchert L.M., Flaherty L., Kefford R. et al. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel with or without Sorafenib in Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):373–379. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.1529>.
 5. Hauschild A., Agarwala S.S., Trefzer U., Hogg D., Robert C., Hersey P. et al. Results of a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Sorafenib in Combination with Carboplatin and Paclitaxel as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2823–2830. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.7636>.
 6. Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S. et al. Mutations of the BRAF Gene in Human Cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.
 7. Menzies A.M., Haydu L.E., Visintin L., Carlino M.S., Howle J.R., Thompson J.F. et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K BRAF-Mutant Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(12):3242–3249. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0052>.
 8. Nazarian R., Shi H., Wang Q., Kong X., Koya R.C., Lee H. et al. Melanomas Acquire Resistance to B-RAF(V600E) Inhibition by RTK or N-RAS Upregulation. *Nature*. 2010;468(7326):973–977. <https://doi.org/10.1038/nature09626>.
 9. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., Atkinson V., Liszky G., Di Giacomo A.M. et al. Cobimetinib Combined with Vemurafenib in Advanced BRAF(V600)-Mutant Melanoma (coBRIM): Updated Efficacy Results from a Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–1260. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X).
 10. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liszky G. et al. Overall Survival in Patients with BRAF-Mutant Melanoma Receiving Encorafenib plus Binimetinib versus Vemurafenib or Encorafenib (COLUMBUS): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1315–1327. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30497-2).
 11. Robert C., Grob J.J., Stroyakovskiy D., Karaszewska B., Hauschild A., Levchenko E. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626–636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>.
 12. Nti A.A., Serrano L.W., Sandhu H.S., Uyhazi K.E., Edelstein I.D., Zhou E.J. et al. Frequent Subclinical Macular Changes in Combined BRAF/MEK Inhibition with High-Dose Hydroxychloroquine as Treatment for Advanced Metastatic BRAF Mutant Melanoma: Preliminary Results From a Phase I/II Clinical Treatment Trial. *Retina*. 2019;39(3):502–513. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002027>.
 13. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1535–1546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>.
 14. Dankner M., Lajoie M., Moldoveanu D., Nguyen T.T., Savage P., Rajkumar S. et al. Dual MAPK Inhibition Is an Effective Therapeutic Strategy for a Subset of Class II BRAF Mutant Melanomas. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6483–6494. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3384>.
 15. Menzer C., Menzies A.M., Carlino M.S., Reijers I., Groen E.J., Eigentler T. et al. Targeted Therapy in Advanced Melanoma With Rare BRAF Mutations. *J Clin Oncol*. 2019;37(33):3142–3151. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00489>.
 16. Moiseyenko F.V., Egorenkov V.V., Kramchaninov M.M., Artemieva E.V., Aleksakhina S.N., Holmatov M.M. et al. Lack of Response to Vemurafenib in Melanoma Carrying BRAF K601E Mutation. *Case Rep Oncol*. 2019;12(2):339–343. <https://doi.org/10.1159/000500481>.
 17. Jakob J.A., Bassett R.L.Jr, Ng C.S., Curry J.L., Joseph R.W., Alvarado G.C. et al. NRAS Mutation Status Is an Independent Prognostic Factor in Metastatic Melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014–4023. <https://doi.org/10.1002/cncr.26724>.
 18. Thomas N.E., Edmiston S.N., Alexander A., Groben P.A., Parrish E., Kricker A. et al. Association between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival among Patients with Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):359–368. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0493>.
 19. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., Arance A., Dutriaux C., Di Giacomo A.M. et al. Binimetinib versus Dacarbazine in Patients with Advanced NRAS-Mutant Melanoma (NEMO): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):435–445. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30180-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30180-8).
 20. Orlov S.V., Urtenova M.A., Sviridenko M.A., Nesterov D.V., Sokolova T.N., Imyanitov E.N. Rapid Improvement of the Performance Status and Reduction of the Tumor Size in KRAS-Mutated Colorectal Cancer Patient Receiving Binimetinib, Hydroxychloroquine, and Bevacizumab. *Case Rep Oncol*. 2020;13(2):985–989. <https://doi.org/10.1159/000509241>.
 21. Xavier C.B., Marchetti K.R., Castria T.B., Jardim D.L.F., Fernandes G.S. Trametinib and Hydroxychloroquine (HCQ) Combination Treatment in KRAS-Mutated Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: Detailed Description of Two Cases. *J Gastrointest Cancer*. 2021;52(1):374–380. <https://doi.org/10.1007/s12029-020-00556-z>.
 22. Zhao H., Zheng B. Dual Targeting of Autophagy and MEK in KRAS Mutant Cancer. *Trends Cancer*. 2019;5(6):327–329. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.04.003>.
 23. Kinsey C.G., Camolotto S.A., Boespflug A.M., Guillen K.P., Foth M., Truong A. et al. Protective Autophagy Elicited by RAF→MEK→ERK Inhibition Suggests a Treatment Strategy for RAS-Driven Cancers. *Nat Med*. 2019;25(4):620–627. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0367-9>.
 24. Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie-Hurder A., Fletcher J.A., Zhu M., Marino-Enriquez A. et al. Imatinib for Melanomas Harboring Mutationally Activated or Amplified KIT Arising on Mucosal, Acral, and Chronically Sun-Damaged Skin. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3182–3190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.7836>.
 25. Guo J., Carvajal R.D., Dummer R., Hauschild A., Daud A., Bastian B.C. et al. Efficacy and Safety of Nilotinib in Patients with KIT-Mutated Metastatic or Inoperable Melanoma: Final Results from the Global, Single-Arm, Phase II TEAM Trial. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1380–1387. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx079>.
 26. Kluger H.M., Dudek A.Z., McCann C., Ritacco J., Southard N., Jilaveanu L.B. et al. A Phase 2 Trial of Dasatinib in Advanced Melanoma. *Cancer*. 2011;117(10):2202–2208. <https://doi.org/10.1002/cncr.25766>.
 27. Decoster L., Vande Broek I., Neyns B., Majois F., Baurain J.F., Rottey S. et al. Biomarker Analysis in a Phase II Study of Sunitinib in Patients with Advanced Melanoma. *Anticancer Res*. 2015;35(12):6893–6899. Available at: <http://ar.iijournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=26637913>.
 28. Whittaker S.R., Theurillat J.P., Van Allen E., Wagle N., Hsiao J., Cowley G.S. et al. A Genome-Scale RNA Interference Screen Implicates NF1 Loss in Resistance to RAF Inhibition. *Cancer Discov*. 2013;3(3):350–362. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0470>.
 29. Bishop D.T., Demenais F., Goldstein A.M., Bergman W., Bishop J.N., Bressac-de Paillerets B. et al. Geographical Variation in the Penetration of CDKN2A Mutations for Melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(12):894–903. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.12.894>.
 30. Cachia A.R., Indsto J.O., McLaren K.M., Mann G.J., Arends M.J. CDKN2A Mutation and Deletion Status in Thin and Thick Primary Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6(9):3511–3515. <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/9/3511.long>.
 31. Guo L., Qi J., Wang H., Jiang X., Liu Y. Getting under the Skin: The role of CDK4/6 in Melanomas. *Eur J Med Chem*. 2020;204:112531. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112531>.
 32. Schettini F., De Santo I., Rea C.G., De Placido P., Formisano L., Giuliano M. et al. CDK 4/6 Inhibitors as Single Agent in Advanced Solid Tumors. *Front Oncol*. 2018;8:608. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00608>.
 33. Robert C., Ribas A., Schachter J., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006): Post-Hoc 5-Year Results from an Open-Label, Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 3 Study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239–1251. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2).
 34. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Semiglazova T., Odintsova S. et al. Novel PD-1 Inhibitor Proglitimab: Expanding Non-Resectable/Metastatic Melanoma Therapy Choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.

35. Carvajal R.D., Sosman J.A., Quevedo J.F., Milhem M.M., Joshua A.M., Kudchadkar R.R. et al. Effect of Selumetinib vs Chemotherapy on Progression-Free Survival in Uveal Melanoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(23):2397–2405. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6096>.
36. Carvajal R.D., Piperno-Neumann S., Kapiteijn E., Chapman P.B., Frank S., Joshua A.M. et al. Selumetinib in Combination with Dacarbazine in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol*. 2018;36(12):1232–1239. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1090>.
37. Johnson D.B., Menzies A.M., Zimmer L., Eroglu Z., Ye F., Zhao S. et al. Acquired BRAF Inhibitor Resistance: A Multicenter Meta-Analysis of the Spectrum and Frequencies, Clinical Behaviour, and Phenotypic Associations of Resistance Mechanisms. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2792–2799. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.022>.
38. Poulikakos P.I., Persaud Y., Janakiraman M., Kong X., Ng C., Moriceau G. et al. RAF Inhibitor Resistance Is Mediated by Dimerization of Aberrantly Spliced BRAF(V600E). *Nature*. 2011;480(7377):387–390. <https://doi.org/10.1038/nature10662>.
39. Garraway L.A., Widlund H.R., Rubin M.A., Getz G., Berger A.J., Ramaswamy S. et al. Integrative Genomic Analyses Identify MITF as a Lineage Survival Oncogene Amplified in Malignant Melanoma. *Nature*. 2005;436(7047):117–122. <https://doi.org/10.1038/nature03664>.
40. Paraiso K.H., Xiang Y., Rebecca V.W., Abel E.V., Chen Y.A., Munko A.C. et al. PTEN Loss Confers BRAF Inhibitor Resistance to Melanoma Cells through the Suppression of BIM Expression. *Cancer Res*. 2011;71(7):2750–2760. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2954>.
41. Aasen S.N., Parajuli H., Hoang T., Feng Z., Stokke K., Wang J. et al. Effective Treatment of Metastatic Melanoma by Combining MAPK and PI3K Signaling Pathway Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4235. <https://doi.org/10.3390/ijms20174235>.
42. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
43. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443–2454. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>.
44. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Cowey C.L. et al. Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab Alone versus Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma (CheckMate 067): 4-Year Outcomes of a Multicentre, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1480–1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9).
45. Wongchenko M.J., Ribas A., Dréno B., Ascierto P.A., McArthur G.A., Gallo J.D. et al. Association of Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Expression with Treatment Outcomes in Patients with BRAF Mutation-Positive Melanoma Treated with Vemurafenib or Cobimetinib Combined with Vemurafenib. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):516–522. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12670>.
46. Nishino M., Ramaiya N.H., Hatabu H., Hodi F.S. Monitoring Immune-Checkpoint Blockade: Response Evaluation and Biomarker Development. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(11):655–668. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.88>.
47. Madore J., Vilain R.E., Menzies A.M., Kakavand H., Wilmott J.S., Hyman J. et al. PD-L1 Expression in Melanoma Shows Marked Heterogeneity within and between Patients: Implications for Anti-PD-1/PD-L1 Clinical Trials. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(3):245–253. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12340>.
48. Ascierto P.A., Robert C., Lewis K., Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H.J. et al. 1102P Clinical Benefit in BRAFV600 Mutation-Positive Melanoma Defined by Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) and/or Lactate Dehydrogenase (LDH) Status: Exploratory Analyses from the IMspire150 Study. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl 4):S745. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1225>.
49. Nathan P., Dummer R., Long G.V., Ascierto P.A., Tawbi H.A., Robert C. et al. LBA43 Spartalizumab plus Dabrafenib and Trametinib (Sparta-DabTram) in Patients (pts) with Previously Untreated BRAF V600-Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma: Results from the Randomized Part 3 of the Phase III COMBI-i Trial. *Ann Oncol*. 2020;31(Suppl 4):S1172. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2273>.
50. Naito Y., Saito K., Shiiba K., Ohuchi A., Saigenji K., Nagura H., Ohtani H. CD8+ T Cells Infiltrated within Cancer Cell Nests as a Prognostic Factor in Human Colorectal Cancer. *Cancer Res*. 1998;58(16):3491–3494. Available at: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/58/16/3491.long>.
51. Kiselevskiy M.V., Vlasenko R.Ya., Zabolina T.N., Kadagidze Z.G. Prognostic Signifi Cance of Tumorinfiltrating Lymphocytes. *Immunologiya*. 2019;40(1):74–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-11009>.
52. Havel J.J., Chowell D., Chan T.A. The Evolving Landscape of Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(3):133–150. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0116-x>.
53. 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. <https://doi.org/10.1038/nature14011>.
54. Tumeq P.C., Harvieu C.L., Yearley J.H., Shintaku I.P., Taylor E.J., Robert L. et al. PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*. 2014;515(7528):568–571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>.
55. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y. et al. TGF β Attenuates Tumour Response to PD-L1 Blockade by Contributing to Exclusion of T Cells. *Nature*. 2018;554(7693):544–548. <https://doi.org/10.1038/nature25501>.
56. Spranger S., Bao R., Gajewski T.F. Melanoma-Intrinsic β -Catenin Signalling Prevents Anti-Tumour Immunity. *Nature*. 2015;523(7559):231–235. <https://doi.org/10.1038/nature14404>.
57. Samoylenko I., Korotkova O.V., Shakhraev E., Zabolina T., Berdnikov S., Tabakov D. et al. Recurrence-Free Survival (RFS) and Objective Response Rate (ORR) Phase 1/2 Study of Intravesical (IL) Neoadjuvant (Neo) Anti-PD1 Agents (aPD1) for Stage IIIB-IV Melanoma (ME). *J Clin Oncol*. 2019;37(15_Suppl):e14171. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e14171.
58. Riaz N., Havel J.J., Makarov V., Desrichard A., Urba W.J., Sims J.S. et al. Tumor and Microenvironment Evolution during Immunotherapy with Nivolumab. *Cell*. 2017;171(4):934.e16–949.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.028>.
59. Rooney M.S., Shukla S.A., Wu C.J., Getz G., Hacohen N. Molecular and Genetic Properties of Tumors Associated with Local Immune Cytolytic Activity. *Cell*. 2015;160(1–2):48–61. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.033>.
60. Daud A.I., Loo K., Pauli M.L., Sanchez-Rodriguez R., Sandoval P.M., Taravati K. et al. Tumor Immune Profiling Predicts Response to Anti-PD-1 Therapy in Human Melanoma. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3447–3452. <https://doi.org/10.1172/JCI87324>.
61. Lewis K., Ascierto P., Robert C., Munhoz R., Liszky G., Marino L.D.L.C. et al. 307 Atezolizumab plus Vemurafenib and Cobimetinib Provides Favorable Survival Outcomes in Patients with High Tumor Mutation Burden and Proinflammatory Gene Signature in the Phase 3 IMspire150 Study. *J Immunother Cancer*. 2020;8(Suppl 3):A188–A189. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-SITC2020.0307>.
62. Flaherty K., Davies M.A., Grob J.J., Long G.V., Nathan P.D., Ribas A. et al. Genomic Analysis and 3-year Efficacy and Safety Update of COMBI-d: A Phase 3 Study of Dabrafenib (D) + Trametinib (T) vs D Monotherapy in Patients (pts) with Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K-Mutant Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):9502. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9502.
63. Weber J.S., Del Vecchio M., Mandala M., Gogas H., Arance A.M., Dalle S. et al. 13100 – Adjuvant Nivolumab (NIVO) versus Ipilimumab (IPI) in Resected Stage III/IV Melanoma: 3-year Efficacy and Biomarker Results from the Phase III CheckMate 238 Trial. *Ann Oncol*. 2019;30:v533–v534. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz255>.
64. Samoilenko I.V., Zabolina T.N., Korotkova O.V., Soloviev S.S., Mikhailova I.N., Khayreva S.A. et al. Relationship of the Immunophenotype of Lymphocytes with the Clinical Course of Disseminated Melanoma of the Skin. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*. 2012;11(2):45a. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18890464>.
65. Mikhailova I.N., Petenko N.N., Shubina I.Zh., Samoilenko I.V., Subramanian S., Ogorodnikova E.V. et al. Immunoregulatory CD4 + CD25 + T Cells in Patients with Disseminated Melanoma during Chemotherapy. *Immunologiya*. 2010;31(3):143–146. (In Russ.) Available at: <https://www.medlit.ru/j/imm/imm1003143.htm>.
66. Weide B., Martens A., Hassel J.C., Berking C., Postow M.A., Bisschop K. et al. Baseline Biomarkers for Outcome of Melanoma Patients Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res*. 2016;22(22):5487–5496. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0127>.
67. Martens A., Wistuba-Hamprecht K., Geukes Foppen M., Yuan J., Postow M.A., Wong P. et al. Baseline Peripheral Blood Biomarkers Associated with Clinical Outcome of Advanced Melanoma Patients Treated with Ipilimumab. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):2908–2918. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2412>.
68. Kadagidze Z.G., Zabolina T.N., Korotkova O.V., Tabakov D.V., Chertkova A.I., Borunova A.A. et al. Effect of Ipilimumab on the Subpopulation Structure of Lymphocytes in Patients with Disseminated Melanoma. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2017;18(3):285–297. (In Russ.) <https://doi.org/10.31917/1803285>.
69. Novik A.V., Protchenko S.A., Baldueva I.A. Characteristics of Adoptive Immune System as Prognostic or Predictive Factors in the Patients with Solid Tumors: A Systematic Review. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(33):58–75. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/ispolzovanie_otsenki_sostoyaniya_adaptivnoy_immunnoy_sistemy_u_bolnykh_so_zlokachestvennymi_solidnym.html.
70. Barry K.C., Hsu J., Broz M.L., Cueto F.J., Binnewies M., Combes A.J. et al. A Natural Killer-Dendritic Cell Axis Defines Checkpoint Therapy-Responsive Tumor Microenvironments. *Nat Med*. 2018;24(8):1178–1191. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0085-8>.
71. Zhou J., Mahoney K.M., Giobbie-Hurder A., Zhao F., Lee S., Liao X. et al. Soluble PD-L1 as a Biomarker in Malignant Melanoma Treated with Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(6):480–492. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0329>.

72. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in Cancer Immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69–74. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4971>.
73. Goodman A.M., Kato S., Bazhenova L., Patel S.P., Frampton G.M., Miller V. et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598–2608. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-0386>.
74. Ashikhmin Ya.I., Syrkin A.L., Zamyatin A.A. Jr, Zhang Y., Kopylov Ph.Yu. The Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases: From Biomarkers and Potential Targets to Personalized Interventions. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2018;16(1):75–85. <http://doi.org/10.2174/1875692116666180511170329>.
75. Chen J., Domingue J.C., Sears C.L. Microbiota Dysbiosis in Select Human Cancers: Evidence of Association and Causality. *Semin Immunol*. 2017;32:25–34. <http://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.001>.
76. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L., Reuben A., Andrews M.C., Karpnits T.V. et al. Gut Microbiome Modulates Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Melanoma Patients. *Science*. 2018;359(6371):97–103. <http://doi.org/10.1126/science.aan4236>.
77. Baruch E.N., Youngster I., Ben-Betzalel G., Ortenberg R., Lahat A., Katz L. et al. Fecal Microbiota Transplant Promotes Response in Immunotherapy-Refractory Melanoma Patients. *Science*. 2021;371(6529):602–609. <http://doi.org/10.1126/science.abb5920>.
78. Dubin K., Callahan M.K., Ren B., Khanin R., Viale A., Ling L. et al. Intestinal Microbiome Analyses Identify Melanoma Patients at Risk for Checkpoint-Blockade-Induced Colitis. *Nat Commun*. 2016;7:10391. <http://doi.org/10.1038/ncomms10391>.
79. Wan J.C.M., Massie C., Garcia-Corbacho J., Mouliere F., Brenton J.D., Caldas C. et al. Liquid Biopsies Come of age: Towards Implementation of Circulating Tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(4):223–238. <http://doi.org/10.1038/nrc.2017.7>.
80. Zhukov N.V., Zaretskiy A.R., Lukyanov S.A., Romyantsev S.A. Circulating Tumor DNA Detection (Liquid Biopsy): Prospects in Oncology. *Onkologematologiya = Oncohematology*. 2014;9(4):28–36. (In Russ.) Available at: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/129>.
81. Kazeminasab S., Emamalizadeh B., Jouyban-Gharamaleki V., Taghizadieh A., Khoubnasabjafari M., Jouyban A. Tips for Improving the Quality and Quantity of the Extracted DNA from Exhaled Breath Condensate Samples. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2020;39(5):688–698. <http://doi.org/10.1080/15257770.2019.1677910>.
82. Reid A.L., Freeman J.B., Millward M., Ziman M., Gray E.S. Detection of BRAF-V600E and V600K in Melanoma Circulating Tumour Cells by Droplet Digital PCR. *Clin Biochem*. 2015;48(15):999–1002. <http://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.12.007>.
83. Bidard F.C., Madic J., Mariani P., Piperno-Neumann S., Rampanou A., Servois V. et al. Detection Rate and Prognostic Value of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA in Metastatic Uveal Melanoma. *Int J Cancer*. 2014;134(5):1207–1213. <http://doi.org/10.1002/ijc.28436>.
84. Sanmamed M.F., Fernández-Landázuri S., Rodríguez C., Zárate R., Lozano M.D., Zubiri L. et al. Quantitative Cell-Free Circulating BRAFV600E Mutation Analysis by Use of Droplet Digital PCR in the Follow-Up of Patients with Melanoma Being Treated with BRAF Inhibitors. *Clin Chem*. 2015;61(1):297–304. <http://doi.org/10.1373/clinchem.2014.230235>.
85. Lee J.H., Saw R.P., Thompson J.F., Lo S., Spillane A.J., Shannon K.F. et al. Pre-Operative ctDNA Predicts Survival in High-Risk Stage III Cutaneous Melanoma Patients. *Ann Oncol*. 2019;30(5):815–822. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdz075>.
86. Newman A.M., Bratman S.V., To J., Wynne J.F., Eclow N.C., Modlin L.A. et al. An Ultrasensitive Method for Quantitating Circulating Tumor DNA with Broad Patient Coverage. *Nat Med*. 2014;20(5):548–554. <http://doi.org/10.1038/nm.3519>.
87. Tan L., Sandhu S., Lee R.J., Li J., Callahan J., Ftouni S. et al. Prediction and Monitoring of Relapse in Stage III Melanoma Using Circulating Tumor DNA. *Ann Oncol*. 2019;30(5):804–814. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdz048>.
88. Dummer R., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandalà M., Kirkwood J.M. et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020;383(12):1139–1148. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2005493>.
89. Ascierto P.A., Minor D., Ribas A., Lebbe C., O'Hagan A., Arya N. et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients with Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3205–3211. <http://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.8691>.
90. Gray E.S., Rizos H., Reid A.L., Boyd S.C., Pereira M.R., Lo J. et al. Circulating Tumor DNA to Monitor Treatment Response and Detect Acquired Resistance in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncotarget*. 2015;6(39):42008–42018. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.5788>.
91. Lee J.H., Long G.V., Boyd S., Lo S., Menzies A.M., Tembe V. et al. Circulating Tumor DNA Predicts Response to Anti-PD1 Antibodies in Metastatic Melanoma. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1130–1136. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdx026>.
92. Wong S.Q., Raleigh J.M., Callahan J., Vergara I.A., Ftouni S., Hatzimihalis A. et al. Circulating Tumor DNA Analysis and Functional Imaging Provide Complementary Approaches for Comprehensive Disease Monitoring in Metastatic Melanoma. *JCO Precis Oncol*. 2017;1(1):1–14. <https://doi.org/10.1200/po.16.00009>.
93. Pilla L., Alberti A., Di Mauro P., Gemelli M., Cogliati V., Cazzaniga M.E. et al. Molecular and Immune Biomarkers for Cutaneous Melanoma: Current Status and Future Prospects. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3456. <https://doi.org/10.3390/cancers12113456>.

Информация об авторах:

Зарецкий Андрей Ростиславович, научный сотрудник отдела молекулярных технологий научно-исследовательского института трансляционной медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; Scopus Author ID: 57130636900; SPIN-код: 2891-9533; Author ID: 882141; a-zaretsky@yandex.ru

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; Scopus Author ID: 6602828686; SPIN-код: 5362-6386; Author ID: 173317; demidov.lev@gmail.com

Самойленко Игорь Вячеславович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; Scopus Author ID: 57206666589; SPIN-код: 3691-8923; Author ID: 520864; WoS Researcher ID: AAQ-2321-2020; i.samoylenko@ronc.ru

Information about the authors:

Andrew R. Zaretsky, Researcher, Department of Molecular Technologies, Research Institute of Translational Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Scopus Author ID: 57130636900; Author ID: 882141; a-zaretsky@yandex.ru

Lev V. Demidov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncodermatology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Scopus Author ID: 6602828686; Author ID: 173317; demidov.lev@gmail.com

Igor V. Samoylenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Oncodermatology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Scopus Author ID: 57206666589; Author ID: 520864; WoS Researcher ID: AAQ-2321-2020; i.samoylenko@ronc.ru

Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения)

Л.Ю. Владимирова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова, С.Н. Кабанов, Н.А. Абрамова, М.А. Теплякова✉, teplyakova0308@gmail.com, Н.М. Тихановская, К.А. Новоселова, А.А. Льянова, Л.А. Рядинская, В.С. Мягкова, Ф.В. Алиева, Е.А. Калабанова, Я.В. Светицкая, Н.Ю. Саманева, А.В. Тишина

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

Резюме

В последние несколько лет развитие нового направления противоопухолевой лекарственной терапии – применение ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на PD-1/PD-L1 и CTLA-4, – в значительной степени изменило подходы к лечению опухолей. Блокатор PD1 ниволумаб в основных регистрационных клинических исследованиях привел к улучшению общей выживаемости, в т.ч. при метастатической меланоме, обладая при этом благоприятным профилем токсичности. Однако эффективность препарата в когорте больных с метастазами меланомы в головной мозг изучена недостаточно, поскольку критерии включения для большинства клинических исследований не предусматривают привлечение таких пациентов. Иммуноопосредованная токсичность ингибиторов иммунных контрольных точек в настоящее время хорошо изучена. Тем не менее случаи кожной токсичности достаточно редки и представляют определенные сложности для дифференциальной диагностики и лечения. В статье приведены два случая эффективного лечения пациентов с генерализованной BRAFwt и BRAFmut меланомой кожи препаратом ниволумаб. Первый представляет интерес наличием у пациента метастазов в головном мозге. На фоне терапии ниволумабом достигнута полная регрессия интракраниальных метастазов с длительным сохранением эффекта. Второй случай, кроме эффективного лечения, демонстрирует редкое проявление кожной токсичности – витилиго кожи лица и верхних конечностей.

Ключевые слова: ингибиторы иммунных контрольных точек, ниволумаб, метастатическая меланوما, метастазы в головной мозг, иммуноопосредованная токсичность, витилиго

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Кабанов С.Н., Абрамова Н.А., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Льянова А.А., Рядинская Л.А., Мягкова В.С., Алиева Ф.В., Калабанова Е.А., Светицкая Я.В., Саманева Н.Ю., Тишина А.В. Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения). *Медицинский совет.* 2021;(9):64–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some aspects of nivolumab administration in treatment for metastatic melanoma (clinical cases)

Lubov Yu. Vladimirova, Irina L. Popova, Nataliya A. Abramova, Kristina A. Novoselova, Lyudmila A. Ryadinskaya, Natalya M. Tikhanovskaya, Aza A. Lyanova, Maria A. Teplyakova✉, teplyakova0308@gmail.com, Valeria S. Myagkova, Faina V. Alieva, Anna Eh. Storozhakova, Elena A. Kalabanova, Sergey N. Kabanov, Natalya Yu. Samanewa, Yana V. Svetitskaya, Anna V. Tishina
National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

Abstract

The development of a new direction in anticancer medical therapy – the use of immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4 – has significantly changed the approach to tumor treatment in the last few years. The PD1 blocker nivolumab in major registered clinical trials improved overall survival, including in metastatic melanoma, with a favorable toxicity profile. However, its efficacy in patients with brain metastases from melanoma was poorly studied, since the inclusion criteria for most clinical trials do not envisage recruiting such patients. The immune-mediated toxicity of immune checkpoint inhibitors is currently well enough studied. However, cases of cutaneous toxicity are quite rare and present certain difficulties for differential diagnosis and treatment. This article presents two cases of effective nivolumab treatment in patients with generalized BRAFwt and BRAFmut cutaneous melanoma. The first case is of interest due to the presence of brain metastases in the patient. Nivolumab therapy helped achieving complete regression of intracranial metastases with the long-term effect. The second case, in addition to effective treatment, demonstrates a rare manifestation of skin toxicity – vitiligo on the face and upper extremities.

Keywords: immune checkpoint inhibitors, nivolumab, metastatic melanoma, brain metastases, immune-mediated toxicity, vitiligo

For citation: Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Popova I.L., Kabanov S.N., Abramova N.A., Teplyakova M.A., Tikhanovskaya N.M., Novoselova K.A., Lyanova A.A., Ryadinskaya L.A., Myagkova V.S., Alieva F.V., Kalabanova E.A.,

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Меланома – одна из самых агрессивных злокачественных опухолей, характеризующаяся быстрым ростом и склонностью к раннему метастазированию. Заболеваемость меланомой неуклонно растет во всем мире, включая Россию. В РФ распространенность меланомы за последние 10 лет возросла с 44,5 на 100 000 населения в 2009 г. до 66,9 на 100 000 населения в 2019 г. [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется около 132 000 новых случаев меланомы. ВОЗ прогнозирует прирост заболевания на 25% к 2025 г. [2]. Доля меланомы среди заболеваний эпидермиса и дермы составляет всего 1%, но это самая злокачественная опухоль, чаще других приводящая к метастазированию и смерти. Прогноз при наличии отдаленных метастазов крайне неблагоприятный: общая годовая выживаемость при метастазах в коже, подкожной клетчатке и нерегионарных лимфатических узлах составляет 62%, при метастазах в легких – 53%, при других висцеральных метастазах либо при повышении уровня лактатдегидрогеназы – 33% [3].

Метастазы в головной мозг являются достаточно частым проявлением меланомы кожи, основной причиной неврологических осложнений и, как правило, приводят к смерти пациентов [4]. Зачастую данный вид метастазирования способствует хроническому болевому синдрому, который ассоциируется с более злокачественным течением заболевания [5]. Основным подходом к лечению метастазов в головной мозг по-прежнему являются локальные методы воздействия: хирургическая резекция, стереотаксическая радиохирургия (СР) и/или тотальное облучение головного мозга (ТОГМ). Цитотоксическая химиотерапия не играет значимой роли в лечении таких пациентов [6].

Таргетные препараты, такие как ингибиторы BRAF, продемонстрировали эффективность у пациентов с бессимптомными метастазами в мозг, но только при наличии мутации BRAF V600E или V600K (BRAFmut) [7, 8]. За последние несколько лет более глубокое понимание опухолевого иммунитета привело к успешному развитию иммунотерапии и полностью изменило подходы к лечению опухолей. Другая группа таргетных препаратов – ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), нацеленные на PD-1/PD-L1 и CTLA-4, – продемонстрировали исключительную противоопухолевую активность при многочисленных солидных и гематологических злокачественных новообразованиях, что привело к заметному увеличению выживаемости [9–12]. Вслед за ипилимумабом ингибиторы PD-1 пембролизумаб и ниволумаб стали препаратами первой линии для лечения метастатической меланомы [13], в т. ч. и при BRAFwt-меланоме. Однако их эффективность при метаста-

зировании именно в головной мозг еще недостаточно изучена. Ниволумаб – антитело, блокирующее белок PD-1 программируемой гибели клеток, которое подавляет толерантность к цитотоксическим Т-лимфоцитам, – был впервые одобрен для применения в России в 2016 г. [14, 15]. Препарат продемонстрировал убедительное преимущество по показателям общей и безрецидивной выживаемости практически во всех рандомизированных исследованиях. В то же время, поскольку пациенты с метастазами в головной мозг не включались в большинство из этих исследований, данные об эффективности ниволумаба у данной когорты пациентов на сегодняшний день ограничены.

Проводились ретроспективные анализы эффективности ИКТ при метастазах различных солидных опухолей в головной мозг, в т. ч. меланомы [16]. Первые проспективные отчеты об использовании иммунотерапии при метастазах в мозг были представлены по результатам крупных исследований III фазы, таких как CheckMate-012 (NCT01454102) и Checkmate-017 (NCT01642004), в которые были включены пациенты с бессимптомными метастазами в мозг, однако непосредственная эффективность в отношении интракраниальных метастазов в данных исследованиях не представлена [17, 18]. В исследование фазы II CheckMate-204 (NCT02320058), представленное на ASCO-2017, были включены 90 пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в головной мозг, один из которых как минимум мог быть измерен (0,5–3,0 см) [19]. Пациенты получали комбинацию ниволумаба с ипилимумабом в течение четырех циклов (ниволумаб 1 мг/кг плюс ипилимумаб 3 мг/кг каждые 3 нед.), а затем ниволумаб в поддерживающем режиме. В случае возникновения токсичности 3-й или 4-й степени комбинированная терапия прекращалась, а после разрешения проявлений токсичности был продолжен ниволумаб в качестве поддерживающей терапии. Авторы представили результаты оценки эффекта у 75 пациентов с метастазами меланомы в головной мозг. 35% (26 из 75 пациентов) получили только 4 цикла комбинации ИКТ, 51% (38 из 75 пациентов) получили ниволумаб в качестве поддерживающей терапии. Частота объективного интракраниального ответа составила 56%, при этом у 19% пациентов наблюдался полный ответ. Исследование II фазы ABC (NCT02374242), также представленное на ASCO-2017, позволяет оценить эффективность именно ниволумаба при метастазах меланомы в головной мозг [20]. В этом исследовании сравнивалась эффективность ниволумаба в монорежиме и его комбинации с ипилимумабом в первой линии терапии пациентов с данной патологией. Пациенты первой группы получали 4 индукционных курса комбинацией ингибиторов ИКТ с последующей поддерживающей терапией ниволумабом, второй группы – только ниволумаб. В отдельную, третью

группу включались пациенты после прогрессирования метастазов меланомы в головной мозг после локальной терапии, с активной неврологической симптоматикой или лептоменингеальным карциноматозом. Эти пациенты получали монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. Авторы представили результаты лечения 66 пациентов со средним периодом наблюдения 14 мес. Общая шестимесячная выживаемость в сравниваемых группах составила 76, 59 и 44% соответственно.

Ингибиторы ИКТ приводят к нежелательным явлениям, которые в совокупности известны как иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ). Известно, что комбинации антиCTLA4 и антиPD1 ИКТ обладают большей эффективностью, но и более выраженной иммуноопосредованной токсичностью. Например, в исследовании ABC использование комбинации ипилимумаба и ниволумаба сопровождалось и более частым возникновением иНЯ 3–4-й степени в сравнении с группами монотерапии (68 и 40% соответственно) [20].

Кожные НЯ наблюдаются у 40% пациентов, получающих таргетную иммунотерапию: это зуд, неспецифическая сыпь, лихеноидная реакция, экзема, псориазиформный дерматит, буллезный пемфигоид и витилиго [21]. Данные иНЯ редко требуют отмены терапии, коррелируют с частотой противоопухолевого ответа и благоприятным прогнозом с точки зрения выживаемости без прогрессирования у пациентов с меланомой [22]. Витилиго является достаточно редким осложнением иммунотерапии ингибиторами ИКТ. По данным ретроспективного исследования, среди 2 954 пациентов с меланомой витилиго наблюдалось у 2,8% пациентов – это выше, чем распространенность в общей популяции (0,4–2%) [23]. Именно появление витилиго у пациентов с метастатической меланомой является прогностическим фактором более длительной выживаемости [24, 25]. По данным некоторых исследований, после лечения антиPD1-ингибиторами ИКТ совокупная частота витилиго может достигать 9,6–25% [26, 27].

В связи с ожидаемым ростом числа пациентов, получающих терапию ингибиторами ИКТ, для врачей важно знать о терапевтических возможностях данных препаратов и связанных с ними редких нежелательных явлениях. Ограниченное количество имеющихся в международной базе данных относительно эффективности ингибиторов ИКТ при метастазах в головной мозг и редких проявлениях иммуноопосредованной токсичности определило актуальность случаев из практики, которые, с согласия пациентов, мы хотим предложить вниманию читателей.

Клинический пример 1

Пациент С. 59 лет отметил рост врожденного образования на коже поясничной области после травмы, обратился в наше учреждение в апреле 2018 г.

При СРКТ патологических изменений со стороны головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза не выявлено.

14.05.2018 г. выполнено удаление образования на коже поясничной области слева. Гистологически – меланома, преимущественно из эпителиоподобных клеток с изъяз-

влением, лимфолейкоцитарной инфильтрацией и небольшим количеством пигмента, обширными очагами некроза с инвазией сосудистых пространств, инвазия 3-й степени по Кларку, толщина 12 мм по Бреслоу, удалена в пределах здоровых тканей. При анализе соматических мутаций в гене BRAF обнаружена мутация V600E в 15-м экзоне.

В результате проведенного обследования и хирургического лечения установлен диагноз «(C43.7) Меланома кожи поясничной области слева BRAFmut pT4bN0M0, St IIc, клиническая группа 2». В июне-июле 2018 г. проведена дистанционная гамма-терапия на пахово-бедренные лимфоузлы слева до СОД 48 изоГр. Рекомендованную адьювантную терапию интерфероном 2-альфа пациент не получал.

В декабре 2018 г. пациент обратился повторно с жалобами на кашель и боли в грудной клетке, а также отметил появление подкожных образований правой верхней конечности. При контрольной СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза выявлены множественные метастатические очаги в легких с обеих сторон (справа до 0,7 см, слева до 0,6 см), в обеих долях печени – до 1,8 см, в селезенке – 1,7 см, остеолитические очаги в грудине до 1,5 см, ребрах – до 1,1 см, лопатке – до 1,1 см, в телах позвонков – до 1,2 см (рис. 1а, б).

При МРТ головы выявлены метастазы в правой теменной доле головного мозга 6 × 7 мм и тела С2-позвонка (рис. 1в).

При остеосцинтиграфии – признаки множественных остеодеструктивных изменений костей скелета в проекции костей черепа, грудины, ребер, Th1-L5, левой ключицы, правой лопатки, плечевых и бедренных костей, правого плечевого сустава, костей таза, коленных суставов.

Время до прогрессирования заболевания с метастазированием в головной мозг после радикального хирургического лечения у данного пациента составило 7 мес. С декабря 2018 г. была начата иммунотерапия ниволумабом, пациент получал препарат в режиме 200 мг каждые 14 дней, на фоне остеомодифицирующей терапии (золедроновая кислота 4 мг каждые 28 дней).

При контрольном СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в феврале 2019 г. отмечена стабилизация со стороны метастазов в легких, печени, селезенке и костных структурах (рис. 2а, б). Но при этом отмечен регресс подкожных образований правой верхней конечности.

Противоопухолевая терапия продолжена в прежнем режиме.

В апреле 2019 г. выполнен очередной контроль СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза: тотальное смешанное метастатическое поражение С1-L5, регресс метастазов в легких и селезенке, уменьшение метастазов в печени (рис. 3а, б).

По данным МРТ головного мозга отмечен полный регресс ранее выявленного метастаза правой теменной доли, картина кистозного образования С2-позвонка (вероятно, остеолитический метастаз), новых очагов не выявлено (рис. 3в).

По данным обследования, эффект – частичный ответ по критериям RECIST. Учитывая положительную динамику, продолжена терапия ниволумабом и золедроновой кисло-

● **Рисунок 1а.** Метастатическое поражение легких и костей (ребра, грудина) у пациента С. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 1a.** Metastatic lesions of the lungs and bones (ribs, sternum) in patient S. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



той в прежнем дозовом режиме до декабря 2020 г. Всего проведено 54 цикла терапии препаратом ниволумаб. Лечение пациент переносил удовлетворительно, нежелательных иммуноопосредованных явлений не отмечалось.

На этапах лечения выполнялось СРКТ- и МРТ-обследование, где определялись только метастатические очаги в костях (ребра, грудина, тела позвонков), продолжает лечение золедроновой кислотой.

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением. По данным последнего обследования, при МРТ – стабилизация объема вторичного поражения тела С2-позвонка, метастазы в головном мозге не выявлены, при СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза – множественные смешанные метастатические очаги в костях, данных за другие метастазы не выявлено. Сохраняется частичная ремиссия.

Время жизни от начала лечения ниволумабом к настоящему моменту составляет 28 мес., от момента установки диагноза – 36 мес. Временные интервалы клинического случая 1 представлены в *табл. 1*.

● **Рисунок 2а.** Метастазы в легкие и кости у пациента С. через 2 мес. от начала лечения ниволумабом (стабилизация)

● **Figure 2a.** Metastases to the lungs and bones in patient S. after 2 months. from initiation of nivolumab treatment (stabilization)



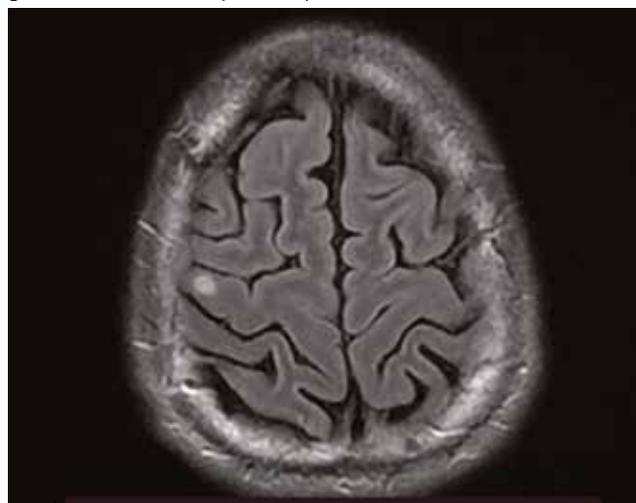
● **Рисунок 1б.** Метастатическое поражение печени, селезенки и костей (ребра) у пациента С. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 1b.** Metastatic lesions of the liver, spleen and bones (ribs) in patient S. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



● **Рисунок 1в.** Метастатическое поражение головного мозга у пациента С. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 1в.** Metastatic brain damage in patient S. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



● **Рисунок 2б.** Метастазы в легкие и кости у пациента С. через 2 мес. от начала лечения ниволумабом (стабилизация)

● **Figure 2b.** Metastases to the lungs and bones in patient S. after 2 months. from initiation of nivolumab treatment (stabilization)



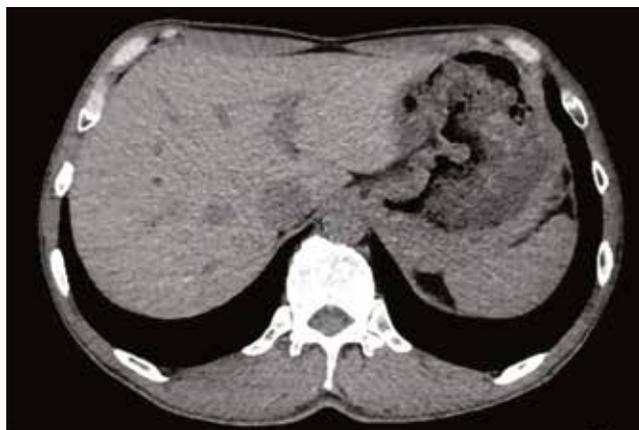
● **Рисунок 3а.** Динамика метастазов в кости и легкие у пациента С. через 4 мес. от начала лечения ниволумабом (частичный ответ)

● **Figure 3a.** Dynamics of bone and lung metastases in patient S. after 4 months from initiation of nivolumab treatment (partial response)



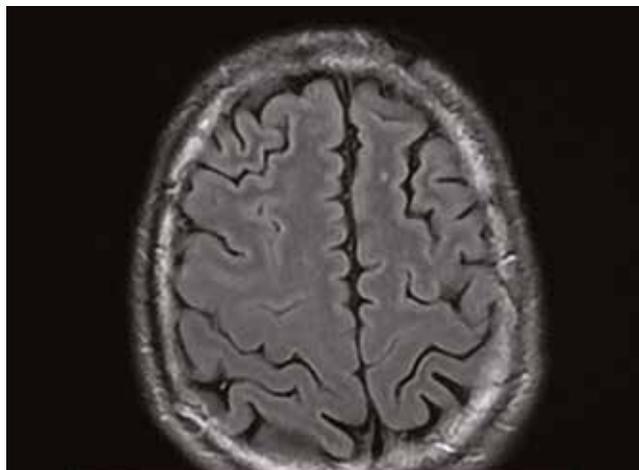
● **Рисунок 3б.** Динамика метастазов в печень, селезенку и кости у пациента С. через 4 мес. от начала лечения ниволумабом (частичный ответ)

● **Figure 3b.** Dynamics of metastases to the liver, spleen and bones in patient S. after 4 months from initiation of nivolumab treatment (partial response)



● **Рисунок 3в.** Полный регресс метастаза в головной мозг у пациента С через 4 мес. от начала лечения ниволумабом.

● **Figure 3c.** Complete regression of brain metastasis in patient C after 4 months from the start of treatment with nivolumab



● **Таблица 1.** Временные этапы клинического случая 1

● **Table 1.** Time stages of a clinical case 1

Дата	Событие
14.05.2018	Установлен диагноз
24.12.2018	Генерализация процесса: появление подкожных образований, метастазы в легкие, печень, головной мозг, кости
26.12.2018	Лечение: ниволумаб + золедроновая к-та
14.02.2019	Регресс очагов в легких и подкожных образований
02.2019	Продолжение терапии: ниволумаб + золедроновая к-та
26.03.2019	Частичная ремиссия
03.2019–12.2020	Продолжение терапии: ниволумаб + золедроновая к-та
12.2020 – настоящее время	Динамическое наблюдение, сохраняется частичная ремиссия

Клинический пример 2

Больной Я. 59 лет наблюдается и лечится в нашем учреждении с января 2020 г. по настоящее время. Считает себя больным с апреля 2019 г., когда по месту жительства было удалено образование кожи волосистой части головы без морфологического исследования. В августе 2019 г. заметил опухолевидное образование в околоушной области справа, обратился к врачу по месту жительства. Выполнено УЗИ, образование описано как киста околоушной области справа.

В связи с ростом образования в декабре 2019 г. обратился в медицинский центр в Махачкале, где выполнена пункционная биопсия опухоли. Цитологически – метастаз аденокарциномы. Самостоятельно обратился в консультативно-диагностическое отделение нашего учреждения, обследован.

При УЗИ – правая околоушная слюнная железа 5,3 x 2,4 x 4,8 см, в среднем сегменте анэхогенное образование с гиперэхогенным неоднородным компонентом, размерами 2,0 x 2,6 см, при доплерографии – единичные интранодулярные сосуды, в нижнем полюсе кистозное образование размерами 1,6 x 1,4 см, шейные лимфатические узлы справа 0,7–0,8–1,4 см, слева 1,0–1,4 см. Заключение – образование и киста правой околоушной слюнной железы, гиперплазия шейных лимфатических узлов.

Выполнена трепан-биопсия опухоли. Гистологически в трепан-биоптате слюнной железы опухоль солидного и альвеолярного строения, представленная гиперхромными клетками с полиморфным ядром, обильной цитоплазмой, наличием пигмента, очагами некроза, морфологическая картина характерна для меланомы. Цитологически – метастаз пигментной меланомы. При ИГХ-исследовании – морфологическая картина и иммунофенотип клеток опухоли в объеме исследованного материала характерны для метастаза эпителиоидноклеточной меланомы с небольшим количеством пигмента с позитивным PDL-1-статусом. При молекулярно-генетическом исследовании ДНК мутации BRAF V600E не обнаружено.

При СРКТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза справа в области слюнной железы выявлены плотные образования, по структуре – лимфатические узлы до 2,8 см, паховые лимфатические узлы до 1,6 см, в 4-м сегменте печени киста, киста правой почки (рис. 4а, б).

В январе 2020 г. выполнена пункционная биопсия паховых лимфатических узлов. Цитологически в паховом лимфатическом узле справа метастаз пигментной меланомы, слева – подозрение на метастаз пигментной меланомы (в материале разрушенные элементы лимфатического узла, пигмент).

При осмотре в правой подчелюстной области лимфатический узел до 1,0 см и в правой околоушной области лимфатический узел до 3,0 см, плотно-эластической консистенции, неподвижные, безболезненные, в паховых

областях с обеих сторон лимфатические узлы до 1,5 см, эластической консистенции, ограниченно подвижные, безболезненные (рис. 5а, б).

Гормоны щитовидной железы и уровень ЛДГ в пределах нормы.

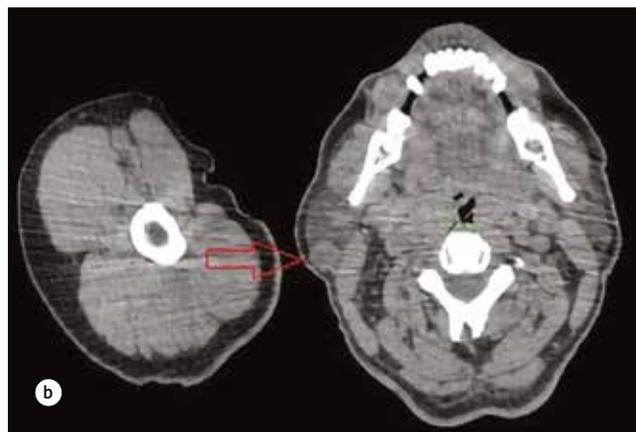
Диагноз «(C43.4) Меланома кожи волосистой части головы, состояние после хирургического лечения первичного очага в IV-2019, прогрессирование процесса с метастазами в околоушные и подчелюстные лимфоузлы справа, паховые лимфоузлы с двух сторон в VIII-2019, BRAFwt, TхN2bM1a (LYM), St IV, кл. гр. 2».

С января 2020 г. начата иммунотерапия ниволумабом в режиме 480 мг 1 раз в 4 нед.

После 4 мес. терапии ниволумабом отмечен полный клинический эффект, регрессировала опухоль в области правой околоушной слюнной железы, подчелюстные

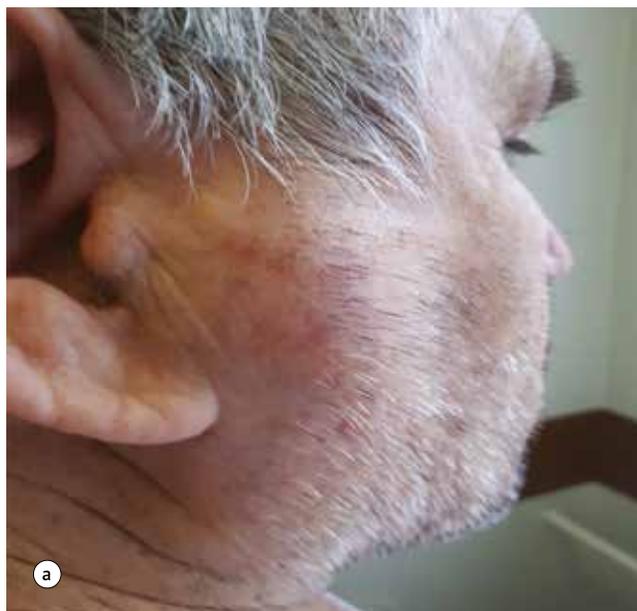
● **Рисунок 4а, б.** Метастатическое поражение правой слюнной железы и шейных лимфатических узлов у пациента Я. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 4a, b.** Metastatic lesion of the right salivary gland and cervical lymph nodes in patient I. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



● **Рисунок 5а, б.** Клиническая картина метастатического поражения правой слюнной железы у пациента Я. при генерализации процесса (до лечения ниволумабом)

● **Figure 5a, b.** Clinical picture of metastatic lesion of the right salivary gland in patient I. during generalization of the process (before treatment with nivolumab)



лимфатические узлы справа и паховые лимфатические узлы с обеих сторон.

При СРКТ головы, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза в апреле 2021 г. околоушные и поднижнечелюстные слюнные железы симметричны, без патологии, лимфоузлы шеи не увеличены (рис. 6а, б).

После регистрации полной ремиссии продолжена иммунотерапия ниволумабом в том же режиме по настоящее время. Лечение переносит удовлетворительно.

Из иммуноопосредованных нежелательных явлений у пациента отмечено появление витилиго на коже лица и верхних конечностей после пятого курса иммунотерапии (рис. 7, 8). Лекарственной коррекции, приостановки лече-

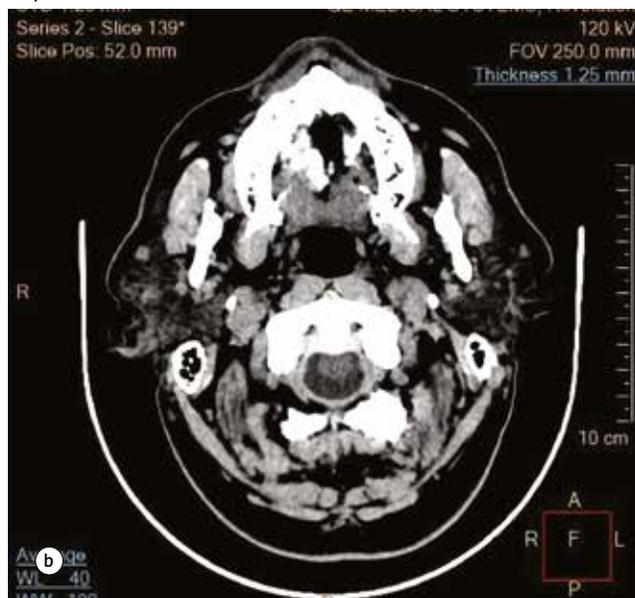
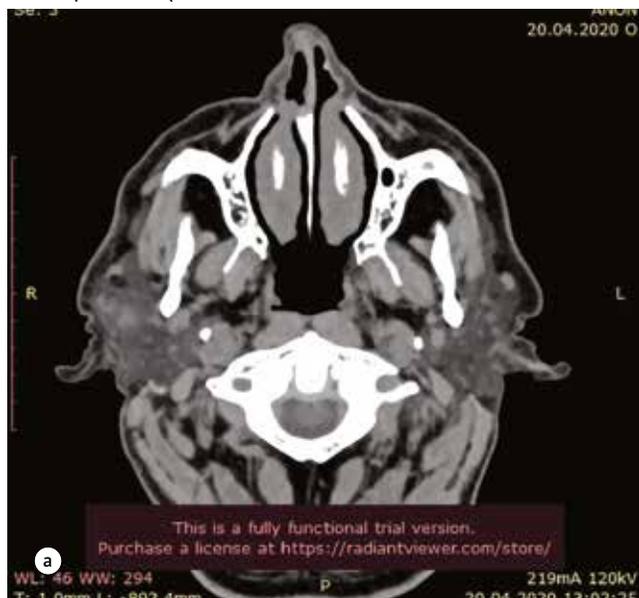
ния, коррекции дозового режима в связи с иНЯ не потребовалось, терапия продолжена в прежнем режиме.

По данным контрольных СРКТ-обследований (последнее в марте 2021 г.), у пациента сохраняется полная ремиссия. Уровень гормонов щитовидной железы и уровень ЛДГ за период наблюдения в пределах нормы. Витилиго кожи лица и рук сохраняется с момента возникновения без динамики и не влияет на проводимое лечение. Пациент продолжает терапию по той же схеме, ведет активный образ жизни.

Всего проведено 16 курсов иммунотерапии ниволумабом в режиме 480 мг 1 раз в 4 нед. Время жизни от начала лечения ниволумабом к настоящему моменту

● **Рисунок 6а, б.** Метастатическое поражение правой слюнной железы и шейных лимфатических узлов у пациента Я. при генерализации процесса (через 4 мес. от начала лечения ниволумабом)

● **Figure 6a, b.** Metastatic lesion of the right salivary gland and cervical lymph nodes in patient I. during generalization of the process (4 months after the start of treatment with nivolumab)



● **Рисунок 7.** Витилиго на коже лица через 5 мес. от начала лечения ниволумабом

● **Figure 7.** Vitiligo on the skin of the face after 5 months from the start of treatment with nivolumab



- **Рисунок 8.** Витилиго на коже рук через 5 мес. от начала лечения ниволумабом
- **Figure 8.** Vitiligo on the skin of the hands after 5 months from the start of treatment with nivolumab



составляет 15 мес., от момента удаления первичной опухоли – 24 мес. Временные интервалы клинического случая 2 представлены в *табл. 2*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные нами клинические наблюдения применения препарата ниволумаб показали, что он обладает достаточно высокой эффективностью у пациентов с меланомой, в т. ч. с поражением головного мозга, при достаточно благоприятном профиле токсичности. Применение иммунотерапии ИКТ способно значительно увеличить продолжительность жизни при удовлетворительном ее качестве при таком неблагоприятном метастатическом поражении, как интракраниальное распространение болезни.

В исследовании CheckMate-204 индукционная терапия комбинацией ниволумаба с ипилимумабом с последующей поддерживающей терапией ниволумабом позволила получить объективный эффект у более чем половины пациентов с бессимптомными метастазами меланомы в головной мозг, при этом у каждого пятого наблюдался полный ответ. В исследовании ABC продемонстрированы возможности монотерапии ниволумабом при данной патологии. При среднем периоде наблюдения 14 мес. шестимесячная общая выживаемость при бессимптомных метастазах составила 59% – это вполне ожидаемо ниже, чем при использовании комбинации ингибиторов ИКТ (74%), но использование ниволумаба в монорежиме обеспечивает пациентам более высокое качество жизни в сравнении с комбинацией за счет меньших частоты и выраженности иНЯ. При этом при симптомных метастазах меланомы в головной мозг в данном исследовании в течение 6 мес. были живы 44%, что является значительным результатом для данной когорты пациентов.

Наше первое клиническое наблюдение вполне согласуется с результатами представленных исследований. На фоне терапии ниволумабом у пациента достигнута полная резорбция метастаза меланомы в головной мозг, висцеральных метастазов, выраженная положительная динамика со стороны метастазов в кости. От начала лечения ниволумабом пациент жив без прогрессирования 28 мес. и ведет активный образ жизни.

Второе клиническое наблюдение демонстрирует редкое и прогностически значимое иммуноопосредованное кожное осложнение – витилиго. Мы проанализировали базу данных FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) для ниволумаба с 2017 по 2021 г., чтобы включить все зарегистрированные случаи витилиго на фоне приема ниволумаба. Всего в FAERS было зарегистрировано

- **Таблица 2.** Временные этапы клинического случая 2
- **Table 2.** Time stages of a clinical case 2

Дата	Событие
Апрель 2019 г.	Удаление образования кожи волосистой части головы
Август 2019 г.	Увеличение лимфатических узлов околушной области справа
Декабрь 2019 г.	Верифицированы метастазы меланомы в околушные, подчелюстные лимфоузлы справа, паховые лимфатические узлы с обеих сторон
20.01.2020	Лечение: ниволумаб
20.04.2020	Полный ответ на лечение
27.04.2020–26.02.2021	Продолжение терапии: ниволумаб
11.03.2021	Сохраняется полный ответ на лечение
С 25.03.2021 по настоящее время	Продолжение терапии: ниволумаб

49,390 случая НЯ. Мы выявили в общей сложности 115 случаев витилиго – 0,23%, что подтверждает достаточную редкость данного иНЯ при лечении данным препаратом. Хотя причина витилиго при использовании ниволумаба еще не до конца ясна, в большинстве случаев витилиго рассматривается как аутоиммунное заболевание, при котором меланоциты разрушаются антигенспецифическими Т-лимфоцитами. У пациентов с меланомой, когда Т-клетки нацелены на общие антигены для нормальных меланоцитов и клеток меланомы, этот перекрестно-реактивный иммунный ответ может привести к развитию витилиго или галоневуса [28].

Интересно, что хотя механизмы витилиго (обычное витилиго, витилиго (o)) и витилиго после лечения схожи, некоторые исследователи обнаружили и различия. Например, у пациентов с витилиго (o) перилезионная Т-клеточная инфильтрация кожи состояла в основном из Т-хелперных клеток 1, экспрессирующих хемокиновый рецептор CXCR3, а не CD8+Т-клеток. Кроме того, расположение витилиго (o) и витилиго после лечения (антиPD1) различается. Чаще всего при витилиго (o) поражаются участки кожи вокруг глаз, рта, локтей, запястий или пальцев. Напротив, витилиго после лечения (антиPD1) наблюдается на участках, подвергшихся воздействию солнца.

У нашего пациента возникновение витилиго отмечено после 5-го курса иммунотерапии ниволумабом, при этом была быстро достигнута полная ремиссия в соответствии с критериями RECIST. Данные результаты согласуются с данными литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что нами описан единичный случай полной резорбции метастатического очага в головном мозге, мы считаем его ценным. В ожидании крупных рандомизированных исследований, которые будут иметь решающее значение для подтверждения эффективности ниволумаба у пациентов с метастатическим поражением головного мозга при диссеминации меланомы, ниволумаб подтверждает свою эффективность и безопасность в реальной клинической практике. Каждый онколог, находясь в процессе принятия решения о стратегии лечения метастатической меланомы, должен учитывать множество факторов, связанных как с пациентом (например, статус BRAF, ECOG, сопутствующие заболевания), так и с основным заболеванием (метастазы в головной мозг).

Кожные побочные эффекты, связанные с ингибиторами ИКТ, относительно редки, но распознавание и детализация иНЯ имеют важное значение в онкологической практике из-за все более широкого использования этих агентов в лечении злокачественных новообразований. Приведенный клинический пример демонстрирует возможность дифференциальной диагностики иммуноопосредованного витилиго и возможную прогностическую значимость данного проявления токсичности. 

Поступила / Received 27.04.2021

Поступила после рецензирования / Revised 28.05.2021

Принята в печать / Accepted 04.06.2021

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: Herzen Moscow Research Oncological Institute of Minzdrav of Russia; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
- Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. (eds.). *Cancer incidence in Five Continents, Vol. XI (electronic version)*. Lyon: IARC; 2017. Available at: <https://ci5.iarc.fr/ci5-xi/Default.aspx>.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199–6206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>.
- Sloan A.E., Nock C.J., Einstein D.B. Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review. *Cancer Control*. 2009;16(3):248–255. <https://doi.org/10.1177/107327480901600307>.
- Kit O.I., Франциянц Е.М., Котиева М.М., Каплиева И.В., Трепитакы Л.К., Бандовкина В.А. и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. *Трансляционная медицина*. 2018;5(2):38–46. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46>.
- Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandochkina V.A. et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in cutaneous melanoma with chronic pain in female mice. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2018;5(2):38–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-2-38-46>.
- Margolin K., Atkins B., Thompson A., Ernstoff S., Weber J., Flaherty L. et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128(4):214–218. <https://doi.org/10.1007/s00432-002-0323-8>.
- Long G.V., Trefzer U., Davies M.A., Keffer R.F., Ascierto P.A., Chapman P.B. et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1087–1095. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70431-X).
- Dummer R., Goldinger S.M., Turtchi C.P., Eggmann N.B., Michielin O., Mitchell L. et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: Final results of an open-label pilot study. *Eur J Cancer*. 2014;50(3):611–621. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.11.002>.
- Ribas A., Puzanov I., Dummer R., Schadendorf D., Hamid O., Robert C. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908–918. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2).
- Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robingson A.G., Hui R., Csösz T., Fülöp A. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
- Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S. et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373:1803–1813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>.
- Peters S., Gettinger S., Johnson M.L., Jänne P.A., Garassino M.C., Christoph D. et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2781–2789. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.9476>.
- Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R., Tatiparti K., Bhise K., Kashaw S.K. et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol*. 2017;8:561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>.
- Blank C., Brown I., Peterson A.C., Spiotto M., Iwai Y., Honjo T., Gajewski T.F. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res*. 2004;64(3):1140–1145. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3259>.
- Singh B.P., Salama A.K. Updates in Therapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2016;8(1):17. <https://doi.org/10.3390/cancers8010017>.

16. Parakh S., Park J.J., Mendis S., Rai R., Xu W., Lo S. et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *Br J Cancer*. 2017;116:1558–1563. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.142>.
17. Hellmann M.D., Rizvi N.A., Goldmann J.W., Gettinger S.N., Borghaei H., Brahmer J.R. et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):31–41. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30624-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30624-6).
18. Vokes E.E., Ready N., Felip E., Horn L., Burgio M.A., Antonia S.J. et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol*. 2018;29(4):959–965. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy041>.
19. Long G.V., Atkinson V., Menzies A.M., Lo S., Guminski A.D., Brown M.P. et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): the Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol*. 2017;35(15):9508–9508. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9508.
20. Collins L.K., Chapman M.S., Carter J.B., Samie F.H. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(2):125–128. <https://doi.org/10.1016/j.cupr.2016.12.001>.
21. Nakamura Y., Teramoto Y., Asami Y., Matsuya T., Adachi J.I., Nishikawa R., Yamamoto A. Nivolumab therapy for treatment-related vitiligo in a patient with relapsed metastatic melanoma. *JAMA Dermatol*. 2017;153(9):942–944. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.1679>.
22. Silverberg N.B. The epidemiology of vitiligo. *Current Dermatology Reports*. 2015;4:36–43. <https://doi.org/10.1007/s13671-014-0098-6>.
23. Nordlund J.J., Kirkwood J.M., Forget B.M., Milton G., Albert D.M., Lerner A.B. Vitiligo in patients with metastatic melanoma: a good prognostic sign. *J Am Acad Dermatol*. 1983;9(5):689–696. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(83\)70182-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(83)70182-9).
24. Bystryn J., Rigel D., Friedman R.J., Kopf A. Prognostic Significance of Hypopigmentation in Malignant Melanoma. *Arch Dermatol*. 1987;123(8):1053–1055. <https://doi.org/10.1001/archderm.1987.01660320095019>.
25. Freeman-Keller M., Kim Y., Cronin H., Richards A., Gibney G., Weber J.S. Nivolumab in resected and unresectable metastatic melanoma: characteristics of immune-related adverse events and association with outcomes. *Clin Canc Res*. 2016;22(4):886–894. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1136>.
26. Hua C., Boussemaert L., Mateus C., Routier E., Boutros C., Cazenave H. et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol*. 2016;152(1):45–51. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707>.
27. Schallreuter K.U., Levenig C., Berger J. Vitiligo and cutaneous melanoma. A case study. *Dermatologica*. 1991;183:239–245. <https://doi.org/10.1159/000247693>.
28. Bertolotti A., Boniface K., Vergier B., Mossalayi D., Taieb A., Ezzedine K. et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(3):398–407. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12219>.

Информация об авторах:

Владими́рова Любо́вь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4236-6476; vlu@aanet.ru

Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-4865-8832; sofra09@rambler.ru

Абрамова Наталья Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-7793-9794; pylulkin@mail.ru

Новоселова Кристина Александровна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-7059-9026; knovoselova@me.com

Рядинская Людмила Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-5964-2513; riadinskaya10@mail.ru

Тихановская Наталья Михайловна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-5139-2639; ntihanovskaya@mail.ru

Льянова Аза Ахметовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-8723-5897; SPIN-код: 5292-6017; blackswan-11@mail.ru

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-1957-4931; teplyakova0308@gmail.com

Мягкова Валерия Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-8481-88795; Karnauhova.valeria@gmail.com

Алиева Фаина Володяевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-7627-5399; top.per@yandex.ru

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0965-0264; Scopus Author ID: 57045921800; SPIN-код: 2804-7474; Researcher ID: U-6202-2019; maymur@list.ru

Калабанова Елена Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0158-3757; Scopus Author ID: 57046062200; SPIN-код: 9090-3007; Researcher ID: V-2943-2019; alenakalabanova@mail.ru

Кабанов Сергей Николаевич, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-8628-4240; Scopus Author ID: 57045732600; SPIN-код: 6369-0824; Researcher ID: V-3023-2019; introitus@mail.ru

Саманева Наталья Юрьевна, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0003-0843-6012; Scopus Author ID: 57192874030; SPIN-код: 1181-0659; Researcher ID: AAN-7905-2019; prettyfairy19@rambler.ru

Светицкая Яна Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0001-5371-0709; SPIN-код: 6821-0327; Researcher ID: AAN-7906-2019; tenero_passione@mail.ru

Тишина Анна Викторовна, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; ORCID: 0000-0002-7990-8710; SPIN-код: 7686-3707; Researcher ID: H-2460-2018; tishina@sc-te.ru

Information about the authors:

Lubov Yu. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4236-6476; vlu@aaanet.ru

Irina L. Popova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Tumor Drug Treatment, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-4865-8832; sofira09@rambler.ru

Nataliya A. Abramova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Tumor Drug Treatment, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-7793-9794; pylulkin@mail.ru

Kristina A. Novoselova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-7059-9026; knovoselova@me.com

Lyudmila A. Ryadinskaya, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-5964-2513; riadinskaya10@mail.ru

Natalya M. Tikhonovskaya, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-5139-2639; ntihanovskaya@mail.ru

Aza A. Lyanova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-8723-5897; blackswan-11@mail.ru

Maria A. Teplyakova, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-1957-4931; teplyakova0308@gmail.com

Valeria S. Myagkova, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-8481-8795; Karnauhova.valeria@gmail.com

Faina V. Alieva, Oncologist, Tumor Medical Therapy Department No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-7627-5399; top.per@yandex.ru

Anna Eh. Storozhakova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0965-0264; Scopus Author ID: 57045921800; Researcher ID: U-6202-2019; maymur@list.ru

Elena A. Kalabanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Tumor Drug Treatment, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0158-3757; Scopus Author ID: 57046062200; Researcher ID: V-2943-2019; alenakalabanova@mail.ru

Sergey N. Kabanov, Cand. Sci. (Med.), Doctor of the Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-8628-4240; Scopus Author ID: 57045732600; Researcher ID: V-3023-2019; introitus@mail.ru

Natalya Yu. Samaneva, Doctor of the Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0003-0843-6012; Scopus Author ID: 57192874030; SPIN-код: 1181-0659; Researcher ID: AAH-7905-2019; prettyfair19@rambler.ru

Yana V. Svetitskaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Tumor Drug Treatment, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0001-5371-0709; Researcher ID: AAH-7906-2019; tenero_passione@mail.ru

Anna V. Tishina, Doctor of the Department of Anticancer Drug Therapy No. 2, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; ORCID: 0000-0002-7990-8710; Researcher ID: H-2460-2018; tishina@sc-te.ru

Роль иммунотерапии в лечении метастатических и рецидивирующих новообразований женской репродуктивной системы

А.А. Румянцев¹✉, ORCID: 0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com

А.Ю. Анохин^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8981-5748, anokhinaleks@mail.ru

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

² Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2

Резюме

В 2019 г. такие злокачественные новообразования женской репродуктивной системы, как рак яичников (РЯ), рак тела (РТМ) и шейки матки (РШМ) были диагностированы у 58 860 пациенток, что составляет 17,6% от всех злокачественных опухолей у женщин. Показатели заболеваемости и смертности от этих новообразований в течение последних 10 лет остаются на стабильно высоком уровне. В данной статье проведен подробный обзор текущей доказательной базы по применению различных иммунотерапевтических агентов при таких злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы, как рак тела матки, рак шейки матки и рак яичников. Продемонстрировано, что при рецидивах РЯ единственной нишей для применения иммунотерапии является категория пациенток с наличием в опухоли доказанной микросателлитной нестабильности (MSI), а такой распространенный маркер, как PD-L1, не имеет самостоятельной роли при данном заболевании. При этом MSI встречается приблизительно у 8% пациенток с метастатическим РЯ. Значительно большая частота встречаемости этого биомаркера – до 25% отмечается при диссеминированном РТМ, MSI-позитивный подтип заболевания характеризуется крайне высокой чувствительностью к иммунотерапии – частота объективного ответа при применении пембролизумаба превышает 50%. При MSI-негативном РТМ доказанной эффективностью обладает комбинация пембролизумаба и леватиниба. При диссеминированном РШМ, с другой стороны, PD-L1 обладает предиктивной ролью в отношении эффективности иммунотерапии: исследование KEYNOTE-158 продемонстрировало, что около 15% пациенток с предлеченным метастатическим PD-L1-позитивным РШМ достигают длительной ремиссии на фоне иммунотерапии пембролизумабом по сравнению с 0% при PD-L1-негативных опухолях. Одновременно с этим анализ литературных данных показывает, что экспрессия PD-L1 отмечается у ≥ 30% пациенток с распространенным РШМ, что делает целесообразным широкое тестирование пациенток на наличие данного биомаркера.

Ключевые слова: рак шейки матки, рак тела матки, рак эндометрия, эндометриальная карцинома, рак яичников, пембролизумаб, леватиниб, таргетная терапия, иммунотерапия, MSI, PD-L1

Для цитирования: Румянцев А.А., Анохин А.Ю. Роль иммунотерапии в лечении метастатических и рецидивирующих новообразований женской репродуктивной системы. *Медицинский совет.* 2021;(9):76–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-76-86>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of immunotherapy in the management of metastatic/recurrent female reproductive system neoplasms

Alexey A. Rumyantsev¹✉, ORCID: 0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com

Aleksandr Yu. Anokhin^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8981-5748, anokhinaleks@mail.ru

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

² Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; 11, Blgd. 2, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

In 2019 malignant neoplasms of the female reproductive system (ovarian cancer, (OC), endometrial carcinoma (EC) and cervical cancer (CC) were diagnosed in 58 860 patients – 17.6% of all malignant tumors in women in Russia. The morbidity and mortality rates from these neoplasms remain high over the past 10 years. This article provides a detailed review of the current evidence base for the use of various immunotherapeutic agents in mentioned malignant neoplasms. It has been demonstrated that in relapsed OC (ROC), the only proved indication for immunotherapy is tumors with microsatellite instability (MSI), whereas PD-L1 does not have an independent role in this disease. MSI occurs in approximately 8% of patients with metastatic OC. A significantly higher frequency MSI – up to 25% is detected in metastatic EC. MSI-positive subtype of the disease is characterized by an extremely high sensitivity to immunotherapy - the rate of objective response with pembrolizumab exceeds 50%. For MS-stable EC, the combination of pembrolizumab and lenvatinib is an effective therapeutic option. In advanced CC,

on the other hand, PD-L1 has a predictive role for immunotherapy efficacy – the KEYNOTE-158 study showed that about 15% of patients with extensively pretreated metastatic PD-L1-positive CC can achieve long-term remission with pembrolizumab compared to 0% in PD-L1 negative tumors. Current evidence shows that PD-L1 expression can be observed in $\geq 30\%$ of patients.

Keywords: cervical cancer, uterine cancer, endometrial carcinoma, ovarian cancer, pembrolizumab, lenvatinib, targeted therapy, immunotherapy, MSI, PD-L1

For citation: Rumyantsev A.A., Anokhin A.Yu. The role of immunotherapy in the management of metastatic/recurrent female reproductive system neoplasms. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):76–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-76-86>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии со статистическими данными 2020 г., в России на долю опухолей женской репродуктивной системы приходится 17,6% всех злокачественных новообразований у женщин. Рак тела матки (РТМ), рак шейки матки (РШМ) и рак яичников (РЯ) были диагностированы у 27 151, 17 503, 14 206 пациенток соответственно; 6 820, 6 389, 7 520 умерло от данных нозологических форм. Таким образом, эта группа заболеваний в структуре онкологических заболеваний у женщин уступает только раку молочной железы (73 918 и 21 871 случай соответственно). Показатели заболеваемости и смертности за последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне [1]. Крайне высокой остается частота встречаемости данных патологий, выявленных на поздних стадиях: РШМ, РТМ и РЯ были диагностированы на III–IV стадиях у 32,1, 14,4, 58,4% пациенток соответственно [2].

В течение длительного времени единственными доступными опциями для лечения диссеминированных опухолей женской репродуктивной системы была цитотоксическая химиотерапия, однако результаты лечения для многих пациенток оставались крайне неудовлетворительными, особенно для пациенток с метастатическим РШМ или РТМ. В соответствии с результатами анализа результатов лечения пациенток по базе данных SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) в 2010–2015 гг. показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) при IV стадии РШМ или РТМ составлял всего 12% [3]. Это указывает на критическую необходимость разработки более эффективных вариантов лечения для таких пациенток.

Одной из наиболее перспективных методик лечения онкогинекологических пациенток является иммунотерапия. Данная статья посвящена обзору современных возможностей иммунотерапии в лечении диссеминированных опухолей женской репродуктивной системы и влиянию на ее эффективность различных биомаркеров, включая экспрессию лиганда сигнального пути программируемой клеточной гибели (Programmed cell Death pathway Ligand, PD-L1), а также микросателлитную нестабильность (MSI).

РАК ЯИЧНИКОВ

РЯ – одна из наиболее чувствительных к традиционной цитотоксической химиотерапии опухолей. На фоне применения современной противоопухолевой химиоте-

рапии и таргетной терапии удается достигать высоких результатов лечения у значительной части пациенток [4, 5], однако во многих случаях рано или поздно развивается резистентность к проводимой терапии, что требует разработки новых подходов к лечению этого заболевания. В то же время РЯ относится к потенциально иммуночувствительным опухолям. Еще в 2003 г. L. Zhang et al. в *New England Journal of Medicine* были опубликованы результаты исследования, посвященного изучению роли наличия инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ИОЛ) при РЯ. Проанализировав образцы опухолей 186 пациенток, авторы обнаружили ИОЛ в 102 (54,8%) образцах и отметили их важное прогностическое значение. Показатель 5-летней ОВ пациентов с ИОЛ(+) и ИОЛ(-)-опухольями составил 38,0 и 4,5% соответственно ($p < 0,001$) [6]. Это подтверждает важность иммунной системы в естественном течении опухолевого процесса при раке яичников.

Вместе с тем исследования PD-1/PD-L1-антагонистов при РЯ продемонстрировали противоречивые результаты (табл. 1). Как видно из результатов, суммированных в данной таблице, показатель частоты объективных ответов (ЧОО) на фоне применения препаратов этого класса не превысил 15% [7], а в наиболее крупном исследовании U. Matulonis он составил всего 8,2% [8].

Результаты нескольких рандомизированных исследований также не смогли подтвердить эффективность монотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 при РЯ. В 2019 г. были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы JAVELIN Ovarian 200 ($n = 550$), посвященного сравнению эффективности авелумаба, пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД) и их комбинации (авелумаб + ПЛД) в лечении платино-резистентных рецидивов РЯ. Медиана ОВ в группе авелумаба, авелумаба + ПЛД и монотерапии ПЛД составила 11,8, 15,7 и 13,1 мес. соответственно ($p > 0,2$). Таким образом, исследование не показало значимых различий в эффективности терапии между группами вне зависимости от PD-L1-статуса опухолей [13].

В 2020 г. K. Omatsu et al. представили результаты крупного рандомизированного исследования II фазы NINJA ($n = 316$), посвященного сравнению монотерапии ниволумабом и стандартной терапии (гемцитабин или ПЛД) при платино-резистентных рецидивах РЯ. Пациентки были рандомизированы в группу ниволумаба ($n = 157$) или стандартной химиотерапии ($n = 159$). По результатам исследования медиана ОВ составила 10,1 мес. в группе

● **Таблица 1.** Эффективность монотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 при раке яичников
 ● **Table 1.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy in ovarian cancer

Исследование	Н пациентов	Препарат	ЧОО	Медиана ОВ
M.L. Disis, 2015 г. [9]	125	Авелумаб	9,6%	11,2 мес.
U. Matulonis et al., 2019 г. [8]	207	Пембролизумаб	8,0%	17,6 мес.
J. Hamanishi et al., 2015 г. [7]	18	Ниволумаб	15,0%	20,0 мес.
M.C. Normann, 2019 г. [10]	18	Ниволумаб	0%	7,0 мес.
K. Omatsu et al., 2020 г. [11]	157	Ниволумаб	8,0%	10,1 мес.
D. Zamarin et al., 2020 г. [12]	49	Ниволумаб	12,2%	2,0 мес.

ЧОО – частота объективного ответа, ОВ – общая выживаемость.

ниволумаба по сравнению с 12,1 мес. в группе химиотерапии (ОР 1,0; 95% ДИ 0,8–1,3; $p = 0,8$), медиана ВБП – 2,0 и 3,8 мес. (ОР 1,5; 95% ДИ 1,2–1,9; $p = 0,002$) [11].

Использование такого биомаркера, как PD-L1, для отбора пациенток для проведения иммунотерапии не продемонстрировало своей эффективности. Так, в упомянутом исследовании NINJA показатель ОР в отношении риска смерти составил 1,09 и 1,07 среди пациенток с PD-L1(+) и PD-L1(-)-опухольями [11]. Результаты мета-анализа 11 исследований ($n = 1\ 296$), опубликованного J. Piao et al. в 2020 г., также не показали прогностической роли PD-L1 при РЯ с точки зрения как ВБП (ОР 1,07; 95% ДИ 0,88–1,30), так и ОВ (ОР 1,13; 95% ДИ 0,95–1,36), хотя нельзя исключить его прогностическую значимость при несерозных гистологических подтипах данного заболевания (ОР 1,29; 95% ДИ 1,03–1,61; $p = 0,02$) [14]. Другие исследования также продемонстрировали отсутствие прогностической значимости экспрессии PD-L1 в отношении эффективности иммунотерапии при РЯ [9, 13], хотя в исследовании U. Matulonis et al. была отмечена тенденция к улучшению ЧОО в когорте пациенток с высокой экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10) [8].

Наиболее перспективным биомаркером, определяющим эффективность иммунотерапии при РЯ, в настоящее время можно считать микросателлитную нестабильность (Microsatellity Instability, MSI). В основе возникновения MSI лежат нарушения в процессах репарации неспаренных оснований ДНК (Mismatch Repair System – MMR), которая «отвечает» за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, возникающих вследствие ошибок в процессе репликации ДНК. В работе системы репарации неспаренных оснований ДНК участвует ряд генов, 4 гена (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*) критически важны для функционирования данной системы. Наличие дефицита в системе MMR (обозначаемое как dMMR) или высокий уровень MSI (MSI-h) приводит к появлению большого числа генетических альтераций и повышению мутационной нагрузки опухоли [15]. Роль ингибиторов PD-1 при MSI-h-опухолях была изучена в исследовании II фазы KEYNOTE-158 ($n = 233$), в которое включались пациенты с различными солидными опухолями при наличии высокого уровня микросателлитной нестабильности (MSI-h), в т. ч. в исследование было включено 15 (6,4%) пациенток с метастатическим РЯ. Все пациенты получали

монотерапию ингибитором PD-1 пембролизумабом. По результатам исследования показатель ЧОО у пациенток с РЯ составил 33,3%, а медиана ОВ у пациенток данной когорты достигнута не была [16]. Истинная частота встречаемости MSI-h при РЯ неизвестна, однако в мета-анализе 28 исследований ($n = 356$) наличие MSI-h было отмечено у 8% пациенток с РЯ [17], а при эндометриоидном подтипе заболевания – у 17% пациенток.

Перспективным направлением в развитии иммунотерапии при РЯ является изучение различных комбинаций препаратов с целью потенцирования эффекта и преодоления иммунологической толерантности. E. Zsiros et al. в 2020 г. представили результаты нерандомизированного исследования II фазы ($n = 40$), в рамках которого была изучена эффективность применения пембролизумаба в сочетании с «метрономной» терапией циклофосфамидом (50 мг один раз в сутки ежедневно) и бевацизумабом в лечении пациенток с рецидивами РЯ. По результатам исследования показатель ЧОО составил 47,5% (при платино-резистентных рецидивах – 43,3%). Медиана ВБП составила 10,0 мес. [18]. D. Zamarin et al. в 2020 г. представили результаты рандомизированного исследования II фазы, посвященного сравнению эффективности монотерапии ниволумабом ($n = 49$) с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба в лечении пациенток с диссеминированным РЯ, получивших ≥ 2 линий химиотерапии. По результатам исследования показатель ЧОО в группе ниволумаба/ипилимумаба и монотерапии ниволумабом составил 31,4 и 12,2% (отношение шансов [ОШ] 3,28; $p = 0,034$), а медиана ВБП – 3,9 и 2,0 мес. соответственно (ОР 0,53; $p = 0,004$). Наибольшее преимущество от проведения иммунотерапии получали пациентки с PD-L1+ опухолями ($p = 0,0498$). К сожалению, отсутствие стандартной контрольной группы оставляет неясной роль этой комбинации для рутинной клинической практики, но подчеркивает целесообразность ее дальнейшего изучения [12].

Таким образом, иммунотерапия является перспективным направлением терапии РЯ, однако на данный момент клиническое применение этого метода ограничено популяцией пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-high) и/или опухолями с высокой мутационной нагрузкой (TMB-high). Рутинное определение PD-L1-статуса нецелесообразно, т. к. данный биомар-

кер не позволяет выделить пациенток, которым показано проведение иммунотерапии. Задачей будущих исследований является разработка иммунотерапевтических комбинаций для лечения пациенток с РЯ.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Основой лечения метастатического РШМ являются комбинации на основе препаратов платины [19, 20]. Использование паклитаксела в комбинации с цисплатином или карбоплатином позволяет добиться объективного ответа на терапию у 29–36% пациенток, а включение в состав режима терапии антиангиогенного препарата бевацизумаба позволяет повысить этот показатель до 48% [21]. Тем не менее отдаленные результаты лечения этого заболевания остаются крайне неудовлетворительными – медиана общей выживаемости (ОВ) составляет 9,8–13,3 мес. при проведении стандартной химиотерапии (препараты платины и таксаны) и около 17 мес. при использовании комбинаций с включением бевацизумаба.

Стандарты терапии второй и последующих линий терапии для метастатического РШМ не разработаны. Современные клинические рекомендации указывают на возможность применения различных цитотоксических неплатиновых агентов в монотерапии, например, топотекана, гемцитабина, этопозиды или иринотекана, а также бевацизумаба [22]. Данные об эффективности данных терапевтических опций суммированы в *табл. 2*.

Как видно из данных, представленных в *табл. 2*, применение ни одного из перечисленных препаратов не позволяет обеспечить долговременного контроля опухолевого процесса и длительной выживаемости пациенток, что свидетельствует о достаточно низкой эффективности традиционных методов противоопухолевой терапии у пациенток с метастатическим РШМ, получивших стандартную платино- и таксан-содержащую терапию.

Новым направлением противоопухолевой терапии при лечении пациенток с метастатическим РШМ является иммунотерапия. В 2019 г. в *Journal of Clinical Oncology* были опубликованы дополнительные результаты нерандомизированного исследования II фазы KEYNOTE-158, о котором речь шла выше. Одну из когорт в данном исследовании составили пациентки с метастатическим или рецидивирующим РШМ, у которых оценивалась эффективность моноте-

рапии пембролизумабом [29]. Пембролизумаб – моноклональное антитело к рецептору сигнального пути программируемой клеточной гибели (PD-1).

Суммарно в этом исследовании приняло участие 98 пациенток. Включались пациентки с различными гистологическими подтипами заболевания, однако у большинства пациенток был диагностирован плоскоклеточный вариант опухоли (94%). Большинство пациенток (65%) до включения в исследование получили ≥ 2 линий системной терапии по поводу метастатического опухолевого процесса, 87% ранее получали таксаны, 81% – цисплатин, 67% – карбоплатин, 42% – бевацизумаб; 87% пациенток ранее получали лучевую терапию [29]. У 82 (84%) пациентов была выявлена позитивная экспрессия PD-L1, которая определялась как CPS (combined positive score) ≥ 1 . Первичной конечной точкой в данном исследовании была частота объективного ответа (ЧОО).

По результатам проведенного исследования показатель ЧОО в общей популяции (без учета экспрессии PD-L1) составил 12% (95% ДИ 6,5–20,4), у 3 (3%) пациенток была достигнута полная регрессия опухолевого процесса, при этом медиана длительности ответа не была достигнута, а расчетный показатель его длительности ≥ 12 мес. составил 80%. Среди пациенток с PD-L1-позитивными опухолями ($n = 82$) показатель ЧОО составил 14,6% (95% ДИ 7,8–24,2%), медиана длительности ответа достигнута не была, показатель ожидаемой продолжительности ответа на терапию ≥ 12 мес., так же как и в общей популяции исследования, составил 79,5%. Медиана ВБП составила 2,1 мес., расчетный показатель 12-месячной ОВ – 47,3%. Ни у одной из 15 пациенток с негативным PD-L1-статусом (CPS < 1) не было отмечено ответа на терапию пембролизумабом [29].

Как часто встречается PD-L1-позитивный РШМ? Несколько исследований были посвящены изучению частоты встречаемости позитивной экспрессии этого биомаркера при РШМ – результаты суммированы в *табл. 3*. В рамках выполненных исследований позитивный PD-L1-статус был зарегистрирован у 34,4–95% пациенток с плоскоклеточным РШМ. Разброс оценок, вероятно, обусловлен различными методиками тестирования и пороговыми уровнями для определения позитивности экспрессии PD-L1. Кроме того, описано динамическое изменение

- **Таблица 2.** Различные режимы терапии метастатического рака шейки матки и их эффективность
- **Table 2.** Different therapy regimens for metastatic cervical cancer and their effectiveness

Препарат	N пациенток	ЧОО	Медиана ВБП	Медиана ОВ
Бевацизумаб [23]	46	11%	3,4 мес.	7,3 мес.
Топотекан [24]	45	12,5%	2,1 мес.	6,6 мес.
Этопозид [25]	25	8,3%	2,2 мес.	5,8 мес.
Гемцитабин [26]	27	8%	1,9 мес.	4,9 мес.
Иринотекан [27]	42	21%	Нет данных	6,4 мес.
Капецитабин [28]	26	15%	2,9 мес.	5,9 мес.

ЧОО – частота объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

- **Таблица 3.** Частота встречаемости позитивной экспрессии PD-L1 при раке шейки матки
- **Table 3.** Prevalence of PD-L1-positive expression in cervical cancer

Автор	N	Гистологический тип	PD-L1 ≥ 1%
E. Enwere et al., 2017 г. [31]	120	Плоскоклеточный, аденокарцинома	87,9%
L. Mezache et al., 2015 г. [32]	70	Плоскоклеточный рак	80%
B. Howitt et al., 2016 [33]	24	Плоскоклеточный рак	95%
O. Reddy et al., 2016 г. [34]	93	Плоскоклеточный, аденокарцинома	34,4%
Y.C. Feng et al., 2018 г. [35]	66	Плоскоклеточный рак	60,6%
H.C. Chung et al., 2019 г. [29]	98	Плоскоклеточный, аденокарцинома	83,7%
Y. Liang et al., 2020 г. [30]	142	Плоскоклеточный	87,3%
R. Grochot et al., 2020 г. [36]	59	Плоскоклеточный, аденокарцинома	32,2%
J. Rotman et al., 2020 г. [37]	60	Плоскоклеточный, аденокарцинома	41%

экспрессии PD-L1 после проведенной химиотерапии [30]. Таким образом, правомочно сделать вывод, что экспрессия PD-L1 обнаруживается у значительного количества пациенток с РШМ. Данный биомаркер целесообразно использовать для индивидуализации лекарственной терапии при РШМ.

Отдельно отметим, что определение PD-L1-статуса у пациенток в исследовании KEYNOTE-158 проводилось с помощью диагностического теста Dako 22C3, вследствие чего именно этот тест следует использовать в рутинной клинической практике для определения возможности назначения иммунотерапии пациенткам с метастатическим РШМ. Вопрос о взаимозаменяемости различных тестов для определения экспрессии указанного биомаркера является дискуссионным [38].

Микросателлитная нестабильность (MSI) также может играть важную роль для отбора пациенток для проведения иммунотерапии при РШМ, однако наличие dMMR/MSI-h в опухоли выявляется у не слишком большого количества пациенток с РШМ. Так, Y. Feng et al. сообщили об обнаружении MSI-h у 4 (6,1%) из 66 пациенток с плоскоклеточным РШМ [35]. Анализ баз данных TCGA (The Cancer Genome Atlas) показал наличие высокого уровня микросателлитной нестабильности у 8 (2,6%) из 305 пациенток с аденокарциномой или плоскоклеточным раком шейки матки [39]. В упомянутом выше рукаве

исследования KEYNOTE-158 у пациентов с высоким уровнем MSI приняло участие 6 (2,6%) пациенток с РШМ. Таким образом, имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что всем пациенткам с метастатическим РШМ следует определять экспрессию PD-L1 и наличие dMMR/MSI-h для выработки оптимальной тактики лечения.

РАК ТЕЛА МАТКИ

Как и при прогрессирующем течении метастатического РШМ, для РТМ актуальные клинические рекомендации указывают на возможность использования различных агентов, однако их эффективность представляется неудовлетворительной (*табл. 4*). Обращает на себя внимание низкая непосредственная эффективность большинства перечисленных вариантов лечения РТМ. Создается впечатление, что режимы с паклитакселом позволяют достичь наилучших результатов при лечении рецидивов РТМ, однако важно отметить, что представленные исследования включали пациенток, не получавших паклитаксел в составе ранее проведенной химиотерапии [40].

Как видно из *табл. 4*, ни один из перечисленных вариантов лечения не позволяет достичь медианы ОВ более 12 мес., что указывает на острую необходимость разработки более эффективных методов лечения для этой категории пациенток. Одним из наиболее значитель-

- **Таблица 4.** Различные режимы терапии метастатического рака тела матки и их эффективность
- **Table 4.** Different therapy regimens for metastatic uterine corpus cancer and their effectiveness

Препарат	N пациентов	ЧОО	Медиана ВБП	Медиана ОВ
Паклитаксел [40]	44	27,3%	Нет данных	10,3 мес.
Доцетаксел [41]	26	7,7%	2,0 мес.	6,4 мес.
ПЛД [42]	42	9,5%	Нет данных	8,2 мес.
Топотекан [43]	28	9,0%	Нет данных	Нет данных
Оксалиплатин [44]	44	13,5%	Нет данных	Нет данных
Гемцитабин [45]	24	4,0%	1,7 мес.	Нет данных
Бевацизумаб [46]	56	13,5%	4,2 мес.	10,5 мес.

ЧОО – частота объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

ных прорывов в лечении метастатического рака эндометрия следует считать открытие взаимосвязи наличия в опухоли dMMR/MSI-h и высокой эффективности иммунотерапии. В когорте исследования KEYNOTE-158, посвященной изучению пембролизумаба при MSI-h-позитивных опухолях, подгруппа пациенток с PTM была наиболее многочисленной ($n = 49$). Показатель ЧОО в этой категории пациенток составил 57,1% (95% ДИ 42,2–71,2), в т. ч. у 8 (16,3%) пациенток была зарегистрирована полная регрессия опухолевого процесса. Медиана ВБП составила 25,7 мес., а медиана ОВ достигнута не была, равно как и медиана длительности ответа на терапию [16]. Аналогичная картина была отмечена в другой когорте того же исследования, в котором также изучалась роль мутационной нагрузки опухоли (ТМВ) при различных злокачественных новообразованиях: при PTM ($n = 15$) ЧОО составила 46,6% [47].

Как часто встречается dMMR/MSI-h при раке эндометрия? Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что PTM является одним из лидеров по частоте встречаемости этого биомаркера. В метаанализе 26 исследований, опубликованном M. Lorenzi et al. в 2020 г. ($n = 1\ 302$), частота встречаемости MSI-h при раке эндометрия составила 25%, причем была обнаружена схожая частота данной генетической альтерации при ранних и распространенных стадиях заболевания [17]. Это открывает очень широкие возможности для применения иммунотерапии при PTM – при условии обеспечения адекватной доступности тестирования для пациенток с данной патологией.

Другой возможной опцией терапии метастатического PTM – но при отсутствии dMMR/MSI-h в опухоли – является использование комбинации ленватиниба и пембролизумаба, которая впервые продемонстрировала свою эффективность и безопасность в лечении данного заболевания в нерандомизированном одногрупповом исследовании II фазы Study 111 ($n = 108$), в которое включались пациентки с метастатическим PTM с прогрессированием опухолевого процесса после ранее проведенной системной терапии. У 11 (10,2%) пациенток был выявлен высокий уровень микросателлитной нестабильности. По результатам исследования показатель ЧОО в группе MSI-позитивных и негативных пациенток составил 64 и 36% соответственно, а медиана ВБП – 18,9 и 7,4 мес. соответственно [48]. На основании полученных данных комбинация ленватиниба и пембролизумаба была одобрена для клинического применения во многих странах мира, включая Россию, – у пациенток с прогрессированием рака эндометрия при отсутствии в опухоли dMMR/MSI-h.

Подтверждение этих результатов в рамках рандомизированных исследований было получено в 2021 г. – на конференции Society of Gynecologic Oncology (SGO) были представлены результаты исследования III фазы Study 309/KEYNOTE-775, посвященного сравнению эффективности комбинации пембролизумаба и ленватиниба в лечении пациенток с метастатическим PTM, ранее получивших ≥ 1 линии системной терапии. Пациентки рандомизировались в группу пембролизумаба 200 мг

1 раз в 21 день в комбинации с ленватинибом 20 мг 1 раз в сутки ежедневно непрерывно длительно или в группу химиотерапии по выбору лечащего врача. В последней допускалось применение доксорубицина в дозе 60 мг/м² каждые 21 день или паклитаксела в дозе 80 мг/м² еженедельно [49]. Стратификация осуществлялась в соответствии с наличием или отсутствием dMMR/MSI-h; при наличии позитивного статуса – в соответствии с регионом происхождения пациентки, общим статусом по шкале ECOG и ранее проведенной терапией на область малого таза. Первичными конечными точками исследования были показатели ВБП и ОВ. Дизайном исследования не было предусмотрено ограничений по гистотипу опухоли для включаемых пациенток.

Суммарно в исследование было включено 827 пациенток, медиана возраста составила 65 лет. Высокий уровень MSI был выявлен у 16% пациенток. По результатам исследования медиана ВБП составила 7,2 мес. в группе пембролизумаба/ленватиниба по сравнению с 3,8 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,56; 95% ДИ 0,47–0,66; $p < 0,0001$), медиана ОВ – 18,3 и 11,4 мес. соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,51–0,75; $p < 0,0001$). Таким образом, на фоне применения исследуемой комбинации препаратов было зафиксировано снижение относительного риска смерти пациенток на 38% по сравнению со стандартной терапией. В подгруппе пациенток без dMMR/MSI-h медиана ВБП составила 6,6 мес. в группе пембролизумаба/ленватиниба по сравнению с 3,8 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,60; 95% ДИ 0,50–0,72; $p < 0,0001$), медиана ОВ – 17,4 и 12,0 мес. соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,56–0,84; $p = 0,0001$). При проведении подгруппового анализа преимущества применения комбинации были выявлены во всех изученных подгруппах [49].

В то же время применение комбинации ленватиниба/пембролизумаба сопровождалось повышением риска развития различных нежелательных явлений (НЯ). НЯ 3–4-й степени были отмечены у 89% пациенток в группе комбинации по сравнению с 73% в группе химиотерапии, у 33 и 8,0% пациенток терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди НЯ 3–4-й степени в группе комбинированной терапии наиболее часто отмечалось развитие артериальной гипертензии (38% по сравнению с 2% в контрольной группе), снижение массы тела (10 и 0%) и диарея (8 и 2%). Это указывает на необходимость тщательного мониторинга состояния пациенток на фоне проводимой терапии ленватинибом/пембролизумабом. В целом результаты исследования KEYNOTE-775 закрепляют данную комбинацию в качестве нового стандарта терапии для пациенток с метастатическим PTM, получивших ≥ 1 линии системной терапии [49].

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки с метастатическим/рецидивирующим РШМ и PTM, как правило, имеют неблагоприятный прогноз. В соответствии с данными проведенных проспективных исследований на фоне стандартной химиотерапии меди-

ана ОВ этих категорий пациенток составляет около 12 мес., что является крайне неудовлетворительным результатом – около половины пациенток погибает в течение первого года с момента выявления распространенного опухолевого процесса.

Иммунотерапия предлагает пути решения указанной проблемы. Результаты вышеприведенных исследований не оставляют сомнений в том, что этот метод лечения будет играть все более важную роль в лечении опухолей женской репродуктивной системы и позволит добиваться хороших результатов лечения даже у тех пациенток, для которых ранее не существовало эффективных методов противоопухолевой терапии. В то же время врачам и клиницистам предстоит решить много важных задач для оптимального применения этого метода лечения в практике.

К сожалению, РЯ в целом оказался малочувствителен к уже разработанным методикам иммунотерапии, что требует новых изысканий в области лечения этого заболевания. На данный момент в стадии клинических исследований находится множество перспективных комбинаций, которые, вероятно, позволят достичь новых высот в лечении данной патологии. Уже сегодня при MSI-h-позитивных подтипах РЯ иммунотерапия может позволить добиться выраженного противоопухолевого эффекта даже у пациенток с заболеванием, рефрактерным к стандартной химиотерапии. При этом сравнительно низкая частота встречаемости MSI-h (8% по данным M. Lorenzi et al. [17]) и отсутствие клинико-патологических факторов, прогнозирующих наличие данного биомаркера (за исключением синдрома Линча), осложняет отбор пациенток для проведения иммунотерапии при РЯ. Использование PD-L1-тестирования при РЯ на сегодняшний день нецелесообразно и не должно выполняться при отборе пациенток для проведения иммунотерапии вне рамок клинических исследований.

С другой стороны, показатель экспрессии PD-L1 продемонстрировал свою прогностическую значимость как маркер эффективности иммунотерапии для пациенток с метастатическим РШМ. В исследовании KEYNOTE-158 было показано, что пациентки с PD-L1-негативным РШМ нечувствительны к иммунотерапии пембролизумабом, в то время как пациентки с PD-L1-позитивным подтипом заболевания имеют шансы на долговременную ремиссию при назначении этого препарата [29]. Сопоставляя результаты по эффективности терапии пембролизумабом в когорте пациенток с позитивной экспрессией PD-L1 с результатами применения других противоопухолевых препаратов в лечении пациенток с метастатическим РШМ, можно отметить схожую непосредственную эффективность терапии. В то же время обращает на себя внимание гораздо более продолжительный период ответов на терапию среди пациенток с достигнутым объективным ответом на фоне применения пембролизумаба. Эти результаты особенно примечательны с учетом того, что экспрессия PD-L1 при РШМ ассоциирована с ухудшением отдаленных результатов стандартного лечения пациенток. В метаанализе 7 исследований (n = 783), представленном X. Gu et al. в 2019 г., было показано, что экспрессия данного

биомаркера коррелирует с неблагоприятным прогнозом и ассоциирована с достоверным ухудшением ОВ пациенток (ОР 2,51; 95% ДИ 1,09–5,83; p = 0,031) [50]. Именно пациентки с метастатическим РШМ должны рассматриваться как первоочередные кандидаты для проведения PD-L1-тестирования с целью оценки возможности проведения иммунотерапии пембролизумабом.

При лечении метастатического РТМ наиболее важную роль играет определение статуса dMMR/MSI-h. Крайне высокая частота встречаемости (до 25% [17]) в сочетании с высокой эффективностью делает это заболевание «идеальной мишенью» для проведения иммунотерапии при метастатическом опухолевом процессе и неэффективности стандартной химиотерапии. По этой причине тестирование на предмет наличия dMMR/MSI-h должно проводиться всем пациенткам с диссеминированными формами заболевания при планировании системной терапии. PD-L1-тестирование при РТМ в настоящее время не обладает доказанным клиническим значением.

В то же время нерешенным остается вопрос об оптимальной последовательности терапии для пациенток с dMMR/MSI-h-позитивным РТМ: для лечения этой категории больных на сегодняшний день доступной является только монотерапия пембролизумабом согласно одобренному показанию. Вместе с тем имеются данные, которые показывают, что применение ленватиниба в сочетании с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа позволяет восстановить чувствительность опухолевых клеток к иммунотерапии после ранее отмеченного прогрессирования [51]. Таким образом, при лечении пациенток с dMMR/MSI-h-позитивным РТМ, возможно, наиболее рациональной может быть стратегия применения пембролизумаба в монотерапии с переходом на комбинацию «пембролизумаб/ленватиниб» в случае отсутствия эффекта или прогрессирования опухолевого процесса. Надеемся, что будущие исследования помогут уточнить оптимальную последовательность терапии для этой категории пациенток.

Отметим, что использование dMMR/MSI-h и TMB в настоящее время одобрено многими регуляторами здравоохранения, включая FDA (Food and Drug Administration) в качестве агностических маркеров для назначения иммунотерапии. Значимость dMMR/MSI-h в этом контексте не вызывает сомнений, в то время как роль TMB как самостоятельного биомаркера в настоящее время подвергается интенсивной критике. Так, в марте 2021 г. в *Annals of Oncology* D. McGrail et al. опубликовали результаты исследования, посвященного изучению влияния высокого уровня TMB на иммуногенность неоантигенов и эффективность иммунотерапии при различных солидных опухолях. Авторами исследования было выявлено, что высокий уровень TMB коррелирует с эффективностью иммунотерапии только в тех случаях, когда наблюдается одновременное повышение уровня CD8+-Т-лимфоцитов в опухолевой ткани (опухоли I категории). Наряду с этим, при опухолях с отсутствием корреляции между мутационной нагрузкой и уровнем указанных клеток была отмечена низкая эффективность иммунотерапии,

несмотря на формальное наличие высокого уровня ТМВ. К опухолям, при которых отмечается сильная корреляция между ТМВ и уровнем CD8+-клеток, были отнесены РТМ ($p < 0,0001$) и РШМ ($p < 0,0001$), что указывает на важность дальнейшего изучения ТМВ в качестве фактора отбора пациенток для проведения иммунотерапии [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможности современной терапии при метастатических опухолях женской репродуктивной

системы позволяют существенно улучшить результаты лечения пациенток и обеспечить длительную выживаемость для части пациенток с этим диагнозом даже при резистентности и рефрактерности к стандартной противоопухолевой терапии. Своевременное и полноценное тестирование для оценки возможности назначения иммунотерапии может быть ключом к обеспечению наилучших результатов лечения.



Поступила / Received 22.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 12.06.2021

Принята в печать / Accepted 14.06.2021

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Экокачественные 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://www.demoscope.ru/weekly/2021/0889/biblio05.php>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
- Gardner A.B., Charo L.M., Mann A.K., Kapp D.S., Eskander R.N., Chan J.K. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis*. 2020;37(1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-10007-0>.
- Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.
- González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2391–2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>.
- Zhang L., Conejo-García J.R., Katsaros D., Gimotty P.A., Massobrio M., Regnani G. et al. Intratumoral T Cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(3):203–213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020177>.
- Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T. et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4015–4022. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3397>.
- Matulonis U.A., Shapira-Frommer R., Santin A.D., Lisyanskaya A.S., Pignata S., Vergote I. et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1080–1087. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz135>.
- Disis M.L., Taylor M.H., Kelly K., Beck J.T., Gordon M., Moore K.M. et al. Efficacy and Safety of Avelumab for Patients With Recurrent or Refractory Ovarian Cancer: Phase 1b Results From the JAVELIn Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):393–401. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6258>.
- Normann M.C., Tüzer M., Diep L.M., Oldenburg J., Gajdzik B., Solheim O., Rud E. Early experiences with PD-1 inhibitor treatment of platinum resistant epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(4):e56. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e56>.
- Omatsu K., Hamanishi J., Katsumata N., Nishio S., Sawada K., Takeuchi S. et al. 8070 Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant (advanced or recurrent) ovarian cancer: open-label, randomized trial in Japan (NINJA trial). *Ann Oncol*. 2020;31(4 Suppl):611. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.946>.
- Zamarin D., Burger R.A., Sill M.W., Powell D.J., Lankes H.A., Feldman M.D. et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(16):1814–1823. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02059>.
- Pujade-Lauraine E., Fujiwara K., Ledermann J.A., Oza A.M., Kristeleit R.S., Ray-Coquard I.L. et al. Avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin versus pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer: Primary and biomarker analysis of the phase III JAVELIn Ovarian 200 trial. In: *Abstracts Presented for the 50th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology*. March 16–19 Honolulu, HI; 2019. Available at: <https://www.sgo50.org/wp-content/uploads/2019/03/SGO-2019-Late-Breaking-Abstracts.pdf>.
- Piao L., Lim H.J., Lee M. Prognostic value of programmed cell death ligand-1 expression in ovarian cancer: an updated meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(3):346–356. <https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.346>.
- Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–1243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.
- Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.-P. et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
- Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J., Mehta S., Liaw K.-L. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol*. 2020;2020:1–17. <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
- Zsiros E., Lynam S., Attwood K.M., Wang C., Chilakapati S., Gomez E.C. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(1):78–85. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5945>.
- Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P., Thaler H.T., Cella D., Benda J. et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3113–3119. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.170>.
- Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S., Cohn D.E., Ramondetta L.M., Boardman C.H. et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4649–4655. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.8909>.
- Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M. et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>.
- Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Тюляндина А.С., Урманчеева А.Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Экокачественные опухоли. Malig Tumours*. 2020;10(3s2-1):221–241. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-13>.
- Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D. Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1069–1074. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9043>.
- Bookman M.A., Blessing J.A., Hanjani P., Herzog T.J., Andersen W.A. Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2000;77(3):446–449. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5807>.
- Rose P.G., Blessing J.A., Mayer A.R., Homesley H.D. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):405–410. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.405>.
- Schilder R.J., Blessing J.A., Morgan M., Mangan C.E., Rader J.S. Evaluation of Gemcitabine in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2000;76(2):204–207. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5671>.

27. Verschraegen C.F., Levy T., Kudelka A.P., Llerena E., Ende K., Freedman R.S. et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):625–631. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.625>.
28. Garcia A.A., Blessing J.A., Darcy K.M., Lenz H.J., Zhang W., Hannigan E., Moore D.H. Phase II clinical trial of capecitabine in the treatment of advanced, persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix with translational research: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2007;104(3):572–579. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.09.002>.
29. Chung H.C., Ros W., Delord J.-P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1470–1478. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>.
30. Liang Y., Yu M., Zhou C., Zhu X. Variation of PD-L1 expression in locally advanced cervical cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol.* 2020;15(1):67. <https://doi.org/10.1186/s13000-020-00977-1>.
31. Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Koullis T.A., Phan T., Kalantarian M. et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol.* 2017;30(4):577–586. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.221>.
32. Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol.* 2015;28(12):1594–1602. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.108>.
33. Howitt B.E., Sun H.H., Roemer M.G.M., Kelley A., Chapuy B., Aviki E. et al. Genetic Basis for PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):518–522. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6326>.
34. Reddy O.L., Shintaku P.I., Moatamed N.A. Programmed death-ligand 1 PD-L1 is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. *Diagn Pathol.* 2017;12(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0631-6>.
35. Feng Y., Ji W., Yue N., Huang Y., Ma X. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res.* 2018;10:105–113. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S152232>.
36. Grochot R., Brollo J., Riva Neto F., Tregnago A., Scholze C., Norris R. et al. Expression of PD-L1 in cervical carcinoma and its impact on survival associated with T-cell infiltration and FoxP3 expression. *Cancer Manag Res.* 2019;11:4597–4605. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S194597>.
37. Rotman J., Otter L.A.S., den, Bleeker M.C.G., Samuels S.S., Heeren A.M., Roemer M.G.M. et al. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. *Front Immunol.* 2020;11:596825. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596825>.
38. Tortlakovic E., Lim H.J., Adam J., Barnes P., Bigras G., Chan A.W.H. et al. "Interchangeability" of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol.* 2020;33(1):4–17. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0327-4>.
39. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., Miya J., Wing M.R., Chen H.-Z. et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017;1:1–15. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00073>.
40. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B., Rocereto T.F. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2003;88(5):277–281. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(02\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00068-9).
41. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S., Mannel R.S. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2008;111(1):22–26. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.06.013>.
42. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J., Reid G.C. Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2360–2364. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.171>.
43. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S., Waggoner S.E. A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2002;87(3):247–251. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6804>.
44. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L., Adler L.M., Sorosky J.I., Rose P.G. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):523–526. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.043>.
45. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S., Moore K.N., Spiertos N.M., Lachance J.A. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):118–121. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.11.027>.
46. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M., Greer B., McMeekin D.S., Rose P.G. et al. Phase II Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2259–2265. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6397>.
47. Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353–1365. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9).
48. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C., Oaknin A., Mier J., Cohn A.L. et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2981–2992. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627>.
49. Makker V., Colombo N., Herraes A.C., Santin A.D., Colomba E., Miller D. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. In: *SGO Annual Meeting On Women's Cancer 2021*. Mar 19 - Mar 22, 2022 Phoenix, Arizona. Available at: <https://www.sgo.org/events/annual-meeting/sessions-abstract-titles>.
50. Gu X., Dong M., Liu Z., Mi Y., Yang J., Zhang Z. et al. Elevated PD-L1 expression predicts poor survival outcomes in patients with cervical cancer. *Cancer Cell Int.* 2019;19(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0861-7>.
51. Lee C.-H., Shah A.Y., Hsieh J.J., Rao A., Pinto A., Bilen M.A. et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):5008–5008. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008.
52. McGrail DJ, Pilié P.G., Rashid N.U., Voorwerk L., Slagter M., Kok M. et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol.* 2021;32(5):661–672. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.006>.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia, 2019: morbidity and mortality*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: <http://www.demoscope.ru/weekly/2021/0889/biblio05.php>.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *The state of cancer care in Russia, 2019*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
3. Gardner A.B., Charo L.M., Mann A.K., Kapp D.S., Eskander R.N., Chan J.K. Ovarian, uterine, and cervical cancer patients with distant metastases at diagnosis: most common locations and outcomes. *Clin Exp Metastasis.* 2020;37(1):107–113. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-10007-0>.
4. Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.
5. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2391–2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>.
6. Zhang L., Conejo-Garcia J.R., Katsaros D., Gimotty P.A., Massobrio M., Regnani G. et al. Intratumoral T Cells, Recurrence, and Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(3):203–213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020177>.
7. Hamanishi J., Mandai M., Ikeda T., Minami M., Kawaguchi A., Murayama T. et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4015–4022. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3397>.
8. Matulonis U.A., Shapira-Frommer R., Santin A.D., Lisyanskaya A.S., Pignata S., Vergote I. et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEYNOTE-100 study. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1080–1087. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz135>.
9. Disis M.L., Taylor M.H., Kelly K., Beck J.T., Gordon M., Moore K.M. et al. Efficacy and Safety of Avelumab for Patients With Recurrent or Refractory Ovarian Cancer: Phase 1b Results From the JAVELIn Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(3):393–401. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6258>.

10. Normann M.C., Tüzer M., Diep L.M., Oldenburg J., Gajdzik B., Solheim O., Rud E. Early experiences with PD-1 inhibitor treatment of platinum resistant epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(4):e56. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e56>.
11. Omatsu K., Hamanishi J., Katsumata N., Nishio S., Sawada K., Takeuchi S. et al. 8070 Nivolumab versus gemcitabine or pegylated liposomal doxorubicin for patients with platinum-resistant (advanced or recurrent) ovarian cancer: open-label, randomized trial in Japan (NINJA trial). *Ann Oncol.* 2020;31(4 Suppl):611. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.946>.
12. Zamarin D., Burger R.A., Sill M.W., Powell D.J., Lankes H.A., Feldman M.D. et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab Versus Nivolumab and Ipilimumab for Recurrent or Persistent Ovarian Cancer: An NRG Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(16):1814–1823. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02059>.
13. Pujade-Lauraine E., Fujiwara K., Ledermann J.A., Oza A.M., Kristeleit R.S., Ray-Coquard I.L. et al. Avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin versus pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer: Primary and biomarker analysis of the phase III JAVELIn Ovarian 200 trial. In: *Abstracts Presented for the 50th Annual Meeting of the Society of Gynecologic Oncology.* March 16–19 Honolulu, HI; 2019. Available at: <https://www.sgo50.org/wp-content/uploads/2019/03/SGO-2019-Late-Breaking-Abstracts.pdf>.
14. Piao J., Lim H.J., Lee M. Prognostic value of programmed cell death ligand-1 expression in ovarian cancer: an updated meta-analysis. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(3):346–356. <https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.346>.
15. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T. et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1232–1243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.
16. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., Di Giacomo A.M., De Jesus-Acosta A., Delord J.-P. et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
17. Lorenzi M., Amonkar M., Zhang J., Mehta S., Liaw K.-L. Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review. *J Oncol.* 2020;2020:1–17. <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
18. Zsiros E., Lynam S., Attwood K.M., Wang C., Chilakapati S., Gomez E.C. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Bevacizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(1):78–85. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5945>.
19. Moore D.H., Blessing J.A., McQuellon R.P., Thaler H.T., Cella D., Benda J. et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3113–3119. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.170>.
20. Monk B.J., Sill M.W., McMeekin D.S., Cohn D.E., Ramondetta L.M., Boardman C.H. et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4649–4655. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.8909>.
21. Tewari K.S., Sill M.W., Long H.J., Penson R.T., Huang H., Ramondetta L.M. et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734–743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>.
22. Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Tyulyandina A.S., Urmancheeva A.F. Practical guidelines for drug therapy of cervical cancer. *Zlokačestvennyye opuholi = Malig Tumours.* 2020;10(3s2-1):221–241. (In Russ) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-13>.
23. Monk B.J., Sill M.W., Burger R.A., Gray H.J., Buekers T.E., Roman L.D. Phase II Trial of Bevacizumab in the Treatment of Persistent or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1069–1074. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9043>.
24. Bookman M.A., Blessing J.A., Hanjani P., Herzog T.J., Andersen W.A. Topotecan in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2000;77(3):446–449. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5807>.
25. Rose P.G., Blessing J.A., Mayer A.R., Homesley H.D. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):405–410. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.2.405>.
26. Schilder R.J., Blessing J.A., Morgan M., Mangan C.E., Rader J.S. Evaluation of Gemcitabine in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2000;76(2):204–207. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5671>.
27. Verschraegen C.F., Levy T., Kudelka A.P., Llerena E., Ende K., Freedman R.S. et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):625–631. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.625>.
28. Garcia A.A., Blessing J.A., Darcy K.M., Lenz H.J., Zhang W., Hannigan E., Moore D.H. Phase II clinical trial of capecitabine in the treatment of advanced, persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix with translational research: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2007;104(3):572–579. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.09.002>.
29. Chung H.C., Ros W., Delord J.-P., Perets R., Italiano A., Shapira-Frommer R. et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1470–1478. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>.
30. Liang Y., Yu M., Zhou C., Zhu X. Variation of PD-L1 expression in locally advanced cervical cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol.* 2020;15(1):67. <https://doi.org/10.1186/s13000-020-00977-1>.
31. Enwere E.K., Kornaga E.N., Dean M., Koulis T.A., Phan T., Kalantarian M. et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. *Mod Pathol.* 2017;30(4):577–586. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.221>.
32. Mezache L., Paniccia B., Nyinawabera A., Nuovo G.J. Enhanced expression of PD L1 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers. *Mod Pathol.* 2015;28(12):1594–1602. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.108>.
33. Howitt B.E., Sun H.H., Roemer M.G.M., Kelley A., Chapuy B., Aviki E. et al. Genetic Basis for PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):518–522. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6326>.
34. Reddy O.L., Shintaku P.I., Moatamed N.A. Programmed death-ligand 1 (PD-L1) is expressed in a significant number of the uterine cervical carcinomas. *Diagn Pathol.* 2017;12(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0631-6>.
35. Feng Y., Ji W., Yue N., Huang Y., Ma X. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res.* 2018;10:105–113. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S152232>.
36. Grochot R., Brollo J., Riva Neto F., Tregnago A., Scholze C., Norris R. et al. Expression of PD-L1 in cervical carcinoma and its impact on survival associated with T-cell infiltration and FoxP3 expression. *Cancer Manag Res.* 2019;11:4597–4605. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S194597>.
37. Rotman J., Otter L.A.S. den, Bleeker M.C.G., Samuels S.S., Heeren A.M., Roemer M.G.M. et al. PD-L1 and PD-L2 Expression in Cervical Cancer: Regulation and Biomarker Potential. *Front Immunol.* 2020;11:596825. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596825>.
38. Tortlakovic E., Lim H.J., Adam J., Barnes P., Bigras G., Chan A.W.H. et al. "Interchangeability" of PD-L1 immunohistochemistry assays: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Mod Pathol.* 2020;33(1):4–17. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0327-4>.
39. Bonneville R., Krook M.A., Kautto E.A., Miya J., Wing M.R., Chen H.-Z. et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017;1:1–15. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00073>.
40. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B., Rocereto T.F. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2003;88(3):277–281. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(02\)00068-9](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00068-9).
41. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S., Mannel R.S. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2008;111(1):22–26. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.06.013>.
42. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J., Reid G.C. Phase II Trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in Previously Treated Metastatic Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2360–2364. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.171>.
43. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S., Waggoner J.E. A Phase II Trial of Topotecan in Patients with Advanced, Persistent, or Recurrent Endometrial Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2002;87(3):247–251. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6804>.
44. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L., Adler L.M., Sorosky J.I., Rose P.G. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):523–526. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.043>.
45. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S., Moore K.N., Spiertos N.M., Lachance J.A. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):118–121. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.11.027>.
46. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M., Greer B., McMeekin D.S., Rose P.G. et al. Phase III Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2259–2265. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6397>.

47. Marabelle A., Fakih M., Lopez J., Shah M., Shapira-Frommer R., Nakagawa K. et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353–1365. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9).
48. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C., Oaknin A., Mier J., Cohn A.L. et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2981–2992. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627>.
49. Makker V., Colombo N., Herraes A.C., Santin A.D., Colomba E., Miller D. A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study to compare the efficacy and safety of lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: Study 309/KEYNOTE-775. In: *SGO Annual Meeting On Women's Cancer* 2021. Mar 19 - Mar 22, 2022 Phoenix, Arizona. Available at: <https://www.sgo.org/events/annual-meeting/sessions-abstract-titles>.
50. Gu X., Dong M., Liu Z., Mi Y., Yang J., Zhang Z. et al. Elevated PD-L1 expression predicts poor survival outcomes in patients with cervical cancer. *Cancer Cell Int.* 2019;19(1):146. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0861-7>.
51. Lee C.-H., Shah A.Y., Hsieh J.J., Rao A., Pinto A., Bilen M.A. et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) for disease progression after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC). *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl):5008–5008. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5008.
52. McGrail DJ, Pilié PG., Rashid N.U., Voorwerk L., Slagter M., Kok M. et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol.* 2021;32(5):661–672. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.006>.

Информация об авторах:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Анохин Александр Юрьевич, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; аспирант кафедры онкологии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; anokhinaleks@mail.ru

Information about the authors:

Alexey A. Rummyantsev, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

Aleksandr Yu. Anokhin, Postgraduate Student of Oncology Department, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University; 11, Blgd. 2, Rossolimo St., Moscow, 119435, Russia; anokhinaleks@mail.ru

Осталось ли место сунитинибу в современных рекомендациях по системному лечению распространенного почечно-клеточного рака?

М.И. Волкова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7754-6624, mivolkova6@gmail.com

С.А. Калинин², ORCID: 0000-0002-0694-7911, hrpc@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

Рак почки – распространенная злокачественная опухоль. Частота встречаемости почечно-клеточного рака (ПКР) в структуре онкологических заболеваний неуклонно растет. Несмотря на миграцию стадии в сторону увеличения частоты первичного выявления локализованных форм заболевания, рак почки относится к агрессивным и непредсказуемым злокачественным новообразованиям. У трети пациентов уже на момент установки диагноза имеются отдаленные метастазы. Хирургическое вмешательство является единственным радикальным методом лечения рака почки. Однако, несмотря на успехи хирургии в лечении ПКР, по разным данным более, чем у 30% радикально оперированных пациентов в процессе наблюдения выявляется диссеминация опухолевого процесса. Лучевая терапия и химиотерапия в лечении метастатического ПКР (мПКР) неэффективны. Результаты применения неспецифической иммунотерапии при лечении метастатического рака почки были также неудовлетворительными. Прогресс в изучении молекулярной биологии привел к открытию новой группы противоопухолевых препаратов, относящихся к ингибиторам ангиогенеза. Использование таргетной терапии позволило в несколько раз повысить эффективность лекарственной терапии в лечении мПКР по сравнению с использованием цитокиновой иммунотерапии. Одним из первых таких препаратов, зарегистрированных в 2007 г. для лечения мПКР, стал сунитиниб, который в ряде клинических исследований продемонстрировал наибольшую эффективность и приемлемую токсичность. Наряду с новыми режимами лекарственного лечения мультикиназный ингибитор сунитиниб остается препаратом предпочтения для 1-й линии терапии неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного светлоклеточного и несветлоклеточного ПКР у больных группы благоприятного прогноза. В обзоре литературы представлен критический анализ данных, касающихся исследований сунитиниба при раке почки и изменений позиции монотерапии этим препаратом при распространенных формах заболевания.

Ключевые слова: сунитиниб, распространенный почечно-клеточный рак, группа хорошего прогноза, первая линия терапии

Для цитирования: Волкова М.И., Калинин С.А. Осталось ли место сунитинибу в современных рекомендациях по системному лечению распространенного почечно-клеточного рака? *Медицинский совет.* 2021;(9):89–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Does sunitinib still have a place in the current recommendations for the systemic treatment of advanced renal cell carcinoma?

Maria I. Volkova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7754-6624, mivolkova6@gmail.com

Sergey A. Kalinin², ORCID: 0000-0002-0694-7911, hrpc@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

Renal cancer is a common malignancy. The frequency of renal cell carcinoma (RCC) in the structure of oncological diseases is steadily increasing. Despite the migration of the stage towards an increase in the frequency of primary detection of localized forms of the disease, renal cancer belongs to the aggressive and unpredictable malignant neoplasms. One third of patients already have distant metastases at the time of diagnosis. Surgery is the only radical method of treatment of renal cancer. However, despite the successes of surgery in the treatment of RCC, according to various data, more than 30% of radically operated patients show dissemination of the tumor process during follow-up. Radiation therapy and chemotherapy are ineffective in treating metastatic RCC (mRCC). The results of nonspecific immunotherapy in the treatment of metastatic renal cancer were also unsatisfactory. Progress in the study of molecular biology has led to the discovery of a new group of anti-tumor drugs related to angio-

genesis inhibitors. The use of targeted therapies has increased the efficacy of drug therapy in the treatment of mRCC several times over the use of cytokine immunotherapy. One of the first such drugs registered in 2007 for the treatment of mRCC was sunitinib, which in a number of clinical trials has demonstrated the greatest efficacy and acceptable toxicity. Along with new drug regimens, the multikinase inhibitor sunitinib remains the drug of choice for first-line therapy of inoperable locally advanced and disseminated clear cell and non-small cell RCC in patients with favorable prognosis. The literature review presents a critical analysis of the data related to sunitinib research in kidney cancer and changes in the position of monotherapy with this drug in advanced forms of the disease.

Keyword: sunitinib, advanced renal cell cancer, good prognosis group, first-line therapy

For citation: Volkova M.I., Kalinin S.A. Does sunitinib still have a place in the current recommendations for the systemic treatment of advanced renal cell carcinoma? *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак почки – распространенная злокачественная опухоль. Несмотря на миграцию стадии в сторону увеличения частоты первичного выявления локализованных форм заболевания, у трети пациентов уже на момент установки диагноза имеются отдаленные метастазы. У 30% радикально оперированных пациентов в процессе наблюдения выявляется диссеминация опухолевого процесса. Таким образом, около половины больных почечно-клеточным раком (ПКР) нуждаются или в процессе развития болезни будут нуждаться в проведении системной противоопухолевой терапии [1].

Выбор терапии 1-й линии при неоперабельном местно-распространенном и диссеминированном ПКР определяется группой прогноза International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Согласно шкале IMDC пациенты распределяются в группы благоприятного (0 факторов риска), промежуточного (1–2 фактора риска) или неблагоприятного (3 и более факторов риска) прогноза в зависимости от наличия и количества таких факторов риска, как низкий соматический статус, менее 12 мес. от нефрэктомии до старта лечения метастатической формы ПКР (мПКР), анемия, гиперкальциемия, нейтрофилез и тромбоцитоз [2].

До недавнего времени стандартом 1-й линии терапии у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза IMDC являлся сунитиниб. Сунитиниб – малая молекула, которая ингибирует несколько рецепторных тирозинкиназ, включая рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 1 и 2-го типов, рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- α и PDGFR- β), рецептор фактора стволовых клеток c-KIT, а также киназы FLT3 и RET1. Ингибирование этих молекул блокирует передачу проангиогенного сигнала, что обуславливает значительный потенциал противоопухолевого действия сунитиниба при опухолях, характеризующихся гиперваскулярностью, в том числе ПКР. Кроме того, было показано, что сунитиниб оказывает ингибирующее действие на рост опухоли, способствуя апоптозу и стимуляции противоопухолевого иммунного ответа [3].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СУНИТИНИБА

Сунитиниб изучался в рамках клинических исследований (КИ) I фазы с использованием различных схем, включая 3-недельный цикл, состоящий из лечения в течение 2 нед. с последующим 1-недельным перерывом (режим 2/1), 4-недельный цикл, включающий лечение в течение 2 нед., за которыми следует 2-недельный перерыв (режим 2/2), или 6-недельный цикл лечения в течение 4 нед., за которым следует 2-недельный перерыв (режим 4/2). В рамках этих режимов изучались как ежедневное применение препарата, так и его прием через день. Перерывы были запланированы из-за длительного периода полувыведения препарата, а также в связи с получением данных о его накоплении в организме при непрерывном ежедневном приеме [4]. Итогом исследований I фазы стала рекомендация о необходимости применении сунитиниба в дозе 50 мг/сут, достаточной для получения целевых концентраций препарата в плазме, необходимых для ингибирования PDGFR и VEGFR, в режиме 4/2 недели.

На следующем этапе были проведены два КИ II фазы, изучавших эффективность и безопасность сунитиниба у больных светлоклеточным мПКР, резистентным к цитокинам. При этом была продемонстрирована чрезвычайно высокая частота объективных ответов (ЧОО), достигшая 40%, а также длительная медиана беспрогрессивной (БПВ) и общей выживаемости (ОВ), составившая 8,7 и 16,4 мес. соответственно [5, 6]. Полученные результаты послужили основанием для инициации КИ III фазы.

В рандомизированном КИ (РКИ) III фазы 750 больных светлоклеточным мПКР, ранее не получавших системного противоопухолевого лечения, были рандомизированы в группы терапии сунитинибом (перорально 50 мг/сут, 4/2 недели) или интерфероном- α (ИФН- α); подкожно, 9 МЕ трижды в неделю. Основной конечной точкой исследования была БПВ, одной из вторичных целей – ОВ. В РКИ разрешался перевод на терапию сунитинибом в случае прогрессирования заболевания на фоне лечения ИФН- α . Сунитиниб значительно увеличивал БПВ по сравнению с ИФН- α (11 мес. vs 5 мес. соответственно), но не приводил к достоверному увеличению ОВ во всей популяции

РКИ (26,4 мес. vs 21,8 мес. соответственно). Однако по данным цензурированного анализа, из которого были исключены пациенты группы контроля, переведенные на таргетную терапию, сунитиниб обеспечивал значимое преимущество ОВ по сравнению с ИФН- α . ЧОО в группе сунитиниба достигла 31%. У пациентов, получавших сунитиниб, была отмечена более высокая частота диареи, рвоты, артериальной гипертензии, ладонно-подошвенного синдрома и нейтропении, чем у больных контрольной группы. Однако качество жизни на фоне терапии сунитинибом было выше, чем при назначении ИФН- α [7–9].

БЕЗОПАСНОСТЬ СУНИТИНИБА И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДОЗОВОГО РЕЖИМА

Как показало регистрационное исследование, сунитиниб обладает приемлемым профилем безопасности и вызывает предсказуемый спектр управляемых нежелательных явлений (НЯ) [7–9]. В дальнейшем было продемонстрировано, что артериальная гипертензия, вызванная сунитинибом, может коррелировать со значительно более высокой вероятностью ответа, лучшей БРВ и ОВ [10]. Аналогично развитие гипотиреоза у пациентов, получавших сунитиниб, является предиктором лучшего ответа на лечение [11].

Тем не менее у ряда пациентов развитие непереносимых НЯ не позволяет поддерживать дозовый режим 50 мг 4/2 недели, что приводит к снижению эффективности терапии [12, 13]. В РКИ II фазы EFFECT стандартный режим монотерапии сунитинибом показал преимущество времени до прогрессирования и ухудшения состояния здоровья по сравнению с непрерывной терапией сунитинибом 37,5 мг/сут [14]. В РКИ II фазы RESTORE сравнивались эффективность и безопасность схем терапии сунитинибом 2/1 и 4/2 у 74 пациентов со светлоклеточным мПКР. Схема 2/1 оказалась ассоциирована со значимым увеличением 6-месячной выживаемости без отказа от лечения (с 44 до 63%), медианы времени до неудачи лечения (с 6,0 до 7,6 мес.), снижением частоты нейтропений (с 61 до 37%) и усталости (с 83 до 58%), а также с уменьшением времени до первого снижения дозы [15]. Лучшая переносимость режима 2/1 также продемонстрирована в ряде ретроспективных исследований [16–19]. На основании этих данных в России дозовый режим 2/1 разрешен к использованию у пациентов с плохой индивидуальной переносимостью режима 4/2.

СУНИТИНИБ У НЕОТОбРАННЫХ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПКР

В рамках глобальной программы расширенного доступа (EAP) сунитиниб получали 4564 больных мПКР, включая пациентов, не подходящих для включения в КИ (с метастазами в головном мозге, низким функциональным статусом, несветлоклеточным ПКР – нПКР). Результаты анализа EAP подтвердили безопасность и эффективность сунитиниба при мПКР: медиана БПВ составила 10,9 мес., а ОВ – 18,4 мес. [20–22].

Недавний метаанализ 22 исследований, включивший 15 ретроспективных серий наблюдений из реальной клинической практики (РКП) и 7 РКИ, был направлен на изучение БПВ (18 исследований, $n = 4815$), ОВ (19 исследований, $n = 5321$) и ЧОО (15 исследований, $n = 4183$) у больных распространенным ПКР, получавших сунитиниб в 1-й линии терапии. Метаанализ показал, что медиана БПВ в РКП (7,5–11,0 мес. и 14,0–34,6% соответственно) и РКИ (5,6–15,1 мес. и 18,8–46,9% соответственно) были сопоставимы, в то время как разброс медианы ОВ был более существенным (6,8–33,2 мес. в РКП и 21,8–31,5 мес. в РКИ соответственно). Авторы заключили, что эффективность сунитиниба, продемонстрированная в РКИ, подтверждается рутинной практикой [23].

СУНИТИНИБ В ГРУППАХ КОНТРОЛЯ РАДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

На основании данных КИ сунитиниб в течение долгих лет оставался стандартом 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР. Неудивительно, что именно этот препарат был выбран в качестве терапии в группах сравнения большинства рандомизированных исследований, направленных на изучение новых препаратов при диссеминированном раке почки.

РКИ COMPARZ, включившее 1110 пациентов, спланированное в дизайне non-inferiority («не хуже»), сравнивало пазопаниб (800 мг/сут) и сунитиниб (50 мг/сут, 4/2 недели) в 1-й линии терапии светлоклеточного мПКР. Пазопаниб не уступал сунитинибу в отношении БПВ (отношение шансов – ОШ 1,05; 95% доверительные интервалы – ДИ 0,90–1,22), а также ОВ (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,76–1,08). Качество жизни на фоне терапии пазопанибом оказалось лучше, чем при использовании сунитиниба. Эффективность сунитиниба, зарегистрированная в РКИ COMPARZ, соответствовала данным, полученным ранее [24].

В исследовании PISCES, сравнивавшем пазопаниб и сунитиниб в 1-й линии терапии диссеминированного светлоклеточного ПКР, основной конечной точкой исследования были предпочтения пациентов. Согласно протоколу, больных рандомизировали на прием пазопаниба в течение 10 нед. с последующим назначением сунитиниба на 10 нед. после 2-недельного перерыва или в обратной последовательности. Первичная конечная точка оценивалась с помощью анкеты в конце двух периодов лечения. Значительно больше пациентов предпочли пазопаниб (70%) сунитинибу (22%), тогда как 8% не выразили предпочтения ($p < 0,001$). Меньшая утомляемость и лучшее общее качество жизни были основными причинами для предпочтения пазопаниба. В исследовании PISCES не было получено новых сигналов по безопасности. Пазопаниб оказался лучше сунитиниба в отношении качества жизни [25].

Как COMPARZ, так и PISCES не являлись методологически безупречными исследованиями, однако они позволили пазопанибу стать стандартом 1-й линии терапии распространенного ПКР наряду с сунитинибом.

Дальнейшие разработки новых режимов лекарственной терапии у ранее нелеченных больных диссеминированным светлоклеточным раком почки были большей частью сфокусированы на изучении возможностей лечения больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC.

Еще один тирозинкиназный ингибитор, кабозантиниб, сравнивался с сунитинибом в РКИ II фазы CABOSUN у больных групп промежуточного и плохого прогноза IMDC ($n = 157$). Первичной целью исследования являлась БПВ, к основным вторичным целям относились ЧОО и ОВ. По сравнению с сунитинибом кабозантиниб достоверно увеличивал БПВ (с 5,3 до 8,6 мес. соответственно; ОШ 0,48; 95% ДИ 0,31–0,74) и ЧОО (с 9 до 20% соответственно), однако не обеспечивал значимого преимущества ОВ (21,2 и 26,6 мес. соответственно; ОШ 0,80; 95% ДИ 0,53–1,21) [26].

Иммуноонкологические комбинации, основанные на ингибиторах белка программируемой клеточной смерти лимфоцитов и его лиганда 1-го типа (PD-(L)1), активно изучались в 1-й линии терапии в рамках пяти основных РКИ III фазы, использовавших сунитиниб в качестве препарата сравнения. Все исследования оказались положительными, однако в субанализах данных протоколов прослеживается интересная закономерность: иммунотерапия обеспечивает значимое преимущество выживаемости по сравнению с сунитинибом в основном в группах промежуточного и плохого прогноза, тогда как у больных без факторов риска монотерапия сунитинибом как минимум не уступает иммуноонкологическим комбинациям.

Так, в когорте больных с хорошим прогнозом IMDC исследования III фазы CheckMate 214 терапия ниволумабом с ипилимумабом уступала сунитинибу в отношении ЧОО (29,6% vs 51,6%) и БПВ (12,4 мес. vs 28,9 мес.; ОШ 1,84; 95% ДИ 1,29–2,62) и была равноэффективна в отношении ОВ (медианы не достигнуты в обеих группах; ОШ 0,93; 95% ДИ 0,62–1,40) [27].

В РКИ III фазы KEYNOTE-426 пембролизумаб с акситинибом не увеличивали БПВ и ОВ по сравнению с сунитинибом в 1-й линии терапии распространенного светлоклеточного ПКР у больных группы хорошего прогноза IMDC: медиана БПВ составила 20,8 и 18,0 мес. (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,57–1,09), 24-месячная ОВ – 85 и 88% (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,60–1,89) в группах исследования соответственно [28].

Во втором промежуточном анализе РКИ III фазы JAVELIn Renal 101 авелумаб с акситинибом не приводили к значимому увеличению ОВ в группе благоприятного прогноза IMDC по сравнению с сунитинибом (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,34–1,96) [29].

В когорте больных с хорошим прогнозом РКИ III фазы CheckMate 9ER ниволумабу с кабозантинибом не удалось обеспечить значимого преимущества БПВ, являвшейся первичной целью исследования, по сравнению с сунитинибом (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,38–1,01) [30].

Пембролизумаб с ленватинибом сравнивался с ленватинибом и эверолимусом, а также сунитинибом в 1-й линии терапии ПКР в РКИ III фазы CLEAR. В данном протоколе когорты больных без факторов риска имела значимое преимущество БПВ, являвшейся первичной целью

исследования, в группе иммуно-таргетной терапии по сравнению с сунитинибом [31].

Таким образом, целый ряд исследований привел к коренному пересмотру существующих рекомендаций в отношении 1-й линии терапии у больных групп промежуточного и плохого прогноза, заменив таргетные препараты 1-го поколения на комбинации, основанные на ингибиторах PD-(L)1. Тем не менее специфический профиль токсичности иммуноонкологических препаратов, включающий возможность развития иммуноопосредованных НЯ, не позволяет назначать ингибиторы контрольных точек больным с предсуществующими аутоиммунными заболеваниями. В подобных ситуациях в качестве альтернативы могут быть использованы тирозинкиназные ингибиторы. У ранее нелеченных пациентов группы хорошего прогноза IMDC монотерапия сунитинибом по-прежнему остается режимом предпочтения [32].

СУНИТИНИБ ПРИ НЕСВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ

Несмотря на растущую доказательную базу эффективности новых режимов при нПКР [33, 34] монотерапия сунитинибом остается режимом предпочтения для лечения данной категории больных [32].

В двух РКИ II фазы сунитиниб сравнивался с эверолимусом в качестве терапии 1-й линии при нПКР. В исследовании ESPN сунитиниб обеспечивал более высокую БПВ (6,1 мес. vs 4,1 мес.) и ОВ (16,2 мес. vs 14,9 мес.), чем эверолимус [35]. В РКИ ASPEN сунитиниб значимо увеличивал БПВ по сравнению с эверолимусом (8,3 мес. vs 5,6 мес.; ОШ 1,41; $p = 0,16$), в то время как медиана ОВ не различалась между двумя группами [36]. Помимо этого, умеренная эффективность сунитиниба при нПКР была продемонстрирована в соответствующей когорте больных, вошедших в EAP [37].

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ СУНИТИНИБОМ У БОЛЬНЫХ ПКР ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Сунитиниб изучался в качестве препарата для адьювантной терапии у радикально оперированных больных ПКР группы высокого риска рецидива в двух РКИ, продемонстрировавших противоречивые результаты. Так, исследование ASSURE не подтвердило увеличение безрецидивной (БРВ) и ОВ при использовании адьювантной терапии сунитинибом или сорафенибом по сравнению с плацебо [38]. Напротив, в РКИ S-TRAC адьювантная терапия сунитинибом в стандартном дозовом режиме в течение года обеспечила значимое увеличение БПВ (с 5,6 до 6,8; ОШ 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98; $p = 0,03$), но не ОВ по сравнению с плацебо [39]. Несмотря на то что сунитиниб зарегистрирован по показанию «адьювантная терапия при раке почки» в России, коренные различия полученных результатов, отсутствие преимуществ ОВ в обоих исследованиях наряду с высокой

частотой НЯ, ассоциированных с терапией сунитинибом, ставят под сомнение целесообразность и безопасность рутинного использования адьювантной антиангиогенной терапии [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной мировой литературы показал, что на сегодняшний день применение сунитиниба в ряде случаев остается актуальным для лечения мПКР. Результаты анализа недавних рандомизированных исследований (CABOSUN, CheckMate 214, KEYNOTE-426, JAVELIn Renal 101, CheckMate 9ER, CLEAR) демонстрируют, что наряду с новыми режимами лекарственного лече-

ния мультикиназный ингибитор сунитиниб остается препаратом предпочтения для 1-й линии терапии неоперабельного местно-распространенного и диссеминированного светлоклеточного и нПКР у больных группы благоприятного прогноза. Кроме того, возможность развития иммуноопосредованных НЯ не позволяет назначать иммуноонкологические препараты больным с ранее выявленными аутоиммунными заболеваниями. В подобных ситуациях в качестве альтернативы могут быть использованы тирозинкиназные ингибиторы и в частности сунитиниб.



Поступила / Received 05.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2021

Принята в печать / Accepted 10.06.2021

Список литературы / References

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Ольшанская А.С. Изменение позиций иммунотерапии при распространенном раке почки: ниволумаб в комбинации с ипилимумабом в 1 линии лечения. *Онкоурология*. 2019;15(1):125–130. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-1-125-130>.
Matveev V.B., Volkova M.I., Olshanskaya A.S. Changing paradigm of immunoncology in advanced kidney cancer: nivolumab and ipilimumab combination in the first line therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2019;15(1):125–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-1-125-130>.
2. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794–5799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.
3. Chow L.Q., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):884–896. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.3602>.
4. Houk B.E., Bello C.L., Poland B., Rosen L.S., Demetri G.D., Motzer R.J. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(2):357–371. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1170-y>.
5. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):16–24. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.2574>.
6. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M., Curti B.D., George D.J., Hudes G.R. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295(21):2516–2524. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2516>.
7. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med*. 2007;356:115–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.
8. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Oudard S. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584–3590. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293>.
9. Motzer R.J., Escudier B., Bukowski R.M., Rini B.I., Hutson T.E., Barrios C.H. et al. Prognostic factors for survival in 1059 patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108:2470–2477. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.236>.
10. Ravaud A., Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Ann Oncol*. 2009;20(5):966–967; author reply 967. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp201>.
11. Buda-Nowak A., Kucharz J., Dumnicka P., Kuzniewski M., Herman R.M., Zygulska A.L., Kusniercz-Cabala B. Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients. *Med Oncol*. 2017;34(4):68. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0928-z>.
12. Heng D., Xie W., Regan M., Warren M., Golshayan R., Sahi C. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicentre study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794–5799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.
13. Porta C., Levy A., Hawkins R., Castellano D., Bellmunt J., Nathan P. et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. *Cancer Med*. 2014;3(6):1517–1526. <https://doi.org/10.1002/cam4.302>.
14. Motzer R., Hutson T., Olsen M., Hudes G., Burke J., Edenfield W. et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(12):1371–1377. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4133>.
15. Lee J., Kim M., Park I., Ahn J.-H., Lee D., Ryou H. et al. Randomized phase II trial of sunitinib four weeks on and two weeks off versus two weeks on and one week off in metastatic clear-cell type renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2300–2305. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv357>.
16. Atkinson B., Kalra S., Wang X., Bathala T., Cjun P., Tannir N., Jonasch E. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol*. 2014;191(3):611–618. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.090>.
17. Bjarnason G., Khalil B., Hudson J., Williams R., Milot L., Atri M. et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol*. 2014;32(4):480–487. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.10.004>.
18. Lee J., Kim M., Park I., Ahn J.-H., Lee D., Ryou H. et al. Randomized phase II trial of sunitinib four weeks on and two weeks off versus two weeks on and one week off in metastatic clear-cell type renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2300–2305. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv357>.
19. Bracarda S., Negrier S., Casper J., Porta C., Schmidinger M., Larkin J. et al. How clinical practice is changing the rules: the sunitinib 2/1 schedule in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(3):227–233. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1276830>.
20. Gore M., Szczylik C., Porta C., Bracarda S., Bjarnason G., Oudard S. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(8):757–763. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70162-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70162-7).
21. Gore M., Szczylik C., Porta C., Bracarda S., Bjarnason G., Oudard S. et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2015;113(1):12–19. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.196>.
22. Sternberg C.N., Calabrò F., Bracarda S., Carteni G., Lo Re G., Ruggeri E. et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients from Italy with metastatic renal cell carcinoma: final results from an expanded-access trial. *Oncology*. 2015;88(5):273–280. <https://doi.org/10.1159/000369256>.
23. Moran M., Nickens D., Adcock K., Bennets M., Desscan A., Charnley N., Fife K. Sunitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World and Clinical Trials Data. *Targ Oncol*. 2019;14(4):405–416. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00653-5>.
24. Motzer R., Hutson T., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>.

25. Escudier B., Porta C., Bono P., Powles T., Eisen T., Sternberg C. et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(14):1412–1418. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.8267>.
26. Choueiri T., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M., Hahn O. et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018;103:287. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.022>.
27. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M., McDermott D., Plimack E.R., Barthélémy P. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001079. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001079>.
28. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D. et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
29. Choueiri T., Motzer R., Rini B., Haanen J., Campbell M., 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. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.010>.
30. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M., Escudier B., Bourlon M.T., Zurawski B. et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;384(9):829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.
31. Motzer R., Alekseev B., Rha S.-Y., Porta C., Eto M., Powles T. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>.
32. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernandes-Pello S. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799–810. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011>.
33. Campbell M., Bilen M., Shah A., Lemke E., Jonasch E., Venkatesan A. et al. Cabozantinib for the treatment of patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: A retrospective analysis. *Eur J Cancer.* 2018;104:188–194. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.014>.
34. McKay R., Bossé D., Xie W., Wankowicz S., Flaifel A., Brandao R. et al. The Clinical Activity of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(7):758–765. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CCR-17-0475>.
35. Tannir N., Jonasch E., Albiges L., Altimakas E., Ng C., Matin S. et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicentre phase 2 trial. *Eur Urol.* 2016;69(5):866–874. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.049>.
36. Armstrong A., Halabi S., Eisen T., Broderick S., Stadler W., Jones R. et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):378–388. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00515-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00515-X).
37. Ravaud A., Oudard S., De Fromont M., Chevreau C., Gravis G., Zanetta S. et al. First-line treatment with sunitinib for type 1 and type 2 locally advanced or metastatic papillary renal cell carcinoma: a phase II study (SUPAP) by the French Genitourinary Group (GETUG). *Ann Oncol.* 2015;26(6):1123–1128. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv149>.
38. Haas N., Manola J., Uzzo R., Flaherty K., Wood C., Kane C. et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIn E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10032):2008–2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00559-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00559-6).
39. Ravaud A., Motzer R., Pandha H., George D., Pantuck A., Patel A. et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246–2254. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406>.

Информация об авторах:

Волкова Мария Игоревна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник урологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mivolkova6@gmail.com
Калинин Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; hrpc@mail.ru

Information about the authors:

Maria I. Volkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher of the Department of Urology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mivolkova6@gmail.com
Sergey A. Kalinin, Cand. Sci. (Med.), Associate 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; hrpc@mail.ru

Ниволумаб как представитель ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в поздних линиях лечения при диссеминированном раке желудка

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

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

Резюме

Рак желудка (РЖ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей как в мире, так и в России. Основным методом лечения является лекарственная терапия с последовательным применением нескольких линий. Число химиопрепаратов, эффективных при данном виде злокачественных опухолей, ограничено, спектр таргетных препаратов также узок и включает трастузумаб в 1-й линии лечения HER2-позитивного РЖ и рамуцирумаб – во 2-й линии. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа произвели революцию в лечении многих злокачественных опухолей. При диссеминированном РЖ доказана эффективность ингибитора рецепторов PD-1, расположенных на Т-лимфоцитах, – ниволумаба – в 3-й линии лечения. Согласно результатам рандомизированного исследования ATTRACTION-2, ниволумаб по сравнению с оптимальной симптоматической терапией значительно увеличил медиану общей выживаемости (с 4,14 до 5,26 мес., $p < 0,0001$), выживаемости без прогрессирования (с 1,45 до 1,61 мес., $p < 0,0001$); объективный ответ с медианой длительности 9,5 мес. был достигнут у 11,2% пациентов, стабилизация болезни – у 29,1%. Медиана времени до ответа на терапию ниволумабом составила 1,61 мес. Токсичность лечения была довольно низкой и привела к прекращению лечения только у 1% ($n = 4$) больных, ранее получивших массивную химиотерапию. В исследовании ATTRACTION-2 принимали участие только пациенты из стран Азии. Однако его результаты были подтверждены в исследовании CheckMate-032 на неазиатской популяции больных: частота объективного ответа составила 12%, медиана длительности ответа – 7,1 мес., медиана выживаемости без прогрессирования – 1,4 мес., медиана общей выживаемости – 6,1 мес. Ниволумаб был эффективен при MSI-H и MSS, при PD-L1-позитивных и PD-L1-негативных опухолях. Ниволумаб является общепризнанным и хорошо переносимым стандартом терапии поздних линий при диссеминированном РЖ. Спектр показаний для его назначения в ближайшее время будет расширяться.

Ключевые слова: рак желудка, ниволумаб, третья линия, поздние линии, химиотерапия, иммунотерапия

Для цитирования: Бесова Н.С. Ниволумаб как представитель ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в поздних линиях лечения при диссеминированном раке желудка. *Медицинский совет.* 2021;(9):96–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-96-107>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Nivolumab as a representative of immune checkpoint inhibitors in late-line treatment for disseminated gastric cancer

Natalia S. Besova, <http://orcid.org/0000-0002-1693-0523>, besovans@mail.ru

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

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumours both in Russia and in the world. The drug therapy with consistent use of several therapy lines is the main method for treatment. The number of chemotherapy drugs, which are effective for the treatment of this type of malignant tumours, is limited; the range of targeted drugs is also narrow and includes trastuzumab in the first-line regimen for the treatment of HER2-positive gastric cancer and ramucirumab in the second-line regimen. Immune checkpoint inhibitors made a revolution in the treatment of many cancers. The efficacy of nivolumab, T cell inhibitory receptor of PD-L1, has been proven in the third-line regimen in disseminated gastric cancer. The ATTRACTION-2 randomized study showed that nivolumab significantly increased the median overall survival (from 4.14 to 5.26 months, $p < 0.0001$), progression-free survival (from 1.45 to 1.61 months, $p < 0.0001$); objective response with a median duration of 9.5 months was achieved in 11.2% of patients, stable disease in 29.1%. The median time to progression was 1.61 months. The toxicity of the treatment was quite low and led to discontinuation of treatment in only 1% ($n = 4$) of patients, who had previously received massive chemotherapy. Only patients from Asia took part in the ATTRACTION-2 study. However, its results were confirmed in the CheckMate-032 study in the non-Asian patient population: the objective response rate was 12%, the median DOR was 7.1 months, the median progression-free survival was 1.4 months, and the median overall survival was 6.1 months. Nivolumab was effective for the treatment of

MSI-H and MSS, PD-L1-positive and PD-L1-negative tumours. Nivolumab is a recognized and well-tolerated standard of late-line therapy in disseminated gastric cancer. The range of indications for its prescription will be expanded in the nearest future.

Keywords: stomach cancer, nivolumab, third line, late lines, chemotherapy, immunotherapy

For citation: Besova N.S. Nivolumab as a representative of immune checkpoint inhibitors in late-line treatment for disseminated gastric cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):96–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-96-107>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успешное развитие скрининговых программ по выявлению рака желудка (РЖ) на ранних стадиях в Японии, более половины пациентов на момент установления диагноза имеют распространенный процесс [1]. В большинстве случаев аденокарциноме желудка присущи резистентность к терапии или скорое развитие резистентности после первоначальной регрессии опухоли. Эмпирическое назначение лекарственной терапии, общепринятое в настоящее время, должно быть заменено научно-обоснованным подходом, базирующимся на молекулярно-генетических характеристиках опухоли [1].

Однако РЖ молекулярно и фенотипически является высокогетерогенным заболеванием, что затрудняет выработку единого стандарта лечения [2].

В настоящее время лечение диссеминированного РЖ представляет собой последовательное применение различных режимов химиотерапии. Разработка новых препаратов таргетной терапии и особенно внедрение иммунотерапии сделали возможным проведение не только одной, но и двух, и трех линий лекарственной терапии при диссеминированном РЖ, что привело к увеличению продолжительности жизни пациентов и активному поиску эффективных режимов терапии 3-й и последующих линий.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЖЕЛУДКА И ФАКТОРЫ РИСКА

В 2018 г. в мире зарегистрировано 18,1 млн новых случаев рака и 9,6 млн смертей от рака различной локализации, около половины всех случаев выявления и больше половины смертей от рака произошли в Азии, где проживает почти 60% населения планеты. Европе принадлежит до 23,4% от общего числа заболевших и 20,3% от общего числа умерших от рака, хотя здесь проживает лишь 9% народонаселения Земли, следом идут Северная, Центральная, Южная Америки – 21% от общего числа заболевших и 14,4% от общего числа умерших от рака на планете [3].

РЖ по заболеваемости занимает 4-е место у мужчин (7,2%) и 7-е – у женщин (4,1%), по смертности – 3-е место у мужчин (9,5%) и 5-е – у женщин (6,5%) среди злокачественных новообразований. В 2018 г. в мире было зарегистрировано около 1 млн новых случаев и 783 000 смер-

тей от РЖ, т. е. одна из каждых 12 смертей, что поставило РЖ на 5-е место в мире по заболеваемости и на 3-е – по смертности [3, 4].

РЖ в целом может быть подразделен на 2 топографические категории: кардиальный и некардиальный рак. В течение последних 50 лет отмечено снижение частоты некардиального РЖ в большинстве популяций, что является следствием успешной борьбы с *Helicobacter pylori* и совершенствования условий консервирования и хранения продуктов. Кардиальный РЖ, частота которого растет, особенно в экономически развитых странах, по эпидемиологическим характеристикам сходен с аденокарциномой пищевода. Наиболее важными факторами риска являются ожирение и кардиоэзофагеальный рефлюкс [3].

В 2019 г. в Российской Федерации впервые был выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований (в т. ч. 291 497 у пациентов мужского пола и 348 894 – женского). Прирост данного показателя по сравнению с 2018 г. составил 2,5%. Максимальное число заболеваний приходится на возрастную группу 65–69 лет (18,0%).

В 2019 г. среди злокачественных новообразований РЖ занял 6-е место (5,7%) по заболеваемости, общее число заболевших составило 36 171 чел., грубый показатель заболеваемости на 100 000 населения (24,65) по сравнению с 2009 г. (28,41) снизился на 11,77%, стандартизованный показатель (мировой стандарт) за 10 лет снизился на 22,38%: с 17,7 в 2009 г. до 13,11 в 2019 г.

Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований в 2019 г. составило 294 400, стандартизованный показатель смертности – 106,8 на 100 000 населения; наблюдается убыль показателя на 14,4%. По показателю смертности РЖ занял 2-е место (9,3%), в 2019 г. от РЖ умерло 27 267 чел. Стандартизованный показатель смертности, равнявшийся в 2009 г. 14,73, в 2019 г. составил 9,52, снизившись за 10 лет на 34,75% при среднегодовом снижении на 4,30% [5].

Показатели первичной диагностики заболевания на IV стадии были максимальны при раке поджелудочной железы (среднероссийский показатель – 59,5%) и при РЖ (среднероссийский показатель – 38,9%) [6].

ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЙ РАК ЖЕЛУДКА

Около 10% всех случаев РЖ имеют семейный анамнез, 1–3% пациентов являются носителями герминальных мутаций [7]. Как указывают E.C. Smyth et al. [2], наслед-

ственные формы РЖ могут быть подразделены на три группы: наследственный диффузный тип РЖ, составляющий менее 1%, семейный интестинальный РЖ и аденокарцинома с проксимальным полипозом желудка [7–10]. При наследственном диффузном РЖ в 30–40% случаев обнаруживают мутацию в гене *CDH1*, при наличии которой в отдельных случаях может быть рекомендована профилактическая гастрэктомия [10], аденокарцинома с проксимальным полипозом желудка ассоциирована с точечными мутациями в *APC* промоторном гене *1B* [11].

РЖ чаще встречается и при других наследственных синдромах: таких как семейный аденоматозный полипоз (*APC*), синдром Линча (*MLH1*, *MLH2*, *PMS2* и *MSH6*), синдром Коудена (*PTEN*), ювенильный полипоз (*BMPR1A* и *SMAD4*), синдром Ли – Фраумени (*TP53*), *MUTYH*-ассоциированный аденоматозный полипоз (*MUTYH*) и синдром Пейтса – Егерса (*STK11*) [12].

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАКА ЖЕЛУДКА

Среди морфологических классификаций актуальной остается классификация P. Lauren, выделяющая в качестве основных диффузный и кишечный типы аденокарциномы желудка, имеющие разные клинические характеристики. Диффузный тип чаще встречается у людей более молодого возраста, имеет тенденцию к инфильтративному росту и низкой дифференцировке, менее благоприятный прогноз. Кишечный тип является наиболее частым вариантом в странах с высокой заболеваемостью РЖ, характеризуется тремя степенями дифференцировки (высокая, умеренная, низкая) и более благоприятным прогнозом [13].

В настоящее время, помимо диффузного и кишечного типов, выделяют также смешанный и неклассифицируемый типы.

С момента публикации классификации P. Lauren прошло много времени, в течение которого было выделено большое количество специфических типов РЖ [14], однако именно классификация P. Lauren до настоящего времени используется для характеристики сбалансированности групп больных и в подгрупповых анализах результатов клинических исследований III фазы.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КЛАССИФИКАЦИИ

В последнее десятилетие был предложен ряд различных молекулярно-генетических классификаций РЖ, пытающихся отразить взаимосвязь молекулярных характеристик опухоли с гистологическим фенотипом и клиническими особенностями [15, 16].

В 2014 г. на основе исследования 295 первичных случаев РЖ международная группа по исследованию геномного атласа рака The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network выделила 4 отдельных подтипа РЖ: позитивный по вирусу Эпштейна – Барр (Epstein-Barr virus-positive, EBV+), микросателлитно-нестабильный (MSI), геномностабильный (GS) и хромосомно-нестабильный (CIN) [17]. MSI, CIN и EBV+ как отдельные подтипы были идентифи-

цированы ранее, но не имели детальных молекулярных характеристик [18–24].

Азиатская группа по изучению рака (Asian Cancer Research Group) предложила свою молекулярную классификацию РЖ, которая частично совпадала с классификацией TCGA, и выделила следующие молекулярные подтипы РЖ: микросателлитно-нестабильный (MSI), EMT, MSS с интактной активностью *TP53*, MSS с потерей активности *TP53*, напоминающий эпителиально-мезенхимальный переход [25].

Анализ молекулярных характеристик РЖ, выделение различных молекулярных подтипов, безусловно, увеличивают наши знания о биологии РЖ, хотя клиническое значение в настоящее время имеют только подтипы MSI и EBV+ [26–29].

К сожалению, в большинстве случаев при диссеминированном РЖ молекулярные подтипы пока еще не являются основой выбора лечения в рутинной клинической практике. Рутинным исследованием при назначении терапии является определение статуса HER2, MSI опухоли и определение экспрессии PD-L1 по комбинированному показателю позитивности (CPS). Дальнейшее развитие молекулярно-генетических исследований при РЖ чрезвычайно важно не только для объяснения неудач таргетной терапии в клинических исследованиях III фазы, но и для выработки оптимальных лечебных подходов [30].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ 1-Й И 2-Й ЛИНИЙ ПРИ ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

При диссеминированном РЖ основным методом лечения является лекарственная терапия с последовательным использованием нескольких линий терапии. Стандартом первой линии лечения является комбинация производных платины с фторпиримидинами с добавлением таксанов или иринотекана у отдельных больных. Единственным показанием для назначения препарата таргетной терапии в 1-й линии является HER2-позитивный статус РЖ, при котором в сравнительном рандомизированном исследовании III фазы ToGA получено значимое улучшение эффективности при комбинации трастузумаба с платино-фторпиримидиновыми дуплетами [31]. Остальные препараты таргетной терапии, изучавшиеся в рамках рандомизированных клинических исследований III фазы, не улучшали результаты лекарственной терапии 1-й линии (табл. 1) [30–58].

Разработка терапии 2-й линии при РЖ привела к дальнейшему увеличению продолжительности жизни больных (табл. 1) [37–43]. По сравнению с оптимальной симптоматической терапией химиотерапия в монорежиме препаратами, не входившими в состав 1-й линии лечения, значимо улучшала общую выживаемость пациентов, что способствовало внедрению химиотерапии 2-й линии в стандартную клиническую практику во всем мире [37–39]. Дальнейшее повышение эффективности 2-й линии лечения при РЖ связано с ингибитором рецепторов к сосудисто-эндотелиальному фактору

● **Таблица 1.** Основные клинические исследования III фазы при диссеминированном раке желудка с химиотерапией и таргетной терапией [30]

● **Table 1.** Main phase III clinical trials in disseminated gastric cancer with chemotherapy and targeted therapy [30]

Клиническое исследование	n	Лечение	OS		PFS		ORR, %	p
			m	HR	m	HR		
Химиотерапия первой линии лечения								
The V325 Trial E. Van Cutsem et al. [32]	445	DPF PF	9,2 8,6	1,29 $p = 0,02$	5,6* 3,7	1,47 $p < 0,01$	37 25	0,01
The Randomized ECF for Advanced and Locally Advanced Esophagogastric Cancer 2 (REAL-2) Trial D. Cunningham et al. [33]	1002	EPF EPC EOF EOC	9,9 9,9 9,3 11,2	Не меньшая эффективность	6,2 6,7 6,5 7		40,7 46,4 42,4 47,9	
The ML17302 Trial Y.K. Kang et al. [34]	316	CP FP	10,5 9,3	0,85 $p = 0,008$	5,6 5,0	0,81 $p < 0,01$	46 32	0,020
The FLAGS Trial J.A. Ajani et al. [35]	1053	P-S1 P-F	8,6 7,9	0,92 $p = 0,2$	4,8 5,5	0,99 $p = 0,92$	29,1 31,9	0,40
The French Intergroup Trial R. Guimbaud et al. [36]	416	EPC FOLFIRI	9,49 9,72	1,01 $p = 0,95$	5,29 5,75	0,99 $p = 0,96$	39,2 37,8	
Вторая и последующие линии лечения								
The Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) Trial P.C. Thuss-Patience et al. [37]	40	CPT-11 BSC	4,0 2,4	0,48 $p = 0,012$	2,6 -		0 -	
The Salvage Chemo Trial J.H. Kang et al. [38]	188	D/CPT-11 BSC	5,3 3,8	0,65 $p = 0,007$	-		13 -	
The COUGAR-02 Trial H.E. Ford et al. [39]	168	D BSC	5,2 3,6	0,67 $p = 0,01$			7 -	
The West Japan Oncology Group (WJOG) Trial 4007 (WJOG 4007) S. Hironaka et al. [40]	223	Pac CPT-11	9,5 8,4	1,13 $p = 0,38$	3,6 2,3	1,14 $p = 0,33$	20,9 13,6	0,24
The KEYNOTE 061 Trial K. Shitara et al. [41]	592	Pem Pac	9,1 8,3	0,82 $p = 0,042$	1,5 4,1	1,27 -	16 14	-
The TAGS Trial K. Shitara et al. [42]	507	TAS-102 PB	5,7 3,6	0,69 $p < 0,01$	2,0 1,8	0,57 $p < 0,01$	4 2	0,28
The JAVELIN 300 Trial Y.J. Bang et al. [43]	371	Ave CPT-11/Pac	4,6 5,0	1,1 $p = 0,81$	1,4 2,7	1,73 $p > 0,99$	2,2 43	-
Таргетная терапия								
The ToGA Trial Y.J. Bang et al. [31]	594	CP/FP-T CP/FP	13,8 11,1	0,74 $p < 0,01$	6,7 5,5	0,71 $p < 0,01$	47 35	< 0,01
The TRIO-013/LOGIC Trial J.R. Hecht et al. [44]	545	OC + L OC	12,2 10,5	0,91 $p = 0,34$	6,0 5,4	0,82 $p = 0,038$	53 39	< 0,01
The JACOB Trial J. Tabernero et al. [45]	780	CP/FP-T-Per CP/FP-T	17,5 14,2	0,84 $p = 0,057$	8,5 7,0	0,73 $p < 0,01$	56,7 48,3	0,026
The TyTAN (Tykerb With Taxol in Asian HER2-Positive Gastric Cancer) Trial T. Satoh et al. [46]	261	Pac + L Pac	11,0 8,9	0,84 $p = 0,104$	5,4 4,4	0,85 $p = 0,244$	27 9	< 0,01
The GATSBY Trial P.C. Tuss-Patience et al. [47]	345	T-DM1 D/Pac	7,9 8,6	1,15 $p = 0,86$	2,7 2,9	1,13 $p = 0,31$	20,6 19,6	0,840
The Erbitux (cetuximab) in combination with Xeloda (capecitabine) and cisplatin in advanced esophagogastric cancer (EXPAND) Trial F. Lordick et al. [48]	904	CP-Cet CP	9,4 10,7	1,00 $p = 0,95$	4,4 5,6	1,09 $p = 0,32$	30 29	0,77

● **Таблица 1 (окончание).** Основные клинические исследования III фазы при диссеминированном раке желудка с химиотерапией и таргетной терапией [30]

● **Table 1 (ending).** Main phase III clinical trials in disseminated gastric cancer with chemotherapy and targeted therapy [30]

Клиническое исследование	n	Лечение	OS		PFS		ORR, %	p
			m	HR	m	HR		
The REAL3 Trial T. Waddell et al. [49]	553	EOC-Pan EOC	8,8 11,8	1,37 p = 0,013	6,0 7,4	1,22 p = 0,068	46 42	0,42
The Avastin in Gastric cancer (AVAGAST) Trial A. Ohtsu et al. [50]	774	CP-Bev CP	12,1 10,1	0,87 p = 0,100	6,7 5,3	0,80 p = 0,003	46 37,4	0,031
The RAINFALL Trial C.S. Fuchs et al. [51]	645	CP-Ram CP	11,2 10,7	0,96 p = 0,68	5,7** 5,4	0,75 p = 0,011	41,1 36,4	0,17
The REGARD Trial C.S. Fuchs et al. [52]	355	Ram PB	5,2 3,8	0,77 p = 0,047	2,1 1,3	0,48 p < 0,01	3 3	0,76
The RAINBOW Trial H. Wilke et al. [53]	665	Рac-Ram Рac	9,6 7,4	0,80 p = 0,017	4,4 2,9	0,63 p < 0,01	28 16	< 0,01
The Apatinib Trial J. Li et al. [54]	267	Apa PB	6,5 4,7	0,70 p = 0,015	2,6 1,8	0,44 p < 0,01	2,84 0	0,169
The RILOMET-1 Trial D.V.T. Catenacci et al. [55]	609	EPC-Rilo EPC	8,8 10,7	1,34 p = 0,003	5,6 6,0	1,26 p = 0,016	29,8 44,6	< 0,01
The METGastric Trial M.A. Shah et al. [56]	562	FOLFOLX-Ona FOLFOLX	11,0 11,3	0,82 p = 0,24	6,7 6,8	0,90 p = 0,43	46,1 40,6	0,25
The GOLD Trial Y.J. Bang et al. [57]	643	Рac-O Рac	8,8 6,9	0,79 p = 0,026	3,7 3,2	0,84 p = 0,065	17 11	0,055
The GRANITE-1 Trial A. Ohtsu et al. [58]	656	Eve PB	5,4 4,3	0,90 p = 0,124	1,7 1,4	0,66 p < 0,001	4,5 2,1	-

Примечание. * – время до прогрессирования (невыживаемость без прогрессирования), ** – не подтверждено пересмотром независимых экспертов, – – нет данных, Ара – апатиниб, Аве – авелумаб, BSC – оптимальная симптоматическая терапия, Bev – бевацизумаб, С – капецитабин, CPT-11 – иринотекан, Cet – цетуксимаб, D – доцетаксел, E – эпирубицин, Eve – эверолимус, FOLFIRI – иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил, FOLFOLX – оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил, 5-FU – 5-фторурацил, L – лапатиниб, O – олапариб, OS – общая выживаемость, OX – оксалиплатин, Ona – онартузумаб, P – цисплатин, PB – плацебо, PFS – выживаемость без прогрессирования, Pac – паклитаксел, Раp – панитумумаб, Рem – пембролизумаб, Рer – пертузумаб, Ram – рамуцирумаб, Rilo – рилотумаб, T – трастузумаб, TAS-102 – трифлюридин/типипирацил, HR – отношение риска, m – месяцы, PFS – выживаемость без прогрессирования, ORR – частота объективного ответа.

роста 2-го типа рамуцирумабом [52, 53]. В клиническом исследовании III фазы RAINBOW была доказана превосходящая эффективность комбинации рамуцирумаба с паклитакселом по сравнению с паклитакселом в монорежиме [53], что привело к повсеместному включению данной комбинации в стандарты лечения¹.

При наличии персистирующей полинейропатии альтернативой является комбинация рамуцирумаба с режимом FOLFIRI [59, 60].

3-Я ЛИНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДИССЕМНИРОВАННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Повышение эффективности химиотерапии 1-й и 2-й линий способствует повышению частоты назначения 3-й и последующих линий лекарственной терапии. Результаты анализа реальной клинической практики различных стран дают сходный процент больных, получивших 3-ю линию лекарственной терапии. По данным

M. Davidson et al. в Великобритании 3-я линия лечения была назначена 14% пациентов [61], в США – 18% [62], в Италии – 15% [63], в Южной Корее – 21% [64].

В клинических исследованиях частота назначения 3-й линии лечения при РЖ гораздо выше. Так, в исследовании RAINBOW 3-ю линию лечения получило 69% больных азиатской и 39% пациентов неазиатской популяций [53].

Целесообразность назначения лекарственной терапии 3-й линии показана в современных метаанализах, согласно результатам которых проведение 3-й линии лечения значимо увеличивает выживаемость больных по сравнению с оптимальной симптоматической терапией [65–67].

Анализ результатов клинических исследований и реальной клинической практики позволил идентифицировать ряд прогностических и предиктивных факторов более длительной общей выживаемости при РЖ, что может позволить более точно планировать вероятность проведения 3-й линии у конкретного пациента [53, 65]. В число прогностических факторов вошли географическое местоположение [53], химиочувствительность опухоли на момент постановки диагноза [63, 68],

¹ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Treatment by Cancer Type. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/category_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-recommendations#page>.

ответ на лечение [68–71]. В целом следует отметить, что пациенты с низкой распространенностью РЖ, медленно растущей и чувствительной к лекарственной терапии опухоли имеют больше шансов получить третью линию лечения [72].

ИММУНОТЕРАПИЯ В 3-Й И ПОСЛЕДУЮЩИХ ЛИНИЯХ ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как анти-CTLA4 (цитотоксичный Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4), анти-PD-1 (рецептор программируемой клеточной смерти 1) и анти-PD-L1 (лиганд рецептора программируемой клеточной смерти 1) моноклональные антитела стали революционным этапом в лечении меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря и др. [73].

● **Таблица 2.** Исследование ATTRACTION-2: исходные характеристики пациентов

● **Table 2.** ATTRACTION-2 study: Baseline characteristics of patients

Характеристики	Ниволумаб (n = 330)	Плацебо (n = 163)
Медиана возраста (диапазон), лет	62 (54–69)	61 (53–68)
Мужчины, n (%)	229 (69)	119 (73)
Страна, n (%): Япония Южная Корея Тайвань	152 (46) 146 (44) 32 (10)	74 (45) 74 (45) 15 (9)
ОС по шкале ECOG, n (%): 0 1	95 (29) 235 (71)	48 (29) 115 (71)
Локализация первичного очага, n (%): Желудок Пищеводно-желудочный переход Неизвестно	272 (82) 30 (9) 28 (8)	135 (83) 12 (7) 16 (10)
Зоны метастазирования (≥ 2), n (%):	246 (75)	119 (73)
Линии предшествующей терапии, n (%): 2 3 ≥ 4	69 (21) 137 (42) 124 (38)	29 (18) 62 (38) 72 (44)
Предшествующее лечение, n (%): Аналоги пиримидина Производные платины Таксаны Иринотекан Рамуцирумаб	329 (100) 311 (94) 284 (86) 247 (75) 35 (11)	163 (100) 157 (96) 140 (86) 123 (75) 22 (13)
Предшествующая гастрэктомия: Не было Была	133 (40) 197 (60)	58 (36) 105 (64)
Пациенты, подлежащие оценке экспрессии PD-L1, n (%): ≥ 1% или < 1% ≥ 5% или < 5%	130 (39) 16 (12) или 114 (88) 10 (8) или 120 (92)	62 (38) 10 (16) или 52 (84) 7 (11) или 55 (89)

Лекарственные препараты, ингибирующие контрольные точки иммунного ответа, – ниволумаб и пембролизумаб, блокирующие рецепторы PD-1, ипилимумаб, блокирующий рецепторы CTLA4 на иммунных клетках, – широко вошли в клиническую практику как в монорежиме, так и в комбинациях при многих злокачественных новообразованиях. Внедрение иммунотерапии существенно повысило эффективность лечения, кардинально изменив судьбу пациентов.

Однако рандомизированных исследований, доказывающих эффективность назначения лекарственных препаратов в 3-й линии лечения больных диссеминированным РЖ, чрезвычайно мало. Одним из таких препаратов является ниволумаб.

Ниволумаб в 3-й и последующих линиях лечения: исследование ATTRACTION-02 (азиатская популяция)

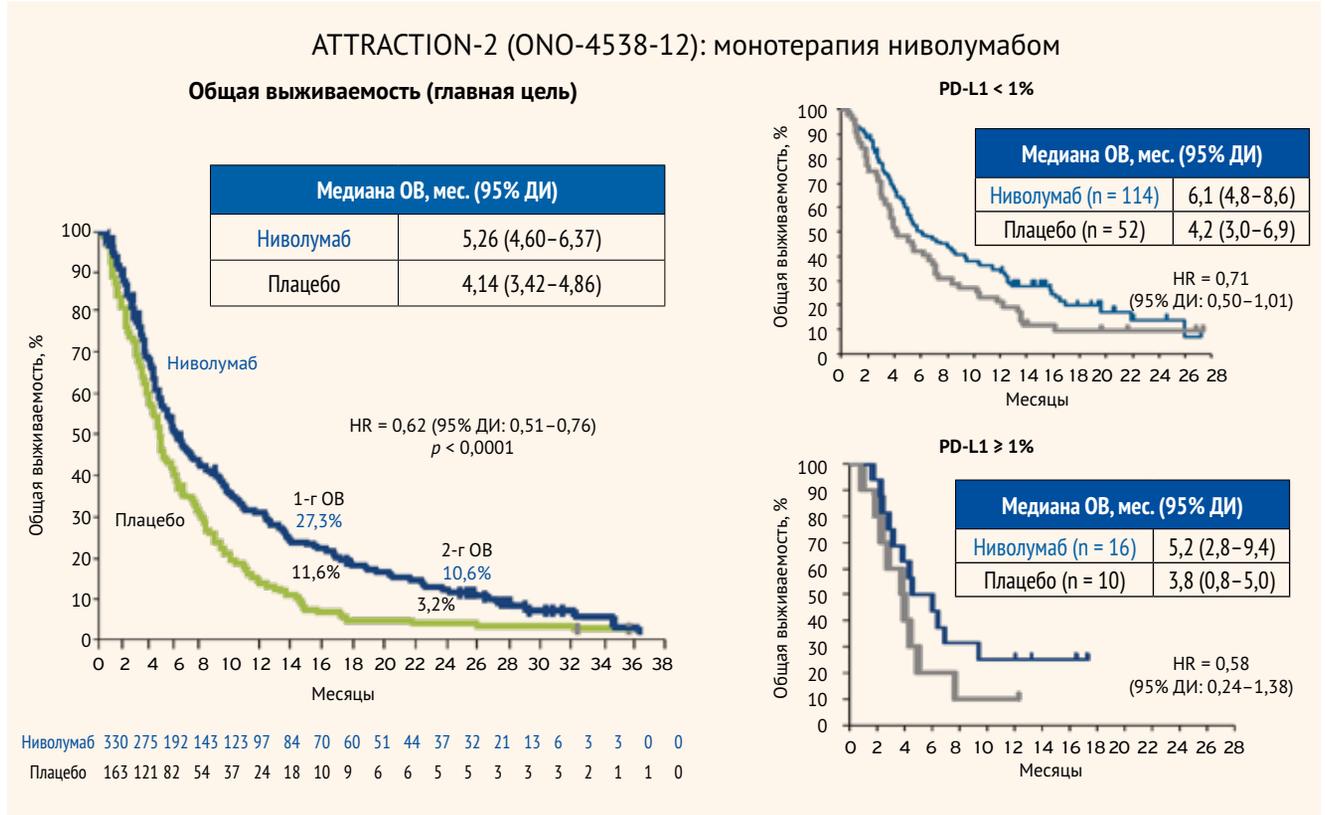
Анти-PD-1 гуманизированное моноклональное антитело ниволумаб в настоящее время рекомендован для лечения многих злокачественных новообразований, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, рак почки, мочевого пузыря, области головы и шеи, лимфомы Ходжкина [73], гепатоцеллюлярный, колоректальный рак.

23 сентября 2017 г. ниволумаб был лицензирован в Японии для лечения химиорефрактерного РЖ на основании результатов рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы ATTRACTION-02. В рамках этого исследования пациенты с диссеминированным или рецидивировавшим РЖ с прогрессированием заболевания после двух и более линий стандартной лекарственной терапии получали лечение ниволумабом по 3 мг/кг каждые 2 нед. или плацебо в соотношении 2 : 1 [74]. В исследование было включено 493 пациента из трех азиатских стран: Японии, Кореи и Тайваня, 80% из которых уже получили не менее трех линий химиотерапии (табл. 2). Факторами стратификации при рандомизации в подгруппы лечения являлись: страна, функциональный статус по шкале ECOG и число метастазов. Главным параметром сравнительной оценки была общая выживаемость больных, получивших ниволумаб или плацебо, дополнительными параметрами – сравнение выживаемости без прогрессирования, частоты объективного ответа, времени до регистрации ответа, длительности ответа, частоты контроля заболевания, безопасности. Планировался поисковый ретроспективный анализ эффективности ниволумаба в зависимости от экспрессии PD-L1, а также анализ общей выживаемости в зависимости от предшествующего назначения рамуцирумаба и наличия гастрэктомии. PD-L1 оценивался только на опухолевых клетках (TPS) с использованием платформы 28–8 pharmDx. Опухоль считалась PD-L1-позитивной, если доля жизнеспособных опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1, составляла не менее 1% от общего числа жизнеспособных опухолевых клеток.

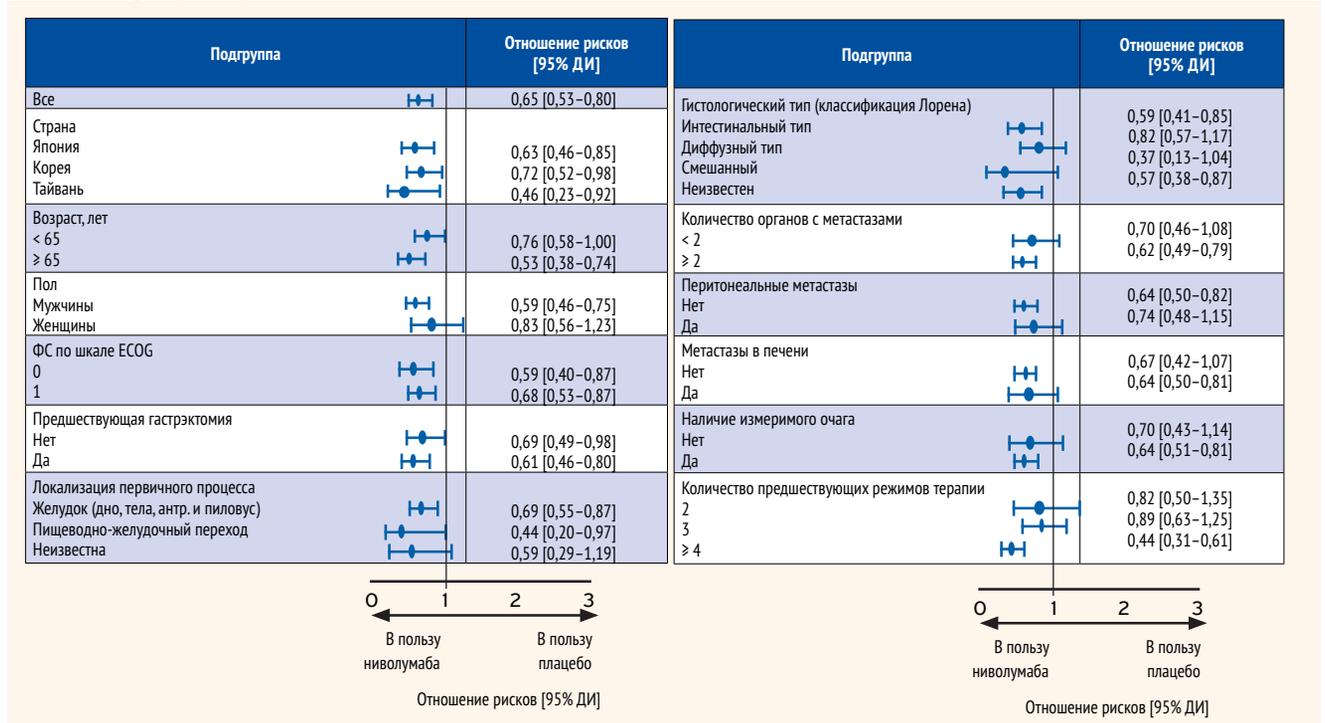
Первые результаты были опубликованы в 2017 г. [74] и обновлены в последующие годы [75–79].

Главная цель исследования была достигнута: медиана общей выживаемости пациентов, получивших ниволумаб, была статистически значимо выше по сравнению с пла-

- **Рисунок 1.** Исследование ATTRACTION-2: ниволумаб против оптимальной симптоматической терапии в 3-й линии при диссеминированном раке желудка, общая выживаемость
- **Figure 1.** ATTRACTION-2 study: nivolumab versus optimal symptomatic therapy in the third-line regimen for the disseminated gastric cancer, overall survival



- **Рисунок 2.** Ниволумаб против оптимальной симптоматической терапии в 3-й линии лечения при диссеминированном раке желудка: общая выживаемость, подгрупповой анализ
- **Figure 2.** Nivolumab versus optimal symptomatic therapy in the third-line regimen for the disseminated gastric cancer: overall survival, subgroup analysis



● **Таблица 3.** Исследование ATTRACTION-2: профиль безопасности ниволумаба
 ● **Table 3.** ATTRACTION-2 study: nivolumab safety profile

Побочные эффекты	Ниволумаб (n = 330)		Плацебо (n = 161)	
	Любой степени, n (%)	3–4-й степени, n (%)	Любой степени, n (%)	3–4-й степени, n (%)
Любые, связанные с лечением	142 (43)	36 (11)	43 (27)	7 (4)
Серьезные, связанные с лечением	35 (11)	23 (7)	8 (5)	4 (2)
Связанные с лечением, которые привели к прекращению терапии	9 (3)	4 (1)	4 (2)	3 (2)
Связанные с лечением, которые привели к отсрочке введения дозы	29 (9)	16 (5)	2 (1)	1 (< 1)
Случаи смерти, связанные с лечением	5 (2)		2 (1)	
Связанные с лечением (> 2%):				
Зуд	30 (9)	0	9 (6)	0
Диарея	23 (7)	2 (< 1)	3 (2)	0
Сыпь	21 (6)	0	5 (3)	0
Утомляемость	18 (5)	2 (< 1)	9 (6)	2 (1)
Снижение аппетита	16 (5)	4 (1)	7 (4)	1 (< 1)
Тошнота	15 (5)	0	4 (2)	0
Недомогание	13 (4)	0	6 (4)	0
Повышение уровня АСТ	11 (3)	2 (< 1)	3 (2)	0
Гипотиреоз	11 (3)	0	1 (< 1)	0
Лихорадка	9 (3)	1 (< 1)	3 (2)	0
Повышение уровня АЛТ	8 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	0

цебо: 5,26 против 4,14 мес. (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,51–0,76, $p < 0,0001$) [74–76] (рис. 1) со снижением риска смерти по сравнению с плацебо на 38%.

Улучшение общей выживаемости было длительным: 1-годовалая выживаемость при лечении ниволумабом и при плацебо-терапии составила 27,3 и 11,6%, 2-годовалая – 10,6 и 3,2%, 3-годовалая – 5,6 и 1,9% соответственно [77]. Экспрессия PD-L1 в опухоли была оценена у 192 пациентов, позитивный статус был выявлен только у 26 (13,5%) больных. Несмотря на явное преимущество ниволумаба (рис. 1), различие в общей выживаемости не достигло статистической значимости в связи малым числом наблюдений. Аналогичная ситуация сложилась и при PD-L1-негативных опухолях [78], в связи с чем ниволумаб был рекомендован для 3-й линии лечения вне зависимости от статуса PD-L1 [73].

Предшествующая терапия рамуцирумабом не влияла на эффективность ниволумаба, который улучшал общую выживаемость пациентов как получавших, так и не получавших ранее рамуцирумаб.

Объективный ответ с медианой длительности 9,5 мес. в процессе лечения ниволумабом был достигнут у 11,2% пациентов, стабилизация болезни – у 29,1%. Медиана времени до ответа на терапию ниволумабом составила 1,61 мес. [74]. Медиана выживаемости без прогрессирования болезни была значимо ($p < 0,0001$) выше при лечении ниволумабом по сравнению с плацебо (1,61 и 1,45 мес.) при 1-годовалой, 2-годовалой и 3-годовалой выживаемости без прогрессирования на терапии ниволумабом: 9,3, 3,8 и 2,4%, на плацебо-терапии – 1,5, 0, 0% соответственно.

При подгрупповом анализе было выявлено преимущество ниволумаба во всех проанализированных подгруппах (рис. 2).

Токсичность терапии ниволумабом была довольно низкой и привела к прекращению лечения только у 1% ($n = 4$) больных, ранее получивших массивную химиотерапию (табл. 3).

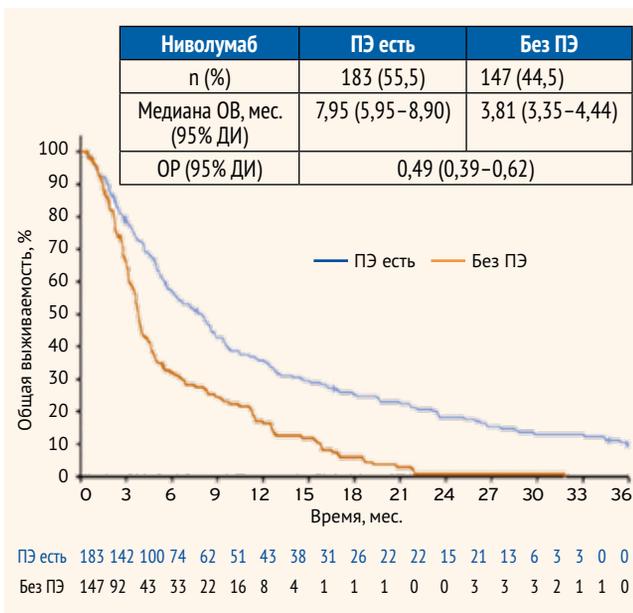
Наиболее частым побочным эффектом был кожный зуд, наблюдавшийся у 9% больных, общая частота таких побочных эффектов, как гипотиреоз, повышение уровня аминотрансфераз, лихорадка, не превышала 3%, случаи тяжелых побочных эффектов носили единичный характер (табл. 3). Частота развития побочных эффектов была максимальной в первые 3 мес. Интересно, что при наличии побочных эффектов, как показал ретроспективный анализ, общая выживаемость пациентов была выше (рис. 3) [77, 79].

Корреляцию между наличием иммуноопосредованных побочных эффектов ниволумаба при диссеминированном РЖ и прогнозом течения заболевания отмечали и другие авторы [80].

Из 493 пациентов, включенных в исследование ATTRACTION-2, 81 чел. ранее получал трастузумаб по поводу HER2-позитивного диссеминированного РЖ, из них 59 была проведена терапия ниволумабом, 22 – плацебо. Применение ниволумаба также привело к статистически значимому увеличению выживаемости этой категории больных. Медианы общей выживаемости при лечении ниволумабом и при плацебо-терапии составили 8,3 и 3,1 мес. (ОР 0,38, 95% ДИ: 0,22–0,66, $p = 0,0006$), медианы выживаемости без прогрессирования – 1,6 и 1,5 мес. (ОР 0,49, 95% ДИ: 0,29–0,85, $p = 0,0111$) [81].

Таким образом, в исследовании ATTRACTION-2, включившем только азиатскую популяцию больных, была доказана эффективность ниволумаба в 3-й линии лечения больных диссеминированным РЖ. Однако эти данные требовали подтверждения на общей популяции больных, так

- **Рисунок 3.** Исследование ATTRACTION-2: сравнительная общая выживаемость больных с наличием побочных эффектов ниволумаба и без них
- **Figure 3.** ATTRACTION-2 study: comparative overall survival of patients with and without side effects of nivolumab



как при одной и той же стадии заболевания больные РЖ, проживающие в Азии, имеют более высокую выживаемость по сравнению с пациентами неазиатских стран и могут отличаться по противоопухолевому иммунному ответу [82].

Изучение эффективности ниволумаба в 3-й линии лечения пациентов диссеминированным РЖ неазиатской популяции было проведено в исследовании CheckMate-032 [83].

Ниволумаб в 3-й линии лечения в исследовании CheckMate-03 (неазиатская популяция)

Исследование Checkmate 032 – открытое мультикогортное исследование фазы I/II. В когорту пациентов с раком желудка и пищеводно-желудочного перехода были включены 18 центров в США и 5 в европейских странах. Пациенты в рандомизированном порядке распределялись на три группы для лечения ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели в монорежиме, ниволумаб 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг каждые 3 недели в количестве 4-х инфузий, или ниволумаб 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг каждые 3 недели в количестве 4-х инфузий. После 4-х инфузий в комбинации с ипилимумабом в обеих группах с комбинацией лечение продолжалось в виде монотерапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг. В группу пациентов, получавших ниволумаб в монорежиме в поздних линиях лечения, вошло 59 больных, 49% из которых получили не менее трех линий химиотерапии. Характеристики больных (табл. 4) были сходны с характеристиками пациентов исследования ATTRACTION-2, хотя частота поражения пищеводно-желудочного перехода была значительно выше (68 против 9%).

Объективный ответ был достигнут у 12% больных при 2% полных эффектов, контроль заболевания – у 32%,

- **Таблица 4.** Исследование CheckMate-03: характеристика больных

● **Table 4.** CheckMate-03 study: characteristics of patients

Характеристики	Ниволумаб 3 мг/кг (n = 59)
Возраст, медиана (диапазон), лет ≥ 65 лет	60 (29–80) 17 (29)
Мужчины, n (%)	45 (76)
Раса, n (%): Европеоидная Негроидная Монголоидная/иная	56 (95) 3 (5) 0
Локализация первичного очага, n (%): Желудок Пищеводно-желудочный переход	19 (32) 40 (68)
Линии предшествующей терапии, n (%): 0 1 2 3 > 3	0 10 (17) 20 (34) 19 (32) 10 (17)
Предшествующая терапия, n (%): Аналоги фторпиримидинов Препараты платины Таксаны Анти-HER2-терапия	59 (100) 57 (97) 38 (64) 14 (24)
Предшествующая лучевая терапия, n (%)	24 (41)
HER2-статус, n (%): Положительный Отрицательный Неизвестен	8 (14) 30 (51) 21 (36)
Экспрессия PD-L1, n = 42 (%): ≥ 1% < 1% Данные не подлежат оценке / отсутствуют	16 (38) 26 (62) 17 (29)
Статус MSI, n = 25 (%): MSI-H MSS Данные не подлежат оценке / отсутствуют	7 (28) 18 (72) 34 (58)

медиана длительности ответа составила 7,1 мес., медианы выживаемости без прогрессирования – 1,4 мес., медиана общей выживаемости – 6,1 мес., 1-годичная выживаемость – 39%, 2-годичная – 25%. PD-L1 статус был определен у 42 пациентов, в 38% (16 больных) он был позитивным (TPS > 1%). Несмотря на пограничное увеличение объективного ответа при PD-L1-позитивном статусе опухоли (19 против 12% при PD-L1-негативном статусе), выживаемость пациентов не отличалась: 1-годичная выживаемость – 34 и 45%, 1,5-годичная – 13 и 28% при PD-L1-позитивных и PD-L1-негативных опухолях соответственно. При анализе эффективности ниволумаба в зависимости от наличия микросателлитной нестабильности в опухоли различий также не получено: для MSI-H- и MSS-опухолей объективный ответ составил 2 и 2%, 1-годичная выживаемость – 57 и 33%, 1,5-годичная – 29 и 17% [84]. Возможно, как и в исследовании ATTRACTION-2, причиной выявления различий является малочисленность выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ниволумаб является одним из немногих препаратов, эффективность которого в поздних линиях лечения больных диссеминированным РЖ доказана в рандомизированных исследованиях. При умеренной эффективности объективные ответы, достигаемые в процессе лечения, отличаются стойкостью и продолжительностью. Терапия ниволумабом характеризуется низкой частотой побочных эффектов, которые хорошо контролируются и лишь в единичных случаях приводят к отмене терапии. Эффективность и переносимость ниволумаба не зависят от расовой принадлежности пациентов, предшествующей химио- и таргетной

терапии, числа проведенных линий терапии, что позволяет безопасно назначать его большому числу больных.

Предварительные данные клинических исследований свидетельствуют об успешном применении ниволумаба не только в поздних линиях лечения при диссеминированном РЖ, но и в первой линии в комбинации с химиотерапией, а также о возможности повышения его эффективности при комбинации с ипилимумабом. Вне всякого сомнения, в ближайшее время спектр показаний к назначению ниволумаба при диссеминированном РЖ будет расширен. 

Поступила / Received 02.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2021

Принята в печать / Accepted 17.06.2021

Список литературы / References

1. Ajani J.A., Lee J., Sano T., Janjigian Y.Y., Fan D., Song S. Gastric Adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17036. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.36>.
2. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., van Grieken N.C., Lordick F. Gastric Cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
4. GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The Global, Regional, and National Burden of Stomach Cancer in 195 Countries, 1990–2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):42–54. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30328-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30328-0).
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: MNIIOI; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
6. 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.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2019*. Moscow: MNIIOI; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
7. Oliveira C., Pinheiro H., Figueiredo J., Seruca R., Carneiro F. Familial Gastric Cancer: Genetic Susceptibility, Pathology, and Implications for Management. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):e60–e70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71016-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71016-2).
8. Huntsman D.G., Carneiro F., Lewis F.R., MacLeod P.M., Hayashi A., Monaghan K.G. et al. Early Gastric Cancer in Young, Asymptomatic Carriers of Germ-Line E-Cadherin Mutations. *N Engl J Med*. 2001;344(25):1904–1909. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106213442504>.
9. Worthley D.L., Phillips K.D., Wayne N., Schrader K.A., Healey S., Kaurah P. et al. Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach (GAPPS): A New Autosomal Dominant Syndrome. *Gut*. 2012;61(5):774–779. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300348>.
10. Van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F., Guilford P., Huntsman D., Hoogerbrugge N. et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Updated Clinical Guidelines with an Emphasis on Germline CDH1 Mutation Carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361–374. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094>.
11. Li J., Woods S.L., Healey S., Beesley J., Chen X., Lee J.S. et al. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet*. 2016;98(5):830–842. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.001>.
12. Van der Post R.S., Oliveira C., Guilford P., Carneiro F. Hereditary Gastric Cancer: What's New? Update 2013–2018. *Fam Cancer*. 2019;18(3):363–367. <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00127-7>.
13. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called intestinal-type carcinoma. An attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>.
14. Cree I.A. (ed.). *Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours*. 5th ed. World Health Organization: International Agency for Research on Cancer, 2019. 29 p. Available at: https://www.colonoscopy.ru/books/pre-view/Digestive_System_Tumours.pdf.
15. Tan I.B., Ivanova T., Lim K.H., Ong C.W., Deng N., Lee J. et al. Intrinsic Subtypes of Gastric Cancer, Based on Gene Expression Pattern, Predict Survival and Respond Differently to Chemotherapy. *Gastroenterology*. 2011;141(2):476–485. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.042>.
16. Lei Z., Tan I.B., Das K., Deng N., Zouridis H., Pattison S. et al. Identification of Molecular Subtypes of Gastric Cancer with Different Responses to PI3-Kinase Inhibitors and 5-Fluorouracil. *Gastroenterology*. 2013;145(3):554–565. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.010>.
17. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>.
18. Rhyu M.G., Park W.S., Meltzer S.J. Microsatellite Instability Occurs Frequently in Human Gastric Carcinoma. *Oncogene*. 1994;9(1):29–32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8302591>.
19. Chong J.M., Fukayama M., Hayashi Y., Takizawa T., Koike M., Konishi M. et al. Kikuchi-Microsatellite Instability in the Progression of Gastric Carcinoma. *Cancer Res*. 1994;54(17):4595–4597. Available at: <https://cancerres.aacr-journals.org/content/54/17/4595.long>.
20. Furuya T., Uchiyama T., Murakami T., Adachi A., Kawauchi S., Oga A. et al. Relationship between Chromosomal Instability and Intratumoral Regional DNA Ploidy Heterogeneity in Primary Gastric Cancers. *Clin Cancer Res*. 2000;6(7):2815–2820. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/7/2815.long>.
21. Kitayama Y., Igarashi H., Sugimura H. Different Vulnerability among Chromosomes to Numerical Instability in Gastric Carcinogenesis: Stage-Dependent Analysis by FISH with the Use of Microwave Irradiation. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):3139–3146. Available at: <https://clincancerres.aacr-journals.org/content/6/8/3139.long>.
22. Grundei T., Vogelsang H., Ott K., Mueller J., Scholz M., Becker K. et al. Loss of Heterozygosity and Microsatellite Instability as Predictive Markers for Neoadjuvant Treatment in Gastric Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6(12):4782–4788. Available at: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/12/4782.long>.
23. Fukayama M., Hayashi Y., Iwasaki Y., Chong J., Ooba T., Takizawa T. et al. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Epstein-Barr Virus Infection of the Stomach. *Lab Invest*. 1994;71(1):73–81. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8041121>.
24. Van Beek J., zur Hausen A., Klein Kranenbarg E., van de Velde C.J., Middeldorp J.M., van den Brule A.J. et al. EBV-Positive Gastric Adenocarcinomas: A Distinct Clinicopathologic Entity with a Low Frequency of Lymph Node Involvement. *J Clin Oncol*. 2004;22(4):664–670. <https://doi.org/10.1200/jco.2004.08.061>.
25. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S. et al. Molecular Analysis of Gastric Cancer Identifies Subtypes Associated with Distinct Clinical Outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>.
26. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., Gonzalez D., Hulki-Wilson S., Eltahir Z. et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and

- Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197–1203. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6762>.
27. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang W.K., Langley R.E. et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3392–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>.
 28. Kohlruss M., Grosser B., Krenauer M., Slotta-Huspenina J., Jesinghaus M., Blank S. et al. Prognostic Implication of Molecular Subtypes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in 760 Gastric Carcinomas: Role of Epstein-Barr Virus Infection and High- and Low-Microsatellite Instability. *J Pathol Clin Res.* 2019;5(4):227–239. <https://doi.org/10.1002/cjp.2137>.
 29. Sohn B.H., Hwang J.E., Jang H.J., Lee H.S., Oh S.C., Shim J.J. et al. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin Cancer Res.* 2017;10.1158/1078-0432.CCR-16-2211. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2211>.
 30. Alsina M., Miquel J.M., Diez M., Castro S., Tabernero J. How I Treat Gastric Adenocarcinoma. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):e000521. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000521>.
 31. Bang YJ., 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).
 32. 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. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.8429>.
 33. Cunningham D., Starling N., Rao S., Iveson T., Nicolson M., Coxon F. et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(1):36–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149>.
 34. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>.
 35. Ajani J.A., Rodriguez W., Bodoky G., Moiseyenko V., Lichinitser M., Gorbunova V. et al. Multicenter Phase III Comparison of Cisplatin/S-1 with Cisplatin/Infusional Fluorouracil in Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma Study: the FLAGS Trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(9):1547–1553. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.4706>.
 36. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011>.
 37. Thuss-Patience P.C., Kretzschmar A., Biche 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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002>.
 38. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4585>.
 39. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7).
 40. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>.
 41. Shitara K., Özgüroğlu M., Bang YJ., Di Bartolomeo M., Mandalà M., Ryu M.H. et al. Pembrolizumab versus Paclitaxel for Previously Treated, Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (KEYNOTE-061): A Randomised, Open-Label, Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123–133. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1).
 42. Shitara K., Doi T., Dvorkin M., Mansoor W., Arkenau H.T., Prokharau A. et al. Trifluridine/Tipiracil versus Placebo in Patients with Heavily Pretreated Metastatic Gastric Cancer (TAGS): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437–1448. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30739-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30739-3).
 43. Bang YJ., Ruiz E.Y., Van Cutsem E., Lee K.W., Wyrwicz L., Schenker M. et al. Phase III, Randomised Trial of Avelumab versus Physician's Choice of Chemotherapy as Third-Line Treatment of Patients with Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer: Primary Analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol.* 2018;29(10):2052–2060. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy264>.
 44. Hecht J.R., Bang YJ., Qin S.K., Chung H.C., Xu J.M., Park J.O. et al. Lapatinib in Combination with Capecitabine plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGIC – A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(5):443–451. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6598>.
 45. Tabernero J., Hoff P.M., Shen L., Ohtsu A., Shah M.A., Cheng K. et al. Pertuzumab plus trastuzumab and Chemotherapy for HER2-Positive Metastatic Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (JACOB): Final Analysis of a Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1372–1384. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30481-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30481-9).
 46. Satoh T., Xu R.H., Chung H.C., Sun G.P., Doi T., Xu J.M. et al. Lapatinib plus Paclitaxel versus Paclitaxel Alone in the Second-Line Treatment of HER2-Amplified Advanced Gastric Cancer in Asian Populations: TyTAN – A Randomized, Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2039–2049. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6136>.
 47. Thuss-Patience P.C., Shah M.A., Ohtsu A., Van Cutsem E., Ajani J.A., Castro H. et al. Trastuzumab emtansine versus Taxane Use for Previously Treated HER2-Positive Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (GATSBY): An International Randomised, Open-Label, Adaptive, Phase 2/3 Study. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):640–653. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30111-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30111-0).
 48. Lordick F., Kang Y.K., Chung H.C., Salman P., Oh S.C., Bodoky G. et al. Capecitabine and Cisplatin with or without Cetuximab for Patients with Previously Untreated Advanced Gastric Cancer (EXPAND): A Randomised, Open-Label Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):490–499. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70102-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70102-5).
 49. Waddell T., Chau I., Cunningham D., Gonzalez D., Okines A.F., Okines C. et al. Epirubicin, Oxaliplatin, and Capecitabine with or without Panitumumab for Patients with Previously Untreated Advanced Esophagogastric Cancer (REAL3): A Randomised, Open-Label Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):481–489. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70096-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70096-2).
 50. Ohtsu A., Shah M.A., Van Cutsem E., Rha S.Y., Sawaki A., Park S.R. et al. Bevacizumab in Combination with Chemotherapy as First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):3968–3976. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.2236>.
 51. Fuchs C.S., Shitara K., Di Bartolomeo M., Lonardi S., Al-Batran S.E., Van Cutsem E. et al. Ramucirumab with Cisplatin and Fluoropyrimidine as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Gastric or Junctional Adenocarcinoma (RAINFALL): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):420–435. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30791-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30791-5).
 52. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
 53. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
 54. Li J., Qin S., Xu J., Xiong J., Wu C., Bai Y. et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients with Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1448–1454. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5995>.
 55. Catenacci D.V.T., Tebbutt N.C., Davidenko I., Murad A.M., Al-Batran S.E., Ilson D.H. et al. Rilotumumab plus Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine as First-Line Therapy in Advanced MET-Positive Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (RILOMET-1): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1467–1482. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30566-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30566-1).
 56. Shah M.A., Bang YJ., Lordick F., Alsina M., Chen M., Hack S.P. et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin with or without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):620–627. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5580>.

57. Bang YJ, Xu R.H., Chin K., Lee K.W., Park S.H., Rha S.Y. et al. Olaparib in Combination with Paclitaxel in Patients with Advanced Gastric Cancer Who Have Progressed Following First-Line Therapy (GOLD): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1637–1651. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30682-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30682-4).
58. Ohtsu A., Ajani J.A., Bai Y.X., Bang YJ., Chung H.C., Pan H.M. et al. Everolimus for Previously Treated Advanced Gastric Cancer: Results of the Randomized, Double-Blind, Phase III GRANITE-1 Study. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3935–3943. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.3552>.
59. 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. <https://doi.org/10.21037/jgo.2020.03.10>.
60. Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekkurt E., Ettrich 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. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4514.
61. Davidson M., Cafferkey C., Goode E.F., Kouvelakis K., Hughes D., Reguera P. et al. Survival in Advanced Esophagogastric Adenocarcinoma Improves With Use of Multiple Lines of Therapy: Results From an Analysis of More Than 500 Patients. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(3):223–230. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.05.014>.
62. Hess L.M., Michael D., Mytelka D.S., Beyrer J., Liepa A.M., Nicol S. Chemotherapy Treatment Patterns, Costs, and Outcomes of Patients with Gastric Cancer in the United States: A Retrospective Analysis of Electronic Medical Record (EMR) and Administrative Claims Data. *Gastric Cancer.* 2016;19(2):607–615. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0486-z>.
63. Fanotto V., Uccello M., Pecora I., Rimassa L., Leone F., Rosati G. et al. Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Treated with at Least Three Lines of Systemic Chemotherapy. *Oncologist.* 2017;22(12):1463–1469. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0158>.
64. Choi I.S., Choi M., Lee J.H., Kim J.H., Suh K.J., Lee J.Y. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Metastatic Gastric Cancer Receiving Third-Line Chemotherapy: A Population-Based Outcomes Study. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0198544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198544>.
65. Chan W.L., Yuen K.K., Siu S.W., Lam K.O., Kwong D.L. Third-Line Systemic Treatment versus Best Supportive Care for Advanced/Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:68–81. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.05.002>.
66. Rizzo A., Mollica V., Ricci A.D., Maggio I., Massucci M., Rojas Limpe F.L. et al. Third- and Later-Line Treatment in Advanced or Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Future Oncol.* 2020;16(2):4409–4418. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0429>.
67. Zheng Y., Zhu X.Q., Ren X.G. Third-Line Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(24):e6884. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006884>.
68. Chau I., Norman A.R., Cunningham D., Waters J.S., Oates J., Ross P.J. Multivariate Prognostic Factor Analysis in Locally Advanced and Metastatic Esophago-Gastric Cancer – Pooled Analysis from Three Multicenter, Randomized, Controlled Trials Using Individual Patient Data. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2395–2403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.154>.
69. Chau I., Ashley S., Cunningham D. Validation of the Royal Marsden hospital prognostic index in advanced esophagogastric cancer using individual patient data from the REAL 2 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):e3–e4. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.0863>.
70. Choi I.S., Choi M., Lee J.H., Kim J.H., Suh K.J., Lee J.Y. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Metastatic Gastric Cancer Receiving Third-Line Chemotherapy: A Population-Based Outcomes Study. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0198544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198544>.
71. Janowitz T., Thuss-Patience P., Marshall A., Kang J.H., Connell C., Cook N. et al. Chemotherapy vs Supportive Care Alone for Relapsed Gastric, Gastroesophageal Junction, and Oesophageal Adenocarcinoma: A Meta-Analysis of Patient-Level Data. *Br J Cancer.* 2016;114(4):381–387. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.452>.
72. Smyth E.C., Moehler M. Late-Line Treatment in Metastatic Gastric Cancer: Today and Tomorrow. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919867522. <https://doi.org/10.1177/1758835919867522>.
73. Smyth E., Thuss-Patience P.C. Immune Checkpoint Inhibition in Gastro-Oesophageal Cancer. *Oncol Res Treat.* 2018;41(5):272–280. <https://doi.org/10.1159/000489099>.
74. Kang Y.K., Boku N., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K. et al. Nivolumab in Patients with Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer Refractory To, or Intolerant of, at Least Two Previous Chemotherapy Regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2017;390(10111):2461–2471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5).
75. Satoh T., Chen L.T., Kang Y.K., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. A Phase 3 Study of Nivolumab (Nivo) in Previously Treated Advanced Gastric or Gastric Esophageal Junction (G/GEJ) Cancer (ATTRACTION-2): Two-Years Update Data. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 8):mdy282.002. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy282.002>.
76. Chen L.T., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. A Phase 3 Study of Nivolumab in Previously Treated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (ATTRACTION-2): 2-Year Update Data. *Gastric Cancer.* 2020;23(3):510–519. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-01034-7>.
77. Boku N., Satoh T., Ryu M.H., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. Nivolumab in Previously Treated Advanced Gastric Cancer (ATTRACTION-2): 3-Year Update and Outcome of Treatment Beyond Progression with Nivolumab. *Gastric Cancer.* 2021;24(4):946–958. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01173-w>.
78. Boku N., Kang Y.K., Satoh T., Chao Y., Kato K., Chung H.C. et al. A Phase 3 Study of Nivolumab (Nivo) in Previously Treated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (G/GEJ) Cancer: Updated Results and Subset Analysis by PD-L1 Expression (ATTRACTION-02). *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl. 5):mdx369.001. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx369.001>.
79. Chen L.T., Chiang N.J., Shan Y.S., Bai L.Y., Li C.P., Chen J.S. et al. A phase III study of nivolumab (Nivo) in previously treated advanced gastric or gastric esophageal junction (G/GEJ) cancer (ATTRACTION-2): Three-year update data. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, 2020.* Available at: <https://oncotribune.com/report/asco-gi2020/abstract%20383>.
80. Masuda K., Shoji H., Nagashima K., Yamamoto S., Ishikawa M., Imazeki H. et al. Correlation between Immune-Related Adverse Events and Prognosis in Patients with Gastric Cancer Treated with Nivolumab. *BMC Cancer.* 2019;19(1):974. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6150-y>.
81. Satoh T., Kang Y.K., Chao Y., Ryu M.H., Kato K., Cheol Chung H. et al. Exploratory Subgroup Analysis of Patients with Prior Trastuzumab Use in the ATTRACTION-2 Trial: A Randomized Phase III Clinical Trial Investigating the Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients with Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer. *Gastric Cancer.* 2020;23(1):143–153. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00970-8>.
82. Lin S.J., Gagnon-Bartsch J.A., Tan I.B., Earle S., Ruff L., Pettinger K. et al. Signatures of Tumour Immunity Distinguish Asian and Non-Asian Gastric Adenocarcinomas. *Gut.* 2015;64(11):1721–1731. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308252>.
83. Janjigian Y.Y., Ott P.A., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P. et al. Nivolumab ± Ipilimumab in pts with Advanced (adv)/Metastatic Chemotherapy-Refractory (CTX-R) Gastric (G), Esophageal (E), or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer: CheckMate 032 Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl. 15):4014. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4014.
84. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P. et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2836–2844. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6212>.

Информация об авторе:

Бесова Наталья Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; besovans@mail.ru

Information about the author:

Natalia S. Besova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 2, Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; besovans@mail.ru

Ограничения и возможности лекарственного лечения в условиях пандемии COVID-19

Р.В. Орлова^{1,2}, Е.А. Каледина¹, А.М. Малкова¹, Н.В. Жукова^{1,2}✉, drnvz@yandex.ru, П.А. Наймушина¹, Н.П. Беляк^{1,2}, А.Е. Жукова², А.С. Сарматова^{1,2}, Н.А. Карасева², И.В. Егорова², К.Н. Тесленко², А.В. Тарасов^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9

² Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56

Резюме

Пандемия COVID-19 повлияла на все сферы медицинской деятельности и поставила перед клиницистами ряд серьезных проблем. Одним из важных вопросов для врачей-онкологов является понимание особенностей протекания инфекции SARS-CoV-2 у больных со злокачественными новообразованиями. Согласно большинству источников, онкологические пациенты более уязвимы для COVID-19 по сравнению с общей популяцией. У пациентов, получающих лечение по поводу злокачественных новообразований, заболеваемость составляет 1–4%. Наиболее высок риск развития COVID-19 у пациентов с гематологическими неоплазиями и раком легких, у данных групп пациентов также отмечается более тяжелое течение заболевания. В настоящей статье освещено влияние опухолевого процесса на иммунную систему, разобран патогенез новой коронавирусной инфекции с точки зрения воздействия на иммунитет. Также в обзоре проанализированы накопленные на сегодняшний день данные о влиянии различных типов лечения онкологических заболеваний (химиотерапии, таргетной, лучевой и иммунотерапии) на тяжесть течения инфекции COVID-19. Данные о влиянии химиотерапии на тяжесть течения и смертность от COVID-19 неоднозначны. Тогда как в одних исследованиях были получены результаты, свидетельствующие о том, что проведение химиотерапии не влияет на прогноз заболевания новой коронавирусной инфекцией, в других была выявлена значимая взаимосвязь этих двух событий. С другой стороны, анализ влияния противоопухолевого лечения показал, что таргетная, лучевая и иммунотерапия, вероятнее всего, не утяжеляют течение COVID-19 и не способствуют развитию осложнений. Однако необходимо подчеркнуть, что имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для однозначных выводов.

Ключевые слова: злокачественное новообразование, SARS-CoV-2, COVID-19, иммунотерапия, химиотерапия, лучевая терапия

Для цитирования: Орлова Р.В., Каледина Е.А., Малкова А.М., Жукова Н.В., Наймушина П.А., Беляк Н.П., Жукова А.Е., Сарматова А.С., Карасева Н.А., Егорова И.В., Тесленко К.Н., Тарасов А.В. Ограничения и возможности лекарственного лечения в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(9):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-108-113>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Limitations and opportunities of cancer treatment in the COVID-19 pandemic

Rashida V. Orlova^{1,2}, Ekaterina A. Kaledina¹, Anna M. Malkova¹, Natalia V. Zhukova^{1,2}✉, drnvz@yandex.ru, Polina A. Naymushina¹, Natalia P. Belyak^{1,2}, Anna E. Jukova², Aleksandra S. Sarmatova^{1,2}, Nina A. Karaseva², Inna V. Egorova², Ksenia N. Teslenko², Artem V. Tarasov^{1,2}

¹ Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic has affected all medical fields and brought up a lot of serious problems. The features of the COVID-19 infection in patients with cancer are important to understand. According to many articles, patients with cancer are more vulnerable to COVID-19 infection. Patients undergoing anticancer treatment have 1–4% morbidity rate. Patients with hematological diseases and lung cancer are at higher risk of SARS-CoV-2 infection and also have more severe symptoms and complications. In this article we discuss the effect of the tumors on the immune system and comprehend the pathogenesis of the coronavirus disease according to its impact on the immunity. Moreover, in the review we analyze available data about the influence of the different types of cancer therapy (chemotherapy, target therapy, radiotherapy and immunotherapy) on the severity of the COVID-19 infection. Evidence on the effect of chemotherapy on severity and mortality from COVID-19 is contradictory. Whereas there are some authors concluding that chemotherapy treatment is not affecting the severity of COVID-19 disease, there are also some works where the connection between these facts was established. At the same time target therapy, radio- and immunotherapy most likely do not worsen the SARS-CoV-2 infection and are not associated with the development of complications. But it's important to say that the amount of data available for today is insufficient to make a unambiguous conclusion.

Keywords: cancer, SARS-CoV-2, COVID-19, immunotherapy, chemotherapy, radiation therapy

For citation: Orlova R.V., Kaledina E.A., Malkova A.M., Zhukova N.V., Naymushina P.A., Beliak N.P., Jukova A.E., Sarmatova A.S., Karaseva N.A., Egorova I.V., Teslenko K.N., Tarasov A.V. Limitations and opportunities of cancer treatment in the COVID-19 pandemic. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-108-113>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus) относится к семейству коронавирусов и является причиной развития болезни, вызванной коронавирусной инфекцией (COVID), характеризующейся высоким риском развития острого тяжелого респираторного синдрома. Известно, что первые случаи заболевания были выявлены в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй в Китае. Спустя несколько месяцев, 11 марта 2020 г., Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии COVID-19 [1, 2].

Согласно большинству источников, онкологические пациенты более уязвимы для COVID-19 по сравнению с общей популяцией; у пациентов, получающих лечение, заболеваемость составляет 1–4%. Наиболее высок риск развития COVID у пациентов с гематологическими неоплазиями и раком легких [3]. При этом у данных групп пациентов отмечается более тяжелое течение коронавирусной инфекции [4, 5].

Достаточно большое количество данных накоплено касательно смертности от COVID-19 среди онкологических пациентов. В 2020 г. был опубликован метаанализ 32 международных исследований, включавший 46 499 пациентов с COVID-19 (из них у 1 776 были злокачественные новообразования). Смертность по всем причинам была выше среди онкобольных (относительный риск, ОР 1,66, 95%-ный доверительный интервал, ДИ 1,33–2,07). Риск перевода в отделение интенсивной терапии среди таких пациентов был также выше (ОР 1,56, 95% ДИ 1,31–1,87) [6]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном в Великобритании: у пациентов, которым был диагностирован рак в течение года до COVID-19, риск смерти был выше в 1,8 раза, у пациентов с гематологическими новообразованиями – в 4 раза выше [7]. Однако согласно другим исследованиям, частота возникновения тяжелого состояния и смертность от COVID-19 были сопоставимы между онкологическими пациентами и общей популяцией [8]. Возможно, более высокая смертность обусловлена другими прогностическими факторами тяжелого течения COVID-19, которые имеют место быть у онкологических пациентов (плохо контролируемая коморбидность – сахарный диабет, ожирение, хроническая болезнь почек, возраст, ослабленное общее состояние), а не самим онкологическим заболеванием [9, 10].

Однако даже с учетом возраста, расы, пола и коморбидности у пациентов с онкологическими заболеваниями смертность выше (ОР 2,10, 95% ДИ 1,44–2,87) по сравнению с общей популяцией [11].

В совокупности в настоящее время имеется больше данных о повышенном риске тяжелого течения и смертно-

сти от COVID-19 у пациентов с диагностированным онкологическим заболеванием. Более высокая частота осложнений и тяжелого течения у онкологических пациентов может быть объяснена несколькими причинами, каждая из которых будет подробно рассмотрена в данном обзоре.

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Появление опухоли свидетельствует о локальном снижении противоопухолевого иммунного ответа, и с течением времени снижение иммунных функций может наблюдаться уже во всем организме из-за поражения костного мозга метастазами и иммуносупрессивных свойств опухоли [12]. Одним из механизмов снижения функциональной активности иммунитета является способность опухолевых клеток индуцировать дифференциацию макрофагов (МФ) в МФ 2-го типа и Т-хелперов – в Т-регуляторные лимфоциты, синтезирующие противовоспалительные цитокины: IL-10, трансформирующий фактор роста β (TGF β), аргиназа 1 (ARG1) [13–15]. Кроме того, при гемобластозах наблюдается дисфункциональность плазматических клеток, лимфоцитов и лейкоцитов [16].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Для элиминации вируса и процессов восстановления поврежденных тканей требуются серьезные ресурсы иммунной системы. При адекватном иммунном ответе происходит локальная активация макрофагов, моноцитов с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, а также активация Т- и В-лимфоцитов, способствующих цитотоксическим реакциям и выработке антител против антигенов вируса. В случае сбалансированности участвующих иммунных процессов происходит элиминация вируса и разрешение воспаления. Оказалось, что SARS-CoV-2 способен подавлять врожденные механизмы противовирусного ответа. Исследования на атипичной пневмонии показывают, что множественные вирусные структурные и неструктурные белки препятствуют действию интерферона на различных этапах сигнальных путей [17–21].

Одной из особенностей коронавирусной инфекции является лимфопения и снижение активности лимфоцитов, что имеет важнейшую роль при онкологических заболеваниях. Массивная выработка провоспалительных цитокинов-хемоаттрактантов приводит к усилению инфильтрации легочной ткани лимфоцитами, что может объяснять снижение уровня лимфоцитов в периферической крови и увеличенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам, что наблюдается примерно у 80% пациентов с COVID-19 [22].

Существует гипотеза, что лимфоциты концентрируются в очаге воспаления и во время восстановления возвращаются в общий кровоток [23]. Описанная у многих пациентов лимфопения характеризуется в основном понижением CD4+ и CD8+-Т-лимфоцитов [24–26].

У пациентов с COVID-19, помимо лимфопении, также наблюдается повышенное истощение Т-клеток, снижение функционального разнообразия, что коррелирует с прогрессированием заболевания [27].

Одним из механизмов снижения уровня лимфоцитов может быть прямое воздействие вируса на клетки. Согласно различным исследованиям вирусы были обнаружены в Т-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках [28–32].

Несмотря на относительно хорошо изученный патогенез течения онкологических заболеваний и коронавирусной инфекции, вопрос о влиянии различных видов терапии остается открытым и одной из важных составляющих.

ТИПЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ И COVID-19

Химиотерапия и таргетная терапия

Неотъемлемой частью системного лечения практически каждой нозологии в онкологии является химиотерапия (ХТ). Многие пациенты принимают химио- или лучевую терапию, оказывающую иммуносупрессивное действие за счет подавления активности костного мозга и усиления дифференциации миелоидных клеток в клетки-супрессоры [33].

Данные о влиянии химиотерапии на тяжесть течения и смертность от COVID-19 неоднозначны. Так, согласно проведенным исследованиям, если пациент получал ХТ за некоторое время до возникновения COVID-19, у него выше риск тяжелого течения и смерти от данного инфекционного заболевания. В частности, речь идет о популяционном исследовании, проведенном в Британии. В нем пациенты были разделены на группы в зависимости от риска развития нейтропении 3–4-й степени: <10% (включая гормонотерапию и иммунотерапию), 10–50% и >50%. Проведение ХТ за 12 мес. до COVID-19 статистически значимо увеличило риск смерти среди таких пациентов, в особенности у получавших схемы химиотерапии с большим риском развития тяжелой нейтропении [34]. Результаты другого метаанализа также продемонстрировали, что проведение химиотерапии за 30 дней до развития COVID-19 повышает риск смерти (4 исследования, $n = 1996$; ОР 1,85, 95% ДИ 1,26–2,71), но не влияет на тяжесть течения инфекционного заболевания [35].

Однако несколько других когортных исследований, включавших онкологических больных, говорят о том, что проведение химиотерапии в течение 4 нед. до диагностирования COVID-19 не влияет на течение заболевания и смертность [9, 10, 36]. Влияние лечения таргетными препаратами на течение новой коронавирусной инфекции на данный момент оценено в небольшом количестве исследований. Выборка пациентов невелика, поэтому интерпретировать полученные результаты на общую

популяцию может быть преждевременно. У пациентов, принимающих таргетную терапию, наблюдаются противоречивые результаты. С одной стороны, моноклональные антитела или малые молекулы, ингибирующие VEGF, IL-6, IL-1 β , могут предотвратить развитие цитокинового шторма, с другой – прием анти-VEGF-препаратов сопровождался развитием гипертонии [37]. В одном из первых проспективных когортных исследований (J. Lee et al.), посвященных влиянию разных видов лечения рака на течение COVID-19, таргетную терапию (ингибиторы EGFR-TKI – epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста), получали четверо пациентов. По сравнению с пациентами, которые не получали таргетную терапию, пациенты, находящиеся на данном виде лечения, не подвергались дополнительному риску смерти после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания ($n = 72$; ОР 0,83 [0,45–1,54]; $p = 0,559$) [36].

В исследовании J. Jee et al. было показано, что получение таргетной терапии в течение 35 дней было связано с тенденцией к увеличению риска пребывания в отделении интенсивной терапии или смерти после постановки диагноза COVID-19 (ОР 2,2, 95% ДИ 1,1–4,3; $P = 0,02$) [38].

В исследовании с самым большим количеством пациентов ($n = 93$), получавших таргетную терапию, доступном на настоящий момент, было продемонстрировано, что она не ассоциирована с тяжестью течения инфекции COVID-19 ($p = 0,08$) [39].

Таким образом, в исследованиях не отмечается тенденция к выявлению связи между таргетной терапией и более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. К такому же выводу приходят авторы единственного на настоящий момент метаанализа влияния различных типов лечения рака на течение и исход COVID-19 [35]. Также не рекомендуется прерывать терапию таргетными препаратами в случае постановки диагноза COVID-19 согласно рекомендациям ESMO [40].

Более того, некоторые эксперты предлагают исследовать эффективность различных таргетных препаратов против SARS-CoV-2. Так, в обзоре E. Weisberg et al. обсуждаются возможные механизмы действия отдельных групп препаратов (ингибиторов циклин-зависимых киназ, EGFR-ингибиторов, ERK/MAPK и mTOR-ингибиторов и т. д.) на разные этапы патогенеза COVID-19 [41].

Иммунотерапия

Ингибиторы контрольных точек способствуют активации адаптивного иммунного ответа, в т. ч. и противовирусного, однако прием ИКТ может также инициировать аутоиммунное воспаление легких и развитие цитокинового шторма [42–44]. Влияние иммунотерапии (ИТ) на течение и смертность от COVID-19 было оценено в нескольких исследованиях. В целом результаты противоречивы, но большинство из них подтверждают безопасность назначения чекпойнт-ингибиторов во время пандемии [36, 42, 44]. Одним из наиболее крупных исследований на эту тему является упомянутый выше метаанализ из 16 исследований. Согласно результатам, проведе-

ние ИТ за последние 30 дней до постановки диагноза новой коронавирусной инфекции не увеличивало риск возникновения тяжелого течения и смерти от COVID-19. Ограничивающими моментами этого анализа являются возможные вмешивающиеся факторы (например, возраст, пол, коморбидность и др.) и количество пациентов (2 исследования, $n = 486$; ОР 1,02, 95% ДИ 0,1–10,4) [35].

В прошлом году были опубликованы первые результаты международного когортного исследования, в которое было включено 200 пациентов со злокачественными образованиями легких и плевры, у которых был диагностирован COVID-19. Из них 34 (23%) пациента получали ИТ, а 20 (14%) – химиотерапию. Из системной терапии риск смерти от новой коронавирусной инфекции увеличивало только проведение ХТ (ОР 2,65, 95% ДИ 1,09–6,11) [45].

Противоположным по результатам является ретроспективное исследование, включившее выборку из 423 онкологических пациентов с COVID-19, получавших чекпоинт-ингибиторы. Было выявлено, что у таких пациентов в 3 раза выше риск госпитализации (ОР 2,84, 95% ДИ 1,24–6,72) и развития тяжелого респираторного синдрома (ОР 2,74, 95% ДИ 1,37–5,46), в то время как проведение ХТ не влияло на упомянутые параметры. Однако данное исследование имеет ряд ограничений, в первую очередь ретроспективный характер, и тот факт, что чаще всего ИТ назначается пациентам с раком легкого, у которых выше риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции вне зависимости от назначения иммунотерапии [46].

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, European Society for Medical Oncology), во время пандемии предпочтительно назначение дозировок чекпоинт-ингибитором с наибольшим межцикловым периодом (например, ниволумаб в дозировке 480 мг и циклом 28 дней или пембролизумаб 400 мг каждые 6 нед.) для минимизации контактов с медицинскими работниками и снижения частоты посещения медицинских организаций с целью снижения риска возникновения COVID-19 [40].

Лучевая терапия

По причине пандемии структура оказания специализированной медицинской помощи изменилась, в частности, было отложено большое количество плановых хирургических вмешательств, что не могло не отразиться и на онкологических больных, поскольку для лечения злокачественных новообразований многих локализаций хирургический метод имеет немаловажное значение, особенно при ранних и местнораспространенных стадиях. В связи с этим многими мультидисциплинарными сообще-

ствами были выпущены рекомендации, согласно которым в случае если радиотерапия или сочетание радиотерапии с химиотерапией демонстрируют столь же эффективные результаты лечения как хирургический метод, предпочтение должно отдаваться нехирургическому лечению [47]. Учитывая это, необходимы научные данные, которые смогут пролить свет на то, как влияет лучевая терапия (ЛТ) на течение новой коронавирусной инфекции.

Исследований, касающихся влияния лучевой терапии на течение COVID-19, на сегодняшний день очень мало. Предположительно, проведение данного типа лечения не ухудшает течение новой коронавирусной инфекции и не повышает смертность от всех причин. Об этом пишут, к примеру, L.Y. Lee et al. в журнале *Lancet*, подчеркивая при этом, что количество пациентов, включенных в исследование, недостаточно для однозначных выводов [36].

В китайском исследовании M. Dai et al. также отмечается, что лучевая терапия не продемонстрировала статистически значимого повышения риска серьезных событий, связанных с коронавирусной инфекцией. Однако у исследования достаточно нестандартный дизайн (по сравнению с другими на схожую тему): группы пациентов, проходивших разные типы противоопухолевого лечения, сравнивались с пациентами вообще без онкологических заболеваний [16].

Опасения вызывает возможность развития ЛТ-индуцированной лимфоцитопении (RTIL, radiotherapy induced lymphopenia), это особенно связано с облучением больших полей организма. Лимфоцитопения является плохим прогностическим признаком COVID-19 [48]. Стереотаксическая лучевая терапия, по некоторым данным, ассоциирована с меньшей вероятностью возникновения такого побочного эффекта, поэтому ее использование более безопасно касательно возможных рисков развития COVID-19 [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно некоторым проведенным исследованиям, у онкологических пациентов более вероятно развитие осложнений и выше риск смерти от новой коронавирусной инфекции. Анализ литературы показал, что такие способы лечения, как иммунотерапия, таргетная и лучевая терапия, не оказывают значимого влияния на течение и прогноз COVID-19. В отношении проведения химиотерапии однозначный вывод не представляется возможным, хотя складывается впечатление о ее негативном влиянии, учитывая развитие иммуносупрессии. 

Поступила / Received 10.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2021

Принята в печать / Accepted 11.06.2021

Список литературы / References

1. Du Toit A. Outbreak of a Novel Coronavirus. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18:123. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>.
2. Zhou P., Yang X., Wang X., Hu B., Zhang L., Zhang W. et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
3. Bertuzzi A.F., Marrari A., Gennaro N., Cariboni U., Ciccarelli M., Giordano L. et al. Low Incidence of SARS-CoV-2 in Patients with Solid Tumours on Active Treatment: An Observational Study at a Tertiary Cancer Centre in Lombardy, Italy. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2352. <https://doi.org/10.3390/cancers12092352>.
4. Wang Q., Berger N.A., Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol.* 2021;7(2):220–227. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6178>.
5. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335–337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).

6. Giannakoulis V.G., Papoutsis E., Siempos I.I. Effect of Cancer on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: A Meta-Analysis of Patient Data. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:799–808. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00225>.
7. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
8. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
9. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., Shyr Y., Rubinstein S.M., Rivera D.R. et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9).
10. Mehta V., Goel S., Kabarriti R., Cole D., Goldfinger M., Acuna-Villaorduna A. et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020;10(7):935–941. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0516>.
11. Lunski M.J., Burton J., Tawagi K., Maslov D., Simenson V., Barr D. et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. *Cancer*. 2021;127(2):266–274. <https://doi.org/10.1002/cncr.33243>.
12. Derosa L., Melenotte C., Griscelli F., Gachot B., Marabelle A., Kroemer G., Zitvogel L. The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nat Cancer*. 2020;1:946–964. Available at: https://www.nature.com/articles/s43018-020-00122-3?error=cookies_not_supported&code=66955eff-548b-4bb7-8885-e78f30bb5078.
13. Murdoch C., Muthana M., Coffelt S.B., Lewis C.E. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:618–631. <https://doi.org/10.1038/nrc2444>.
14. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I., Charles K.A., Kulbe H., Thompson R.G. et al. "Re-educating" tumor-associated macrophages by targeting NF- κ B. *J Exp Med*. 2008;205(6):1261–1268. <https://doi.org/10.1084/jem.20080108>.
15. Oh H., Grinberg-Bleyer Y., Liao W., Maloney D., Wang P., Wu Z., Ghosh S. An NF- κ B transcription-factor-dependent lineage-specific transcriptional program promotes regulatory T cell identity and function. *Immunity*. 2017;47(3):450–465. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.010>.
16. Dai M., Liu D., Liu M., Zhou F., Li G., Chen Z. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783–791. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>.
17. Siu K.L., Chan C.P., Kok K.H., Chiu-Yat Woo P., Jin D.Y. Suppression of innate antiviral response by severe acute respiratory syndrome coronavirus M protein is mediated through the first transmembrane domain. *Cell Mol Immunol*. 2014;11:141–149. <https://doi.org/10.1038/cmi.2013.61>.
18. Versteeg G.A., Bredenbeek P.J., van den Worm S.H., Spaan W.J. Group 2 coronaviruses prevent immediate early interferon induction by protection of viral RNA from host cell recognition. *Virology*. 2007;361(1):18–26. <https://doi.org/10.1016/j.viro.2007.01.020>.
19. Sun L., Xing Y., Chen X., Zheng Y., Yang Y., Nichols D.B. et al. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PLoS One*. 2012;7(2):e30802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030802>.
20. Narayanan K., Huang C., Lokugamage K., Kamitani W., Ikegami T., Tseng C.T.K., Makino S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp1 suppresses host gene expression, including that of type I interferon, in infected cells. *J Virol*. 2008;82(9):4471–4479. <https://doi.org/10.1128/JVI.02472-07>.
21. Frieman M., Ratia K., Johnston R.E., Mesecar A.D., Baric R.S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of IRF3 and NF- κ B signaling. *J Virol*. 2009;83(13):6689–6705. <https://doi.org/10.1128/JVI.02220-08>.
22. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
23. Xie J., Fan H.W., Li T.S., Qiu Z.F., Han Y. Dynamic changes of T lymphocyte subsets in the long-term follow-up of severe acute respiratory syndrome patients. *Chinese Academy of Medical Science*. 2006;28(2):253–255. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16733915/>.
24. Li T., Qiu Z., Zhang L., Han Y., He W., Liu Z. et al. Significant Changes of Peripheral T Lymphocyte Subsets in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *The Journal of Infectious Diseases*. 2004;189(4):648–651. <https://doi.org/10.1086/381535>.
25. Wong R.S., Wu A., To K.F., Lee N., Lam C.W., Wong C.K. et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 2003;326:1358–1362. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7403.1358>.
26. Cui W., Fan Y., Wu W., Zhang F., Wang J.Y., Ni A.P. Expression of lymphocytes and lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(6):857–859. <https://doi.org/10.1086/378587>.
27. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X., Zhang N., Wang X.C., Yang X.P. et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:541–543. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>.
28. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
29. Cheung C.Y., Poon L.L., Ng I.H., Luk W., Sia S.F., Wu M.H. et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol*. 2005;79(12):7819–7826. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.12.7819-7826.2005>.
30. Yilla M., Harcourt B.H., Hickman C.J., McGrew M., Tamin A., Goldsmith C.S. et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. *Virus Research*. 2005;107(1):93–101. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.09.004>.
31. Tseng C.T.K., Perrone L.A., Zhu H., Makino S., Peters C.J. Severe acute respiratory syndrome and the innate immune responses: modulation of effector cell function without productive infection. *J Immunol*. 2005;174(12):7977–7985. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7977>.
32. Law H.K., Cheung C.Y., Ng H.Y., Sia S.F., Chan Y.O., Luk W. et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*. 2005;106(7):2366–2374. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166>.
33. Tavakkoli M., Wilkins C.R., Mones J.V., Mauro M.J. A novel paradigm between leukocytosis, G-CSF secretion, neutrophil-to-lymphocyte ratio, myeloid-derived suppressor cells, and prognosis in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2019;9:295. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00295>.
34. Clift A.K., Coupland C.A., Keogh R.H., Diaz-Ordaz K., Williamson E., Harrison E.M. et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3731. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3731>.
35. Yekedüz E., Utkan G., Ürün Y. A systematic review and meta-analysis: the effect of active cancer treatment on severity of COVID-19. *Eur J Cancer*. 2020;141:92–104. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.028>.
36. Lee L.Y., Cazier J.B., Starkey T., Turnbull C.D., Team U.C.C.M.P., Kerr R. et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anti-cancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10241):1919–1926. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31173-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9).
37. Tini G., Sarocchi M., Tocci G., Arboscello E., Ghigliotti G., Novo G. et al. Arterial hypertension in cancer: the elephant in the room. *Int J Cardiol*. 2019;281:133–139. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.082>.
38. Jee J., Foote M., Lumish M., Stonestrom A., Wills B., Narendra V. et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(30):3538–3546. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01307>.
39. Pinato D., Zambelli A., Aguilar-Company J., Bower M., Sng C., Salazar R. et al. Clinical Portrait of the SARS-CoV-2 Epidemic in European Patients with Cancer. *Cancer Discov*. 2020;10(10):1465–1474. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0773>.
40. Curigliano G., Banerjee S., Cervantes A., Garassino M., Garrido P., Girard N. et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1320–1335. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.010>.
41. Weisberg E., Parent A., Yang P., Sattler M., Liu Q., Liu Q. et al. Repurposing of Kinase Inhibitors for Treatment of COVID-19. *Pharm Res*. 2020;37:167. <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02851-7>.
42. Luo J., Rizvi H., Egger J.V., Preeshagul I.R., Wolchok J.D., Hellmann M.D. Impact of PD-1 Blockade on Severity of COVID-19 in Patients with Lung Cancers. *Cancer Discov*. 2020;10(8):1121–1128. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0596>.
43. Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200678. <https://doi.org/10.1084/jem.20200678>.
44. Luo J., Rizvi H., Egger J.V., Preeshagul I.R., Wolchok J.D., Hellmann M.D. Impact of PD-1 Blockade on Severity of COVID-19 in Patients with Lung Cancers. *Cancer Discov*. 2020;10(8):1121–1128. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0596>.
45. Garassino M.C., Whisenant J.G., Huang L.C., Trama A., Torri V., Agustoni F. et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):914–922. [https://doi.org/10.1016/S1473-0142\(20\)30314-4](https://doi.org/10.1016/S1473-0142(20)30314-4).
46. Robiloti E.V., Babady N.E., Mead P.A., Rolling T., Perez-Johnston R., Bernardes M. et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med*. 2020;26:1218–1223. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0>.
47. Vordermark D. Shift in indications for radiotherapy during the COVID-19 pandemic? A review of organ-specific cancer management recommendations from multidisciplinary and surgical expert groups. *Radiat Oncol*. 2020;15:140. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01579-3>.
48. Joseph N., Choudhury A. Lymphocytopenia and Radiotherapy Treatment Volumes in the Time of COVID-19. *Clin Oncol*. 2020;32(7):420–422. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.04.011>.
49. Wild A., Herman J., Dholakia A., Moningi S., Lu Y., Rosati L. et al. Lymphocyte-Sparing Effect of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Unresectable Pancreatic Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2016;94(3):571–579. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.026>.

Информация об авторах:

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, онколог, заведующая кафедрой онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; главный специалист по клинической онкологии, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-4447-9458; orlova_rashida@mail.ru

Каледина Екатерина Александровна, ординатор кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; ORCID: 0000-0002-9628-7098; kate199595@mail.ru

Малкова Анна Михайловна, аспирант кафедры онкологии, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; ORCID: 0000-0002-6008-1354; anya.malkova.95@mail.ru

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, онколог, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; заведующая химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0002-0619-2205; drnvz@yandex.ru

Наймушина Полина Андреевна, студент 5-го курса медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; ORCID: 0000-0003-1830-9287; polina.naymushina1@gmail.com

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, онколог, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №10, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0003-0402-6067; drnpb@mail.ru

Жукова Анна Егоровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0001-7351-7084; a.galatonova@yandex.ru

Сарматова Александра Сергеевна, онколог, аспирант кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; sashademchenkova@gmail.com

Карасева Нина Алексеевна, к.м.н., онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; nkaraseva06@mail.ru

Егорова Инна Валерьевна, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; inna_egorova@mail.ru

Тесленко Ксения Николаевна, онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; teslenkoksenia@mail.ru

Тарасов Артем Владиславович, онколог, аспирант кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9; врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, д. 56; ORCID: 0000-0002-8056-162X; md.tarasov@yandex.ru

Information about the authors:

Rashida V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Head of Chair for Oncology, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia; Science Consultant, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-4447-9458; orlova_rashida@mail.ru

Ekaterina A. Kaledina, Resident Physician, Department of Oncology, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-9628-7098; kate199595@mail.ru

Anna M. Malkova, Second Year Postgraduate Student, Junior Research Associate, the Mosaic of Autoimmunity Laboratory, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0002-6008-1354; anya.malkova.95@mail.ru

Natalia V. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Oncology, Oncologist, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0002-0619-2205; drnvz@yandex.ru

Polina A. Naymushina, Fifth-Year Student of Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; ORCID: 0000-0003-1830-9287; polina.naymushina1@gmail.com

Natalia P. Belyak, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Oncology, Oncologist, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 10, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0003-0402-6067; drnpb@mail.ru

Anna E. Jukova, Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0001-7351-7084; a.galatonova@yandex.ru

Aleksandra S. Sarmatova, First Year Postgraduate Student, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; sashademchenkova@gmail.com

Nina A. Karaseva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; nkaraseva06@mail.ru

Inna V. Egorova, Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; inna_egorova@mail.ru

Ksenia N. Teslenko, Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; teslenkoksenia@mail.ru

Artem V. Tarasov, First Year Postgraduate Student, Saint Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; ORCID: 0000-0002-8056-162X; md.tarasov@yandex.ru

Противоопухолевые средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного панкреатита

Н.А. Араблинский¹, ORCID: 0000-0002-7294-7274, nikita-arablinskij@yandex.ru

О.Д. Остроумова^{2,3}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

А.В. Филиппова², ORCID: 0000-0003-3081-602X, filippova.96@mail.ru

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

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Частота лекарственно-индуцированного панкреатита (ЛИП) составляет от 2 до 5% от всех случаев острого панкреатита (ОП), но значительно чаще он встречается в группах риска – среди детей и ВИЧ-инфицированных больных. Прием ряда лекарственных средств (ЛС) ассоциирован с развитием ЛИП, среди них особое место занимают противоопухолевые ЛС в связи с большой медико-социальной значимостью онкологических заболеваний и появлением в последние годы большого количества новых противоопухолевых ЛС. Целью настоящей статьи является обзор данных литературы о противоопухолевых ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП. Лекарственно-индуцированный острый панкреатит развился у 1,8% пациентов, получавших ниволумаб или пембролизумаб. Суммарно в 14 исследованиях 1–3-й фаз по изучению эффективности и безопасности ипилимумаба сообщалось о развитии ОП менее чем у 1% испытуемых. С развитием ОП ассоциирована и терапия молекулярно-нацеленными таргетными препаратами, такими как ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) или другими представителями класса ингибиторов киназ. В базе данных безопасности лекарств (нежелательных лекарственных реакций) Всемирной организации здравоохранения (the WHO Global Medicines Safety Database – VigAccess) содержатся сообщения об отдельных клинических случаях развития ОП на фоне лечения ингибиторами протеасом и конъюгатами «антитело-лекарственное средство». Известно, что с развитием панкреатита также ассоциирован прием следующих противоопухолевых ЛС: 6-меркаптопурина, L-аспарагиназы, тамоксифена, цисплатина, цитарабина, ифосфамида, паклитаксела, доцетаксела, оксалиплатина, капецитабина, алкалоидов барвинка, цитозина, цисплатина, интерферона альфа-2b, доксорубицина, тамоксифена, gefitiniba, винорелбина, левамизола, метотрексата, 5-фторурацила, капецитабина, трансретиноевой кислоты. Большинство случаев ЛИП, ассоциированных с приемом противоопухолевых ЛС, заканчивается выздоровлением после отмены препарата-индуктора, однако описаны и случаи тяжелого течения, в т. ч. летальные.

Ключевые слова: острый панкреатит, лекарственно-индуцированный острый панкреатит, лекарственно-индуцированные заболевания, противоопухолевые лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции

Для цитирования: Араблинский Н.А., Остроумова О.Д., Филиппова А.В. Противоопухолевые средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного панкреатита. *Медицинский совет.* 2021;(9):114–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-114-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antineoplastic agents associated with the development of drug-induced pancreatitis

Nikita A. Arablinskij¹, ORCID: 0000-0002-7294-7274, nikita-arablinskij@yandex.ru

Olga D. Ostroumova^{2,3}, ORCID: 0000-0002-0795-8225, ostroumova.olga@mail.ru

Anastasiya V. Filippova¹, ORCID: 0000-0003-3081-602X, filippova.96@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The frequency of drug-induced pancreatitis (LIP) is from 2 to 5% of all cases of acute pancreatitis (OP), but it is much more common in risk groups – among children and HIV-infected patients. The use of a number of drugs (drugs) is associated with the development of lipids, among them a special place is occupied by antitumor drugs due to the great medical and social significance of oncological diseases and the appearance in recent years of a large number of new antitumor drugs. The purpose of this review was to review the literature data on antitumor drugs, the use of which is associated with the development of lipids.

LI OP developed in 1.8% of patients treated with nivolumab or pembroluzumab. In total, in 14 phase 1-3 studies on the efficacy and safety of ipilimumab, the development of OP was reported in less than 1% of the subjects. Therapy with molecular-targeted targeted drugs, such as tyrosine kinase inhibitors (TKI) or other representatives of the kinase inhibitor class, is also associated with the development of OP. The HP database of the World Health Organization (WHO, World Health Organization Adverse Drug Reaction database) contains reports of individual clinical cases of OP development during treatment with proteasome inhibitors and antibody-drug conjugates.

It is known that the following antitumor drugs are also associated with the development of pancreatitis: 6-mercaptopurine, L-asparaginase, tamoxifen, cisplatin, cytarabine, ifosfamide, paclitaxel, docetaxel, oxaliplatin, capecitabine, periwinkle alkaloids, cytosine, cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, tamoxifen, gefitinib, vinorelbine, levamisole, methotrexate, 5-fluorouracil, capecitabine, trans-retinoic acid.

Keywords: acute pancreatitis, drug-induced pancreatitis, drug-induced diseases, antitumor drugs, antineoplastic drugs, adverse drug reactions

For citation: Arablinskiy N.A., Ostroumova O.D., Filippova A.V. Antineoplastic agents associated with the development of drug-induced pancreatitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-114-121>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На долю лекарственно-индуцированного панкреатита (ЛИП) приходится 2–5% всех случаев острого панкреатита (ОП), однако актуальность данной проблемы обусловлена тем, что уже известно более 70 лекарственных средств (ЛС), прием которых ассоциирован с его развитием, и этот список продолжает постоянно пополняться в связи с появлением в последние годы большого количества новых препаратов [1–3].

Кроме того, хотя в большинстве случаев ЛИП протекает доброкачественно и с благоприятным прогнозом, однако описаны и случаи с летальным исходом – при развитии некротической формы острого панкреатита [4].

Диагноз ЛИП всегда является диагнозом-исключением и требует проведения дифференциального диагноза с другими этиологическими причинами острого панкреатита, при этом самым важным в диагностике ЛИП является выявление причинно-следственной связи между приемом препарата и развитием его симптомов [4–6].

В начале 1980-х гг. A. Mallory и F. Kern Jr разработали первую классификацию ЛС, основанную на вероятности развития ЛИП на фоне их приема [7]. В качестве определяющих критериев авторы выделили следующие положения:

- 1) панкреатит развился на фоне приема подозреваемого препарата;
- 2) отсутствие других этиологических факторов панкреатита;
- 3) исчезновение симптомов после отмены препарата;
- 4) рецидив панкреатита при повторном назначении подозреваемого препарата.

Позже С.Д. Trivedi и С.С. Pitchumoni [8] модифицировали эту классификацию, она рекомендована к применению в настоящее время. Данная классификация предусматривает деление ЛС, прием которых потенциально может вызывать ЛИП, на 3 категории: категория I – опи-

сано ≥ 20 случаев ЛИП на фоне приема данного ЛС, из которых минимум в одном случае имел место рецидив ЛИП после отмены и повторного назначения данного ЛС; категория II – описано > 10 , но < 20 случаев ЛИП на фоне приема данного ЛС со случаями повторного развития ЛИП на фоне отмены и повторного назначения ЛС или без них; категория III – все остальные ЛС, ассоциированные с ЛИП (≤ 10 случаев, как опубликованных, так и имеющих в соответствующих базах данных нежелательных реакций (НР) ЛС).

Несколько позже была предложена еще одна классификация ЛС по их способности вызывать ЛИП (N. Badalov et al., 2007 [9]), которая также рекомендована для применения в настоящее время. Данная классификация учитывает рецидивирование ЛИП после возобновления приема ЛС, возможность латентного периода действия ЛС и доказательства отсутствия других вероятных причин ОП в каждом случае. Авторы разделили ЛС на 4 класса:

I. ЛС, у которых известен как минимум один случай рецидива ОП после повторного назначения препарата:

- Ia – исключены другие факторы риска развития ОП, такие как алкоголь, гипертриглицеридемия, камни в желчном пузыре и (или) прием других ЛС, которые могут вызывать развитие ЛИП;
- Ib – не исключены другие факторы риска развития ОП.

II. ЛС, у которых опубликовано как минимум 4 случая развития ОП на фоне их приема и в $\geq 75\%$ случаях четко выражен латентный период.

III. ЛС, у которых опубликовано ≥ 2 случаев, однако отсутствуют данные о латентном периоде и повторном назначении препарата после его отмены.

IV. ЛС, которые не были включены в предыдущие классы; ЛС, у которых опубликован единственный случай, в публикации отсутствует информация о повторном назначении.

Также для выявления причинно-следственной связи можно использовать и шкалу С.А. Naranjo et al. [10] – универсальный алгоритм оценки причинно-следственной

связи между приемом ЛС и развитием НР, хотя она и не является специфичной для ЛИП.

Определение причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием ЛИП, как и любой НР ЛС, диктует необходимость очень тщательного сбора фармакологического анамнеза, для этой цели предложен специальный алгоритм [6, 11].

Существует много групп ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП [4, 6], среди них особое место занимают противоопухолевые ЛС в связи с большой медико-социальной значимостью онкологических заболеваний и появлением в последние годы большого количества новых противоопухолевых ЛС. В свете вышеизложенного целью настоящей статьи является обзор данных литературы о противоопухолевых ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИП.

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

В обзоре L. Hofmann et al. [12] сообщалось, что лекарственно-индуцированный острый панкреатит (ЛИОП) развился у 1,8% пациентов, получавших ниволумаб или пембролизумаб. У 5 из 9 пациентов авторы предполагают иммунный механизм развития ЛИП, так как его симптомы разрешились на фоне приема глюкокортикостероидов (ГКС).

Суммарно в 14 исследованиях 1–3-й фаз по изучению эффективности и безопасности ипилимумаба сообщалось о развитии ОП менее чем у 1% испытуемых [13]. Ипилимумаб-индуцированный ОП может проявиться как бессимптомным повышением уровня амилазы и липазы, так и протекать с клиническими проявлениями в виде лихорадки, недомогания или абдоминальных болей. В тех случаях когда для лечения ипилимумаб-индуцированного ОП был назначены ГКС (преднизон или дексаметазон), снижение уровня панкреатических ферментов было медленным – часто в течение нескольких месяцев [14]. В экспериментальных исследованиях при аутоиммунном панкреатите вследствие блокирования CTLA4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4) наблюдалось подавление регуляторной функции Т-клеток, развивался ОП, проявления которого купировались циклоспорином или рапамицином, однако клинические данные об эффективности этих препаратов в лечении ОП и в частности ЛИОП отсутствуют [15].

У двух из 1 978 больных (0,1%) развитие ОП было ассоциировано с терапией **атеволизумабом** – гуманизированным моноклональным антителом, которое связывается с PD-L1 (химическое вещество, лиганд, экспрессируемый опухолевыми клетками) и блокирует взаимодействие с рецепторами PD-1 (англ. programmed cell death protein 1 – белок запрограммированной клеточной смерти 1) и B7-1 (или CD80 – мембранным белком суперсемейства иммуноглобулинов)¹.

Блинатумомаб (моноклональное антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток, активирует эндогенные Т-клетки), применяется для лечения острого лимфобластного лейкоза. В августе 2016 г. производитель препарата опубликовал рекомендации гематологам и онкологам, в которых указывалось, что с февраля 2016 г. у 10 из более чем 2 000 больных, получавших блинатумомаб, развился ОП². Однако его причиной могли быть и другие ЛС, которые получали пациенты, прежде всего ГКС в высоких дозах. В одном случае симптомы ОП исчезли после отмены блинатумомаба и вновь возникли при повторном назначении препарата. Предполагают, что механизм развития ЛИП на фоне приема блинатумомаба связан с его основным механизмом действия – ингибированием иммунных контрольных точек [16]. Так, известно, что CD19+, CD27+, CD24-high (субпопуляции В-лимфоцитов) при аутоиммунном панкреатите снижаются [17], а блинатумомаб транзитивно активирует повышение экспрессии молекул клеточной адгезии, выработку цитологических белков, высвобождение воспалительных цитокинов и пролиферацию Т-клеток и приводит к ликвидации клеток CD19+ [16].

Механизм индуцированного ингибиторами тирозинкиназы ОП окончательно не установлен, но предположительно это обусловлено его воздействием на сосудистый эндотелиальный фактор роста (англ. vascular endothelial growth factor – VEGF) и моторику желудочно-кишечного тракта [18, 19]. Ингибирование сосудистого эндотелиального фактора роста может обуславливать ишемию ткани поджелудочной железы, увеличивая тем самым риск развития ОП [20]. Кроме того, сосудистый эндотелиальный фактор роста играет роль в регулировании клеточного цикла ацинарных клеток, поэтому его ингибирование может привести к апоптозу ацинарных клеток и высвобождению липолитических ферментов (фосфолипазы А и липазы), которые обуславливают аутодигестивные процессы в поджелудочной железе [18, 19]. Ингибиторы тирозинкиназы могут снижать моторику желудочно-кишечного тракта, приводя к рефлюксу содержимого двенадцатиперстной кишки в панкреатический проток и преждевременной активации пищеварительных ферментов ацинарных клеток поджелудочной железы, что также приводит к аутодигестии [18, 19].

МОЛЕКУЛЯРНО-НАЦЕЛЕННЫЕ ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

С развитием ОП ассоциирована и терапия молекулярно-нацеленными таргетными препаратами, такими как ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) или другими представителями класса ингибиторов киназ [18, 21]. Так, в ретроспективном исследовании S.H. Tiguman et al. [22] базы данных крупного радиологического цен-

¹ Genentech. Tecentriq (Highlights of Prescribing Information). 2016. Available at: https://www.genentech.com/download/pdf/tecentriq_prescribing.pdf.

² Amgen. BLINCYTO (blinatumomab) – Risk of pancreatitis. 2016. Available at: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/59308a-eng.php>.

тра среди 91 пациента 15 с панкреатитом по данным компьютерной томографии (7 женщин и 8 мужчин в возрасте от 25 до 84 лет, средний возраст 59 лет) принимали молекулярно-нацеленные препараты. Панкреатит протекал бессимптомно у 2 пациентов, однако у 13 наблюдались боли в животе, у многих – диарея. У 4 пациентов также имелись камни в желчном пузыре (один из главных факторов риска развития ОП), однако именно прием препарата считался причиной развития ОП в указанных клинических случаях. У 4 из 9 пациентов, возобновивших прием ИТК, был отмечен рецидив ОП. Симптомы панкреатита разрешились у 14 из 15 пациентов, один пациент умер из-за прогрессирующего рака еще до того, как панкреатит был вылечен. ОП протекал в легкой форме: у 7 из 15 пациентов уровень панкреатических ферментов в крови был в пределах нормального диапазона, а диагноз был поставлен при компьютерной томографии.

P. Ghatlia et al. [21] представили результаты метаанализа исследований по изучению эффективности и безопасности препаратов данного класса для оценки относительного риска развития ОП, ассоциированного с приемом молекулярно-нацеленных таргетных препаратов (сунитиниба, сорафениба, пазопаниба, акситиниба, вандетаниба, кабозантиниба, понатиниба, регорафениба). Всего в метаанализ были включены данные 10 578 пациентов, принимавших участие в 16 исследованиях III фазы и в 6 исследованиях II фазы. Авторы установили, что риск развития ОП у пациентов, получавших молекулярно-нацеленные таргетные препараты, был выше по сравнению с пациентами, не получавшими такие препараты (относительный риск (ОР) 1,95, 95% ДИ: 1,02–3,70, $p = 0,042$). P. Ghatlia et al. [21] выявили 9 случаев развития панкреатита у пациентов, лечившихся сунитинибом. Из них 4 пациента проходили терапию только сунитинибом, а у 5 больных сунитиниб был назначен в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Также авторы сообщили о 8 случаях ОП, ассоциированного с приемом сорафениба: в 3 случаях имела место монотерапия данным препаратом, в 5 он применялся в составе комбинированной противоопухолевой терапии, в т. ч. в одном случае в комбинации с трансarterиальной химиоэмболизацией. В обзоре также представлены 3 случая ОП, ассоциированного с приемом **вандетаниба**, в двух из них вандетаниб применялся в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. Наконец, авторы сообщают об одном найденном в литературе описании случая ОП, развившегося на фоне лечения акситинибом.

Сообщалось о случаях возникновения ОП во время 1-й фазы испытаний сорафениба и сунитиниба [18, 22]. У 3 из 69 испытуемых, принимавших сорафениб, развился ОП с клиническими проявлениями, а у 5% испытуемых, принимавших сунитиниб, отмечено бессимптомное повышение уровня амилазы и липазы.

В литературе имеются данные о развитии ОП на фоне лечения другими ИТК, в их числе пазопаниб [23, 24], акситиниб [25] и нилотиниб [26]. R. Pezzilli et al. [20] описали 5 случаев развития ОП на фоне терапии сорафени-

бом, 3 – сунитинибом, 6 – нилотинибом. На фоне лечения ибрутинибом, ингибитором тирозинкиназы Брутона, у одного из 9 пациентов развился ОП [27].

В литературе имеется описание одного случая развития ОП, ассоциированного с приемом вемурафениба – ингибитора BRAF-киназ (BRAF – онкоген, кодирующий белок B-Raf – серин-треонин протеинкиназу, участвующую в функционировании высокоонкогенных сигнальных путей) [28]: ОП развился через 2 нед. после введения вемурафениба с рецидивом после повторного назначения препарата [28]. В открытом многоцентровом исследовании с участием 3 222 пациентов, получавших вемурафениб, ОП развился у 3 пациентов [29].

Также имеется описание одного клинического случая на фоне лечения дабрафенибом³.

Ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL (гибридный белок, продукт гибридного гена BCR-ABL1, формирующегося в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22 (филадельфийская хромосома)) являются терапией первой линии для большинства пациентов с хроническим миелогенным лейкозом, их прием также ассоциирован с развитием ЛИОП. В литературе имеются сообщения о нескольких случаях иматениб-индуцированного ОП [30]. Повышение уровня амилазы/липазы в крови, как бессимптомное, так и в сочетании с клиническими симптомами ОП, выявлено на фоне приема нилотиниба [26, 31]. Еще один ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL, понатиниб, также рассматривается в качестве этиологического фактора развития ЛИОП [32]: у 11 из 81 пациентов, принимавших понатиниб, развился ОП, при этом у 8 больных он протекал в тяжелой форме. Повышение уровня амилазы и липазы без клинической картины ОП наблюдалось еще у 7 пациентов.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ

В базе данных безопасности лекарств (нежелательных лекарственных реакций) Всемирной организации здравоохранения (the WHO Global Medicines Safety Database – VigiAccess) содержится 11 сообщений о том, что в течение 2–7 дней после начала приема бортезомиба развивался ОП [16, 33–36]. В двух из этих случаев повторное назначение бортезомиба привело к рецидиву ОП в течение нескольких часов [35, 36]. G. Talamo et al. [37] представили серию из 8 случаев бортезомиб-индуцированного ОП. В настоящее время патофизиологический механизм развития ЛИП, ассоциированного с приемом бортезомиба, остается неясным [34, 38, 39]. M. Gotoh et al. [40] опубликовали клинический случай пациента с меланомой, у которого после терапии бортезомибом повысился уровень триглицеридов; подобные данные были представлены и в других литературных источниках [33, 41], при этом уровни триглицеридов были повышены не экстремально. И хотя очень редко

³ European Medicines Agency. *Tafinlar. Summary of Product Characteristics*. 2013. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_en.pdf.

при меланоме может иметь место гипертриглицеридемия [42], тем не менее этот факт позволяет предположить метаболический механизм развития бортезомиб-индуцированного панкреатита. В литературе имеется описание одного клинического случая развития ОП на фоне терапии **карфилзомибом** (данные исследования I фазы) [43].

Конъюгаты «антитело-лекарственное средство» (англ. antibody-drug conjugates – ADCs). В литературе имеется по меньшей мере 9 сообщений о возникновении ЛИП, ассоциированного с приемом брентуксимаба ведотина [44, 45]. При этом сообщалось о 2 смертельных случаях в результате прогрессирующей полиорганной недостаточности вследствие ОП, вызванного этим ЛС [45]. Медиана времени до появления симптомов ОП составляла от 26 дней от начала терапии брентуксимабом ведотином до 12 дней после приема последней дозы, причем все случаи заболевания приходились на третий цикл терапии [44, 45]. У одного из трех пациентов, которым брентуксимаб ведотин был назначен повторно, наблюдался рецидив ОП [44]. С другой стороны, в одном случае после разрешения брентуксимаб-индуцированного ОП дополнительно было проведено 6 циклов данным ЛС без рецидива ЛИП [44]. Поскольку на фоне приема брентуксимаба ведотина часто возникают боли в животе (до 18% случаев), частота брентуксимаб-индуцированного ОП может быть недооценена⁴ [46].

Имеется сообщение о случае ОП, возникшем через 3 дня после начала терапии **трастузумабом эмтанзином** [16].

ДРУГИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

6-меркаптопурин и азатиоприн являются сильными иммуносупрессивными агентами, на фоне их приема частота ЛИП составляет 3,3–5,3% случаев [47–65]. В представленных литературных данных дозы препаратов варьировались от 50 до 200 мг/сут. Зарегистрирован один случай летального исхода у 25-летнего пациента с трансплантированной почкой⁵ [30, 31].

На фоне приема L-аспарагиназы ОП развивается у 2–18% больных [66–69]. Описаны многочисленные случаи ЛИП на фоне лечения L-аспарагиназой, в т. ч. с летальными исходами [70–86]. ЛИП, ассоциированный с приемом данного ЛС, обычно возникает во время введения препарата, часто сразу после одной или нескольких доз [68, 73, 84, 87–90]. Индуцированный L-аспарагиназой ОП может возникнуть в результате ингибирования синтеза белка путем гидролиза аминокислоты L-аспарагина [87, 91–93]. Органы и ткани, в которых данный белок синтезируется в большом количестве, такие как печень и поджелудочная железа, подвергаются более серьезному риску неблагоприятных последствий такого воздействия.

Имеются также сообщения о развитии ЛИП на фоне приема цисплатина, цитарабина, ифосфамида, паклитаксела, доцетаксела, оксалиплатина, капецитабина и алкалоидов барвинка, но частота его возникновения на фоне приема перечисленных препаратов неизвестна [94–118]. Многие случаи ЛИП были зарегистрированы при одновременном применении цитарабина и L-аспарагиназы. В одном исследовании ОП развился в течение 10 дней после начала приема цитарабина и рецидивировал при повторном назначении препарата [100].

Имеется по крайней мере 8 сообщений о развитии ОП, ассоциированного с приемом тамоксифена [119–126]. В 5 сообщениях отмечено, что пациенты имели в анамнезе дислипидемию [120–122, 124, 125]. Поскольку гипертриглицеридемия является фактором риска развития ОП, влияние тамоксифена на триглицериды может способствовать увеличению риска его развития. В одном из опубликованных случаев описано, что пациент, у которого на фоне лечения тамоксифеном развился ОП, в последующем принимал его в комбинации с фибратом – в течение последующих 3 лет рецидива ОП не отмечено [122]. Время дебюта тамоксифен-индуцированного ОП варьируется в широких пределах: от 4 до 24 мес. [5, 6]. Патологические механизмы индуцированного тамоксифеном ОП неясны, но его развитие может быть связано с повышенным синтезом триглицеридов, что приводит к присутствию в крови большого количества хиломикрон, которые могут закупоривать капилляры, приводя к ишемии поджелудочной железы. Кроме того, деградация триглицеридов до свободных жирных кислот панкреатическими липазами может привести к цитотоксическим повреждениям [119].

Известно, что с развитием ОП также ассоциирован прием следующих противоопухолевых ЛС: цитозина арабинозида, интерферона альфа-2b, доксорубина, гефитиниба, винорелбина, оксалиплатина, левамизола, метотрексата, 5-фторурацила, капецитабина, трансретиноевой кислоты [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большое количество различных противоопухолевых ЛС могут вызывать ЛИП. Многие аспекты данной проблемы, включая частоту развития ОП на фоне приема новых классов противоопухолевых ЛС, патологические механизмы развития ЛИП, ассоциированного с приемом противоопухолевых ЛС, в настоящее время неясны и требуют дальнейшего изучения. Однако уже сегодня повышение информированности врачей разных специальностей о данном лекарственно-индуцированном заболевании позволит улучшить подходы к ведению таких пациентов.



Поступила / Received 17.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2021
Принята в печать / Accepted 05.06.2021

⁴ Truven Health Analytics. *Micromedex® Clinical Knowledge Suite. Micromedex Solutions. User Guide*. 2017. Available at: <https://www.periodicos.capes.gov.br/images/documents/Micromedex%20UserGuide.pdf>.

⁵ European Medicines Agency. *Tafinlar. Summary of Product Characteristics*. 2013. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_en.pdf.

- Johnston D.H., Cornish A.L. Acute Pancreatitis in Patients Receiving Chlorothiazide. *JAMA*. 1959;170(17):1054–1056. <https://doi.org/10.1001/jama.1959.03010170016003>.
- Zion M.M., Goldberg B., Suzman M.M. Corticotrophin and Cortisone in the Treatment of scleroderma. *Q J Med*. 1955;24(95):215–227. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13266985/>.
- Lee J.K., Enns R. Review of Idiopathic Pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007;13(47):6296–6313. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i47.6296>.
- Lankisch P.G., Droge M., Gottesleben F. Drug Induced Pancreatitis: Incidence and Severity. *Gut*. 1995;37(4):565–567. <https://doi.org/10.1136/gut.37.4.565>.
- Остроумова О.Д., Качан В.О. Лекарственно-индуцированный панкреатит. *Лечебное дело*. 2020;3(3):14–25. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12251>.
- Ostroumova O.D., Kachan V.O. Drug-Induced Pancreatitis. *Lechebnoe delo = Medical Business*. 2020;3(3):14–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12251>.
- Kale-Pradhan P.B., Wilhelm S.M. Chapter 39: Pancreatitis. In: Tisdale J.E., Miller D.A. (eds). *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018, pp. 877–904.
- Mallory A, Kern F Jr. Drug-Induced Pancreatitis: A Critical Review. *Gastroenterology*. 1980 Apr;78(4):813–820. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6986321/>.
- Trivedi C.D., Pitchumoni C.S. Drug-Induced Pancreatitis: An Update. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(8):709–716. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000173929.60115.b4>.
- Badalov N., Baradaran R., Iswara K., Li J., Steinberg W., Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis: An Evidence-Based Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):648–661. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.11.023>.
- Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sander P., Ruiz I., Roberts E.A. et al. A Method for Estimating the Probability of Adverse Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>.
- Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Кочетков А.И., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. и др. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;6(6):113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
- Sychev D.A., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Klepikova M.V. et al. Drug-Induced Diseases: Approaches to Diagnosis, Correction and Prevention. *Pharmacovigilance. Farmateka = Pharmateca*. 2020;6(6):113–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>.
- Hofmann L., Forscherer A., Loquai C., Goldinger S., Zimmer L., Ugurel S. et al. Cutaneous, Gastrointestinal, Hepatic, Endocrine, and Renal Side Effects of Anti-PD-1 Therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190–209. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.025>.
- Ibrahim R.A., Bertram D.M., DePril V., Humphrey R.W., Chen T., Messina M. et al. Ipilimumab Safety Profile: Summary of Findings From Completed Trials in Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(15_Suppl):8583. https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.8583.
- Weber J.S., Kähler K.C., Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response with Ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2691–2697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.6750>.
- Schwaiger T., van den Brandt C., Fitzner B., Zatreh S., Kraatz F., Dummer A. et al. Autoimmune Pancreatitis in MRL/Mp Mice Is a T Cell-Mediated Disease Responsive to Cyclosporine A and Rapamycin Treatment. *Gut*. 2014;63(3):494–505. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303635>.
- Clamon G., Patel R., Mott S.L. Pancreatitis Associated with Newer Classes of Antineoplastic Therapies. *JCSO*. 2017;15(3):e135–e141. <https://doi.org/10.12788/jcs0.0347>.
- Sumimoto K., Uchida K., Kusuda T., Mitsuyama T., Sakaguchi Y., Fukui T. et al. The Role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ Regulatory B Cells in Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *Pancreatol*. 2014;14(3):193–200. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.02.004>.
- Sevin A., Chen A., Atkinson B. Tyrosine Kinase Inhibitor Induced Pancreatitis. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(3):257–260. <https://doi.org/10.1177/1078155212457968>.
- Li M., Srinivas S. Acute Pancreatitis Associated with Sorafenib. *South Med J*. 2007;100(9):909–911. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e31813c695d>.
- Pezzilli R., Corinaldesi R., Morselli-Labate A.M. Tyrosine Kinase Inhibitors and Acute Pancreatitis. *JOP*. 2010;11(3):291–293. Available at: <http://www.serena.unina.it/Index.php/jop/article/view/3836/4278>.
- Ghatalia P., Morgan C.J., Choueiri T.K., Rocha P., Naik G., Sonpavde G. Pancreatitis with Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;94(1):136–145. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.11.008>.
- Tirumani S.H., Jagannathan J.P., Shinagare A.B., Kim Kw., Krajewski K.M., Ramaiya N.H. Acute Pancreatitis Associated with Molecular Targeted Therapies: A Retrospective Review of the Clinico-Radiological Features, Management and Outcome. *Pancreatol*. 2013;13(5):461–467. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.08.001>.
- Russano M., Vincenzi B., Venditti D., O'Donofrio L., Ratta R., Guida F.M. Pazopanib and Pancreatic Toxicity: A Case Report. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):196. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1154-4>.
- Kawakubo K., Hata H., Kawakami H., Kuwatani M., Kawahata S., Kubo K. Pazopanib-Induced Severe Acute Pancreatitis. *Case Rep Oncol*. 2015;8(2):356–358. <https://doi.org/10.1159/000439124>.
- Péron J., Khenifer S., Potier V., Vitry T., Pasquet F., Rassat R., Pavic M. Axitinib-Induced Acute Pancreatitis: A Case Report. *Anticancer Drugs*. 2014;25(4):478–479. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000076>.
- Engel T., Justo D., Amitai M., Volchek Y., Mayan H. Nilotinib-Associated Acute Pancreatitis. *Ann Pharmacother*. 2013;47(1):3. <https://doi.org/10.1345/aph.1R334>.
- Blum K.A., Christian B., Flynn J.M., Jaglowski S.M., Jones J.A., Maddocks K., Byrd J.C. A Phase I Trial of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), in Combination with Rituximab (R) and Bendamustine in Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Blood*. 2012;120(21):1643. <https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.1643.1643>.
- Mulnech B., Buie L.W., Collichio F. Vemurafenib-Associated Pancreatitis: Case Report. *Pharmacotherapy*. 2013;33(4):43–44. <https://doi.org/10.1002/phar.1208>.
- Larkin J., Del Vecchio M., Ascierto P.A., Krajsova I., Schachter J., Neyns B. et al. Vemurafenib in Patients with BRAF(V600) Mutated Metastatic Melanoma: An open-Label, Multicentre, Safety Study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):436–444. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70051-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70051-8).
- Varma M.R., Mathew S., Krishnadas D., Vinayakumar K.R. Imatinib-Induced Pancreatitis. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(1):50–52. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.62407>.
- Palandri F., Castagnetti F., Soverini S., Poerio A., Gugliotta G., Luatti S. et al. Pancreatic Enzyme Elevation in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Nilotinib after Imatinib Failure. *Haematologica*. 2009;94(12):1758–1761. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.010496>.
- Cortes J.E., Kantarjian H., Shah N.P., Bixby D., Mauro M.J., Flinn I. et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075–2088. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205127>.
- Wang H.H., Tsui J., Wang X.Y., Liu S.S., Li J. Bortezomib-Induced Acute Pancreatitis in a Patient with Multiple Myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1404–1405. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.831850>.
- Solakoglu T., Akyol P., Guney T., Dilek I., Atalay R., Koseoglu H. et al. Acute Pancreatitis Caused by Bortezomib. *Pancreatol*. 2013;13(2):189–190. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.01.002>.
- Elouni B., Ben Salem C., Zamy M., Sakhri J., Bouraoui K., Biour M. Bortezomib-Induced Acute Pancreatitis. *JOP*. 2010;11(3):275–276.
- Solakoglu T., Akar M., Aktan Kosker T., Buyukak S., Ersoy O. Is Bortezomib a Rare Cause of Acute Pancreatitis? *JOP*. 2013;14(6):682–683. <https://doi.org/10.6092/1590-8577/1927>.
- Talamo G., Sivik J., Pandey M.K., Mir M.A. Bortezomib-Induced Acute Pancreatitis: Case Report and Review of the Literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(2):332–334. <https://doi.org/10.1177/1078155214563813>.
- Mihaila R.G. A Possible Rare Complication of Bortezomib Treatment, Acute Pancreatitis. *Acta Medica Transilvanica*. 2013;2:269–171. Available at http://www.amtsibi.ro/Arhiva/2013/Nr1-en/Mihaila_pdf.pdf.
- Gupta H., Bansal R., Khanna S., Saxena S. An Unusual Complication of Bortezomib Therapy: Acute Pancreatitis. *Indian J Nephrol*. 2014;24(2):135–136. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.127928>.
- Gotoh M., Kitahara T., Sakuta J., Akahane D., Ohyashiki K. Multiple Lipoma with Hyperlipidemia in a Multiple Myeloma Patient Treated with Bortezomib/Dexamethazone. *Leuk Res*. 2010;34(4):120–121. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.10.003>.
- Gozzetti A., Fabbri A., Defina M., Chitarrelli I., Bocchia M. Hyperlipidemia in a myeloma Patient after Bortezomib Treatment. *Leuk Res*. 2010;34(9):250. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.03.025>.
- Misselwitz B., Goede J.S., Pestalozzi B.C., Schanz U., Seebach J.D. Hyperlipidemic Myeloma: Review of 53 Cases. *Ann Hematol*. 2010;89(6):569–577. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0849-9>.
- Kortuem K.M., Stewart A.K. Carfilzomib. *Blood*. 2013;121(6):893–897. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-459883>.
- Urru S.A., Mariotti E., Carta P., Massidda S., Marcias M., Murru R. et al. Acute Pancreatitis Following Brentuximab Vedotin Therapy for Refractory Hodgkin Lymphoma: A Case Report. *Drugs R D*. 2014;14(1):9–11. <https://doi.org/10.1007/s40268-014-0056-x>.
- Gandhi M.D., Evens A.M., Fenske T.S., Hamlin P., Coiffier B., Engert A. et al. Pancreatitis in Patients Treated with Brentuximab Vedotin: A Previously Unrecognized Serious Adverse Event. *Blood*. 2014;123(18):2895–2897. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-561878>.
- Truven Health Analytics. *Micromedex® Clinical Knowledge Suite. Micromedex Solutions. User Guide*. 2017. Available at: <https://www.periodicos.capes.gov.br/images/documents/Micromedex%20UserGuide.pdf>.
- Haber C.J., Meltzer S.J., Present D.H., Korelitz B.I. Nature and Course of Pancreatitis Caused by 6-Mercaptopurine in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 1986;91(4):982–986. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90703-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90703-1).
- Herskowitz L.J., Olansky S., Lang P.G. Acute Pancreatitis Associated with Long-Term Azathioprine Therapy. Occurrence in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol*. 1979;115(2):179. <http://doi.org/10.1001/archderm.1979.04010020025009>.
- Sturdevant R.A., Singleton J.W., Deren J.L., Law D.H., McCleery J.L. Azathioprine-Related Pancreatitis in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1979;77(4/2):883–886. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38178/>.

50. Kawanishi H, Rudolph E, Bull F.E. Azathioprine-Induced Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 1973;289(7):357. <https://doi.org/10.1056/NEJM197308162890708>.
51. Paloyan D, Levin B, Simonowitz D. Azathioprine-Associated Acute Pancreatitis. *Am J Dig Dis.* 1977;22(9):839–840. <https://doi.org/10.1007/BF01694518>.
52. Niederle B, Bartos V, Hrodek O, Hyniova H. Acute Pancreatitis after Imuran in a Patient with Autoimmune Haemolytic Anaemia. *Mater Med Pol.* 1978;10(1):60–62. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/642594/>.
53. Simons-Ling N, Schachner L, Penneys N, Gorman H, Zillereulo G, Strauss J. Childhood Systemic Lupus Erythematosus. Association with Pancreatitis, Subcutaneous Fat Necrosis, and Calcinosis Cutis. *Arch Dermatol.* 1983;119(6):491–494. <https://doi.org/10.1001/archderm.119.6.491>.
54. Tragnone A, Bazzocchi G, Aversa G, Pecorelli M.G., Elmi G, Venerato S, Lanfranchi G.A. Acute Pancreatitis after Azathioprine Treatment for Ulcerative Colitis. *Ital J Gastroenterol.* 1996;28(2):102–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8782004/>.
55. Siwach V, Bansal V, Kumar A, Rao Ch U, Sharma A, Minz M. Post-Renal Transplant Azathioprine-Induced Pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(10):2495–2498. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.10.2495>.
56. Castiglione F., Del Vecchio Blanco G., Rispo A, Mazzacca G. Prevention of Pancreatitis by Weekly Amylase Assay in Patients with Crohn's Disease Treated with Azathioprine. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(9):2394–2395. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02347.x>.
57. Toubanakis C, Batziou E, Sipsas N, Galanopoulos G, Tzivras M., Archimandritis A. Acute Pancreatitis after Long-Term Therapy with Mesalazine, and Hyperamylasaemia Associated with Azathioprine in a Patient with Ulcerative Colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(8):933–934. <https://doi.org/10.1097/00042737-200308000-00019>.
58. Floyd A, Pedersen L, Nielsen G.L., Thorlacius-Ussing O., Sorensen H.T. Risk of Acute Pancreatitis in Users of Azathioprine: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(6):1305–1308. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07459.x>.
59. Bank L., Wright J.P. 6-Mercaptopurine-Related Pancreatitis in 2 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 1984;29(4):357–359. <https://doi.org/10.1007/BF01318523>.
60. Willert J.R., Dahl G.V., Marina N.M. Recurrent Mercaptopurine-Induced Acute Pancreatitis: A Rare Complication of Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(1):73–74. <https://doi.org/10.1002/med.1002>.
61. Weersma R.K., Peters F.T., Oostenbrug L.E., van den Berg A.P., van Haastert M, Ploeg R.J. et al. Increased Incidence of Azathioprine-Induced Pancreatitis in Crohn's Disease Compared with Other Diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(8):843–850. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02197.x>.
62. Nogueira J.R., Freedman M.A. Acute Pancreatitis as a Complication of Imuran Therapy in Regional Enteritis. *Gastroenterology.* 1972;62(5):1040–1041. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5029069/>.
63. Lai S.W., Wang Y.C., Wang C.H., Huang T.Y. Acute Pancreatitis and Erythema Nodosum Associated with Azathioprine. *QJM.* 2012;105(4):363–364. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr041>.
64. Halalshah H, Bazzeh F., Alkayed K., Salami K., Madanat F. 6-Mercaptopurine-Induced Recurrent Acute Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(6):470–472. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318271c92f>.
65. Chaparro M., Ordas I., Cabre E., Garcia-Sanchez V., Bastida G., Penalva M. et al. Safety of Thiopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Long-term Follow-up Study of 3931 Patients. *IBD.* 2013;19(7):1404–1410. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182812f28f>.
66. Weetman R.M., Baehner R.L. Latent Onset of Clinical Pancreatitis in Children Receiving L-Asparaginase Therapy. *Cancer.* 1974;34(3):780–785. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197409\)34:3<780::aid-cncr2820340338>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197409)34:3<780::aid-cncr2820340338>3.0.co;2-u).
67. Haskell C.M., Canellos G.P., Leventhal B.G., Carbone P.P., Block J.B., Serpick A.A., Selawoy O.S. L-Asparaginase: Therapeutic and Toxic Effects in Patients with Neoplastic Disease. *N Engl J Med.* 1969;281(19):1028–1034. <https://doi.org/10.1056/NEJM196911062811902>.
68. Land V.J., Sutow W.W., Fernbach D.J., Lane D.M., Williams T.E. Toxicity of L-Asparaginase in Children with Advanced Leukemia. *Cancer.* 1972;30(2):339–347. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197208\)30:2<339::aid-cncr2820300206>3.0.co;2-p](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197208)30:2<339::aid-cncr2820300206>3.0.co;2-p).
69. Raja R.A., Schmiegelow K., Albertsen B.K., Prunsild K., Zeller B., Vaitkeviciene G. et al. Asparaginase-Associated Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in the NOPHO ALL2008 Protocol. *Br J Haematol.* 2014;165(1):126–133. <https://doi.org/10.1111/bjh.12733>.
70. Greenstein R., Nogueira C., Ohnuma T., Greenstein A. Management of Asparaginase Induced Hemorrhagic Pancreatitis Complicated by Pseudocyst. *Cancer.* 1979;43(2):718–722. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197902\)43:2<718::aid-cncr2820430247>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197902)43:2<718::aid-cncr2820430247>3.0.co;2-r).
71. Holland J.F., Bast R.C. Jr, Morton D.L., Frei E. III, Kufe D.W., Weichselbaum R.R. (eds). *Cancer Medicine*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. Vol. I, 1800 pp., Vol. II, 1800 pp.
72. Pratt C.B., Simone J.V., Zee P, Aur R.J., Johnson W.W. Comparison of Daily versus Weekly L-Asparaginase for the Treatment of Childhood Acute Leukemia. *J Pediatr.* 1970;77(3):474–483. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(70\)80023-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(70)80023-3).
73. Shaw M.T., Barnes C.C., Madden F.J., Bagshawe K.D. L-Asparaginase and Pancreatitis. *Lancet.* 1970;2(7675):721. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)91990-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)91990-2).
74. Tan C.L., Chiang S.P., Wee K.P. Acute Haemorrhagic Pancreatitis Following L-Asparaginase Therapy in Acute Lymphoblastic Leukaemia – A Case Report. *Singapore Med J.* 1974;15(4):278–282. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4533158/>.
75. Koniver G.A., Scott J.E. Pancreatitis with Pseudocyst: A Complication of L-Asparaginase Therapy for Leukemia. *Del Med J.* 1978;50(6):330–332. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/668953/>.
76. Jain R., Ramanan S.V. Iatrogenic Pancreatitis. A Fatal Complication in the Induction Therapy for Acute Lymphocytic Leukemia. *Arch Intern Med.* 1978;138(11):1726. <https://doi.org/10.1001/archinte.138.11.1726>.
77. Yang C.M., Hsieh Y.L., Hwang B. Acute Pancreatitis in Association with L-Asparaginase Therapy: Report of One Case. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1993;51(1):74–77. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8384060/>.
78. Sadoff J., Hwang S., Rosenfeld D., Ettinger L., Spigland N. Surgical Pancreatic Complications Induced by L-Asparaginase. *J Pediatr Surg.* 1997;32(6):860–863. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(97\)90636-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90636-9).
79. Cheung Y.F., Lee C.W., Chan C.F., Chan K.L., Lau Y.L., Yeung C.Y. Somatostatin Therapy in L-Asparaginase-Induced Pancreatitis. *Med Pediatr Oncol.* 1994;22(6):421–424. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950220610>.
80. Sahu S., Saika S., Pai S.K., Advani S.H. L-Asparaginase (Leunase) Induced Pancreatitis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 1998;15(6):533–538. <https://doi.org/10.3109/08880019809018315>.
81. Garrington T., Bensard D., Ingram J.D., Silliman C.C. Successful Management with Octreotide of a Child with L-Asparaginase Induced Hemorrhagic Pancreatitis. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30(2):106–109. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-911x\(199802\)30:2<106::aid-mpo7>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-911x(199802)30:2<106::aid-mpo7>3.0.co;2-m).
82. Hsu Y.J., Chen Y.C., Ho C.L., Kao W.Y., Chao T.Y. Diabetic Ketoacidosis and Persistent Hyperglycemia as Long-Term Complications of L-Asparaginase-Induced Pancreatitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2002;65(9):441–445. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12433031/>.
83. Iatrogenic pancreatitis. *Br Med J.* 1977;2(6094):1043. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.6094.1043>.
84. Jaffe N., Traggis D., Das L., Kim B.S., Won H., Hann L. et al. Comparison of Daily and Twice-Weekly Schedule of L-Asparaginase in Childhood Leukemia. *Pediatrics.* 1972;49(4):590–595. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/49/4/590.long>.
85. Larsen C.C., Laursen C.B., Dalby K., Graumann O. Splenic Artery Pseudoaneurysm Due to Acute Pancreatitis in a 6-Year-Old boy with Acute Lymphoblastic Leukaemia Treated with L-Asparaginase. *BMJ Case Rep.* 2014; bcr2013202298. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-202298>.
86. Treepongkaruna S., Thongpak N., Pakakasama S., Pienvichit P., Sirachainan N., Hongeng S. Acute Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia after Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(11):812–815. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b87055>.
87. Flores-Calderón J., Exiga-González E., Morán-Villota S., Martín-Trejo J., Yamamoto-Nagano A. Acute Pancreatitis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with L-Asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(10):790–793. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b794e8>.
88. Kearney S.L., Dahlberg S.E., Levy D.E., Voss S.D., Sallan S.E., Silverman L.B. Clinical Course and Outcome in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Asparaginase-Associated Pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(2):162–167. <https://doi.org/10.1002/pbc.22076>.
89. Oettgen H.F., Stephenson P.A., Schwartz M.K., Leeper R.D., Tallai L., Tan C.C. et al. Toxicity of E. coli L-Asparaginase in Man. *Cancer.* 1970;25(2):253–278. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197002\)25:2<253::aid-cncr2820250204>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197002)25:2<253::aid-cncr2820250204>3.0.co;2-u).
90. Zubrod C.G. The Clinical Toxicities of L-Asparaginase in Treatment of Leukemia and Lymphoma. *Pediatrics.* 1970;45(4):555–559. Available at: <https://pediatrics.aappublications.org/content/45/4/555.long>.
91. Whitecar J.P. Jr, Bodey G.P., Harris J.E., Freireich E.J. L-Asparaginase. *N Engl J Med.* 1970;282(13):732–734. <https://doi.org/10.1056/NEJM197003262821307>.
92. Dolowy W.C., Henson D., Cornet J., Sellin H. Toxic and Antineoplastic Effects of L-Asparaginase. Study of Mice with Lymphoma and Normal Monkeys and Report on a Child with Leukemia. *Cancer.* 1966;19(12):1813–1819. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196612\)19:12<1813::aid-cncr2820191208>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196612)19:12<1813::aid-cncr2820191208>3.0.co;2-e).
93. Earl M. Incidence and Management of Asparaginase-Associated Adverse Events in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2009;7(9):600–606. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20026072/>.
94. McBride C.E., Yavorski R.T., Moses F.M., Robson M.E., Solimando D.A. Jr., Byrd J.C. Acute Pancreatitis Associated with Continuous Infusion Cytarabine Therapy: A Case Report. *Cancer.* 1996;77(12):2588–2591. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(199606\)77:12<2588::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(199606)77:12<2588::AID-CNCR24>3.0.CO;2-N).
95. Izraeli S., Adamson P.C., Blaney S.M., Balis F.M. Acute Pancreatitis after Ifosfamide Therapy. *Cancer.* 1994;74(5):1627–1628. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(199409\)74:5<1627::aid-cncr2820740522>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(199409)74:5<1627::aid-cncr2820740522>3.0.co;2-u).
96. Puckett J.B., Butler W.M., McFarland J.A. Pancreatitis and Cancer Chemotherapy. *Ann Intern Med.* 1982;97(3):453. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-3-453>.
97. Altman A.J., Dinndorf P., Quinn J.J. Acute Pancreatitis in Association with Cytosine Arabinoside Therapy. *Cancer.* 1982;49(7):1384–1386. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(198204\)49:7<1384::aid-cncr2820490714>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(198204)49:7<1384::aid-cncr2820490714>3.0.co;2-6).
98. Newman C.E., Ellis D.J. Pancreatitis during Combination Chemotherapy. *Clin Oncol.* 1979;5(1):83–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/421389/>.

99. Siemers R.F., Friedenberg W.R., Norfleet R.G. High-Dose Cytosine Arabinoside-Associated Pancreatitis. *Cancer*. 1985;56(8):1940–1942. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19851015\)56:8<1940::aid-cncr2820560808>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19851015)56:8<1940::aid-cncr2820560808>3.0.co;2-n).
100. McGrail L.H., Sehn L.H., Weiss R.B., Robson M.R., Antin J.H., Byrd J.C. Pancreatitis during Therapy of Acute Myeloid Leukemia: Cytarabine Related? *Ann Oncol*. 1999;10(11):1373–1376. <https://doi.org/10.1023/a:1008342320552>.
101. Calvo D.B. 3rd, Patt Y.Z., Wallace S., Chuang V.P., Benjamin R.S., Pritchard J.D. et al. Phase I-II Trial of Percutaneous Intra-Arterial Cis-Diamminedichloro Platinum (II) for Regionally Confined Malignancy. *Cancer*. 1980;45(6):1278–1283. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800315\)45:6<1278::aid-cncr2820450603>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800315)45:6<1278::aid-cncr2820450603>3.0.co;2-i).
102. Bunin N., Meyer W.H., Christensen M., Pratt C.B. Pancreatitis Following Cisplatin: A Case Report. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(2):236–237. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3855700/>.
103. Stewart D.J., Feun L.G., Maor M., Leavens M., Burgess M.A., Benjamin R.S., Bodey G.P. Sr. Weekly Cisplatin during Cranial Irradiation for Malignant Melanoma Metastatic to Brain. *J Neurooncol*. 1983;1(1):49–51. <https://doi.org/10.1007/BF00153641>.
104. Socinski M.A., Garnick M.B. Acute Pancreatitis Associated with Chemotherapy for Germ Cell Tumors in Two Patients. *Ann Intern Med*. 1988;108(4):567–568. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-4-567>.
105. Yeung K.Y., Haidak D.J., Brown J.A., Anderson D. Metastasis-Induced Acute Pancreatitis in Small Cell Bronchogenic Carcinoma. *Arch Intern Med*. 1979;139(5):552–554. <http://doi.org/10.1001/archinte.1979.03630420042014>.
106. Spiegel R.J., Magrath I.T. Tumor Lysis Pancreatitis. *Med Pediatr Oncol*. 1979;7(2):169–172. <https://doi.org/10.1002/mpo.2950070210>.
107. Nevalainen T.J. Cytotoxicity of Vinblastine and Vincristine to Pancreatic Acinar Cells. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1975;18(2):119–127. <https://doi.org/10.1007/BF02889240>.
108. Ben Kridis W., Khanfir A., Frikha M. Acute Pancreatitis Induced by Anticancer Chemotherapy. *Acta Clin Belg*. 2013;68(4):309–310. <https://doi.org/10.2143/ACB.3351>.
109. Garg R., Agarwala S., Bhatnagar V. Acute Pancreatitis Induced by Ifosfamide Therapy. *J Pediatr Surg*. 2010;45(10):2071–2073. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.07.028>.
110. Kumar D.M., Sundar S., Vasanthan S. A Case of Paclitaxel-Induced Pancreatitis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(1):35. <https://doi.org/10.1053/clon.2002.0170>.
111. Hoff P.M., Valero V., Holmes F.A., Whealin H., Hudis C., Hortobagyi G.N. Paclitaxel-Induced Pancreatitis: A Case Report. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(1):91–93. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.1.91>.
112. Hudis C., Riccio L., Holmes F., Seidman A., Baselga J., Currie V. et al. Phase II Study of Semisynthetic Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(13):2198–2202. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(97\)00254-2](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00254-2).
113. Butt W., Saadati H., Saif M.W. Oxaliplatin-Induced Pancreatitis: A Case Series. *Anticancer Res*. 2010;30(12):5113–5115. Available at: <https://ar.iar-journals.org/content/30/12/5113.long>.
114. Chan H.Y., Ng C.M., Tiu S.C., Chan A.O., Shek C.C. Hypertriglyceridaemia-Induced Pancreatitis: A Contributory Role of Capecitabine? *Hong Kong Med J*. 2012;18(6):526–529. Available at: <https://www.hkmj.org/system/files/hkm1212p526.pdf>.
115. Yucel H., Warmerdam L.V. Capecitabine-Induced Pancreatitis. *J Oncol Pharm Pract*. 2010;16(2):133–134. <https://doi.org/10.1177/1078155209344650>.
116. Jones K.L., Valero V. Capecitabine-Induced Pancreatitis. *Pharmacotherapy*. 2003;23(8):1076–1078. <https://doi.org/10.1592/phco.23.8.1076.32870>.
117. Gurzu S., Jung I., Comsulea M., Kadar Z., Azamfirei L., Molnar C. Lethal Cardiotoxicity, Steatohepatitis, Chronic Pancreatitis, and Acute Enteritis Induced by Capecitabine and Oxaliplatin in a 36-Year-Old Woman. *Diagn Pathol*. 2013;8:150. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-150>.
118. Singh V., Devata S., Cheng Y.C. Carboplatin and Docetaxel-Induced Acute Pancreatitis: Brief Report. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(6):642–644. <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0105-2>.
119. Sakhri J., Ben Salem C., Harbi H., Fathallah N., Ltaief R. Severe Acute Pancreatitis due to Tamoxifen-Induced Hypertriglyceridemia with Positive Rechallenge. *JOP*. 2010;11(4):382–384. Available at: <http://www.serena.unina.it/index.php/jop/article/view/3626/3965>.
120. Alagozlu H., Cindoruk M., Unal S. Tamoxifen-Induced Severe Hypertriglyceridaemia and Acute Pancreatitis. *Clin Drug Investig*. 2006;26(5):297–302. <https://doi.org/10.2165/00044011-200626050-00007>.
121. Lin H.H., Hsu C.H., Chao Y.C. Tamoxifen-Induced Severe Acute Pancreatitis: A Case Report. *Dig Dis Sci*. 2004;49(6):997–999. <https://doi.org/10.1023/b:ddsc.0000034561.37401.f2>.
122. Athyros V.G., Giouleme O.I., Nikolaidis N.L., Vasilidi T.V., Bouloukos V.I., Kontopoulos A.G., Eugenidis N.P. Long-Term Follow-Up of Patients with Acute Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(4):472–475. <https://doi.org/10.1097/00004836-200204000-00020>.
123. Artac M., Sari R., Altunbas H., Karayalcin U. Asymptomatic Acute Pancreatitis due to Tamoxifen-Induced Severe Hypertriglyceridemia in a Patient with Diabetes Mellitus and Breast Cancer. *J Chemother*. 2002;14(3):309–311. <https://doi.org/10.1179/joc.2002.14.3.309>.
124. Elisaf M.S., Nakou K., Liamis G., Pavlidis N.A. Tamoxifen-Induced Severe Hypertriglyceridemia and Pancreatitis. *Ann Oncol*. 2000;11(8):1067–1069. <https://doi.org/10.1023/a:1008309613082>.
125. Colls B.M., George P.M. Severe Hypertriglyceridaemia and Hypercholesterolemia Associated with Tamoxifen Use. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1998;10(4):270–271. [https://doi.org/10.1016/s0936-6555\(98\)80019-8](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(98)80019-8).
126. Noguchi M., Taniya T., Tajiri K., Miwa K., Miyazaki I., Koshino H. et al. Fatal Hyperlipaemia in a Case of Metastatic Breast Cancer Treated by Tamoxifen. *Br J Surg*. 1987;74(7):586–587. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800740714>.

Информация об авторах:

Араблинский Никита Александрович, студент 6-го курса лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; nikita-arablinskij@yandex.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ostroumova.olga@mail.ru

Филиппова Анастасия Витальевна, ординатор 1-го года кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; filippova.96@mail.ru

Information about the authors:

Nikita A. Arablinskiy, 6th Year Student of the Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; nikita-arablinskij@yandex.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ostroumova.olga@mail.ru

Anastasiya V. Filippova, 1st Year Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; filippova.96@mail.ru

Комбинированное лечение больных пожилого и старческого возраста с локализованным раком поджелудочной железы

Л.И. Москвичева✉, ludamed16@mail.ru, Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, Д.В. Сидоров, Н.А. Гришин, М.В. Ложкин, А.Д. Каприн
Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Введение. Золотым стандартом лечения больных локализованной формой рака поджелудочной железы является радикальное оперативное вмешательство, характеризующееся высокой частотой развития послеоперационных осложнений и не реализующееся у пациентов с ослабленным общим функциональным статусом и наличием множественной тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Цель. Оценить безопасность и эффективность комбинированного лечения с включением монокимиотерапии препаратом гемцитабин и HIFU-терапии у больных пожилого и старческого возраста с локализованным аденогенным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 15 больных в возрасте 60 лет и старше с IIA- (T3N0M0) и IIB- (T3N1M0) стадией рака поджелудочной железы, общим функциональным статусом 2 балла по ECOG и высоким операционно-анестезиологическим риском, получавших паллиативное комбинированное лечение на базе МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2017 по 2020 г. HIFU-терапия проводилась на аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.), количество сеансов локального лечения составляло 3–8 за курс, они проводились ежедневно в промежутках между днями внутривенного введения гемцитабина в дозировке 1 000 мг/м² (1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.).

Результаты. Нежелательные явления при проведении системной лекарственной терапии были отмечены у 9 (60%) больных, местные осложнения HIFU-терапии – у 6 (37,5%) пациентов. Через 6 мес. после начала лечения контроль болевого синдрома был достигнут у 87,5% пациентов, локальное прогрессирование заболевания выявлено в 2 (13,3%) случаях, частичный ответ опухоли определен у 2 больных, стабилизация процесса – у 11 человек. Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 19 мес., медиана продолжительности жизни без прогрессирования – 12 мес. Общая 1-, 2-, 3-летняя выживаемость составила 80, 20, 13% соответственно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования – 54%.

Вывод. Результаты исследования демонстрируют перспективность применения комбинации HIFU-терапии и монокимиотерапии гемцитабином у соматически неоперабельных больных пожилого и старческого возраста с локализованным аденогенным раком поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, аденокарцинома, паллиативное лечение, химиотерапия, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU

Для цитирования: Москвичева Л.И., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Каприн А.Д. Комбинированное лечение больных пожилого и старческого возраста с локализованным раком поджелудочной железы. *Медицинский совет.* 2021;(9):122–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-122-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined treatment of patients with localized pancreatic cancer of elderly and senile age

Liudmila I. Moskvicheva✉, ludamed16@mail.ru, Larisa V. Bolotina, Anna L. Kornietskaya, Dmitry V. Sidorov, Nikolai A. Grishin, Mikhail V. Lozhkin, Andrey D. Kaprin

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

Abstract

Introduction. The gold standard for the treatment of patients with a localized form of pancreatic cancer is radical surgical intervention. It is characterized by a high frequency of postoperative complications and is not performed in patients with a weakened general functional status and the presence of multiple severe concomitant somatic pathology.

Purpose. The aim of this study is a assessment of the safety and effectiveness of combined treatment with the inclusion of gemcitabine chemotherapy and HIFU therapy in somatically inoperable patients with localized pancreatic adenocarcinoma of the elderly and senile age.

Materials and methods. This study involved 15 patients with stage II (T3N0-1M0) disease aged 60 years and older, with a performance status ECOG 2 and a high operational and anesthetic risk, who received palliative combined treatment on the basis

of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute in the period from 2017 to 2020. HIFU therapy was performed on the HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.), local treatment sessions were carried out in the amount of 3–8 per course, conducted daily, in the intervals between days of intravenous administration of gemcitabine at a dosage of 1000 mg/m² (1, 8, 15 days every 4 weeks).

Results. Adverse events of systemic drug therapy were observed in 9 (60%) patients, local complications of HIFU therapy – in 6 (37.5%) patients. 6 months after the start of treatment, pain control was achieved in 87.5% of patients, local progression of the disease was detected in 2 (13.3%) cases, and a partial tumor response was determined in 2 patients and stable disease in 11 patients. The median overall survival was 19 months, and the median progression-free survival was 12 months. The overall 1-, 2-, and 3-year survival rate was 80%, 20%, and 13%, respectively, and the 1-year progression-free survival rate was 54%.

Conclusions. The results of this study demonstrate the prospects of using a combination of HIFU therapy and gemcitabine monotherapy in somatically inoperable patients with localized pancreatic adenocarcinoma of the elderly and senile age.

Keyword: pancreatic cancer, adenocarcinoma, palliative care, chemotherapy, high-intensity focused ultrasound therapy, HIFU

For citation: Moskvicheva L.I., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L., Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Kaprin A.D. Combined treatment of patients with localized pancreatic cancer of elderly and senile age. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-122-128>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак поджелудочной железы (РПЖ) остается одной из наиболее неблагоприятных нозологических форм опухолей, которая характеризуется весьма ограниченными возможностями радикального хирургического лечения, а также выраженным негативным влиянием на общий функциональный статус больных [1].

РПЖ находится на 4-й и 5-й позиции среди причин смерти от онкологической патологии в Соединенных Штатах Америки и Европе [2]. Локализованный РПЖ диагностируется лишь у 15–25% больных. В настоящее время для определения резектабельности процесса могут быть использованы критерии, предложенные MD Anderson Cancer Center (MDACC), American Hepato-Pancreato-Biliary Association (АНРБА) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3–5].

Хирургическое лечение ранних стадий РПЖ может быть выполнено как открытым, так и малоинвазивным доступом, в т. ч. с использованием роботизированной техники. Данные способы являются сопоставимыми по показателям эффективности и безопасности [6–9].

Стандартным объемом хирургического лечения рака головки поджелудочной железы является классическая (с резекцией желудка) или пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция [10]. При локализации опухоли в теле и хвосте органа выполняют дистальную резекцию поджелудочной железы.

Основным фактором, определяющим продолжительность жизни больных РПЖ, является радикальность выполненного оперативного вмешательства. Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), радикальным считается удаление опухоли, при котором свободный от злокачественных клеток край удаленного

препарата составляет более 1 мм. В этом случае медиана общей продолжительности жизни больных может достигать 41,6 мес., а общая 5-летняя выживаемость – 37,7% [11]. Однако резекция R0 выполняется не более чем в 20% случаев при раке головки поджелудочной железы и в 23,5% – при локализации опухоли в дистальных отделах органа [12, 13]. В случае обнаружения опухолевых клеток в крае резекции при плановом морфологическом исследовании (R1-резекция) и проведении адьювантной химиотерапии общая 5-летняя выживаемость пациентов не превышает 10%, а медиана общей продолжительности жизни – 25 мес. [13].

Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения, частота развития послеоперационных осложнений, таких как панкреатический свищ, внутрибрюшное кровотечение, интраабдоминальный абсцесс, несостоятельность анастомозов, нарушение эвакуаторной функции желудка, раневая инфекция, достигает 41,8%, а послеоперационная летальность – 3–5% [14–16].

По данным ряда авторов, медиана общей продолжительности жизни больных с резектабельным РПЖ после выполнения только оперативного вмешательства составляет 16,9–20,2 мес., в случае реализации комбинации хирургического лечения и адьювантной химиотерапии – 20,1–23,6 мес., при проведении неоадьювантной лекарственной терапии (НАХТ) и хирургического этапа – 23,3–27,2 мес. [17–21]. При этом частота хирургического этапа после реализации НАПХТ достигает 23,8–65%, среди которых резекция R0 имеет место в 40–94% случаев [22].

По данным метаанализа, проведенного в 2018 г. E. Versteijne et al., включившего результаты лечения 3 484 больных с резектабельным и погранично-резектабельным РПЖ, общая частота резекций была ниже при неоадьювантном лекарственном лечении, чем

при выполнении оперативного вмешательства на первом этапе (66,0% против 81,3%; $p < 0,001$), однако резекция R0 достоверно чаще достигалась при проведении НАХТ (86,8% против 66,9%; $p < 0,001$). Частота выявления вторично измененных лимфатических узлов при плановом морфологическом исследовании удаленных препаратов составила 43,8% после неoadьювантной терапии и 64,8% в группе первичной хирургии ($p < 0,001$). Токсичность лекарственной терапии III степени была отмечена у 64% пациентов и включала гематологические нежелательные явления (лейкопению, тромбопению) и негематологические (тошноту, рвоту, диарею). После проведения НАХТ 17,8% пациентов не получили хирургическое лечение в связи с прогрессированием заболевания (64,4%), побочными явлениями химиотерапии или снижением функционального статуса (18,0%), отказом пациента (7,5%) и другими причинами [23].

Целесообразность проведения оперативного вмешательства у больных с локализованным РПЖ в возрасте 75 лет и старше продемонстрировали H.M. Park et al. В анализ вошли результаты лечения 49 пациентов. Медиана общей продолжительности жизни после постановки диагноза в группе хирургического лечения составила $17 \pm 5,5$ мес., в группе паллиативной противоопухолевой терапии – $10 \pm 2,8$ мес. За период наблюдения (медиана – 12 мес.) рецидив заболевания после оперативного вмешательства был выявлен у 71,1% пациентов, медиана безрецидивной продолжительности жизни составила 14 мес. Тяжелые послеоперационные осложнения (класс III–IV по классификации Clavien – Dindo) были зарегистрированы у 12 (31,6%) больных [24].

С начала XXI в. с целью паллиативного лечения пациентов различных возрастных групп с удовлетворительным функциональным статусом при наличии местнораспространенного или генерализованного РПЖ стали активно изучать возможность применения метода неинвазивной термической ультразвуковой абляции опухоли – высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии (high intensity focused ultrasound therapy, HIFU-терапии) в комбинации с различными режимами химиотерапии [25–27].

Эффективность комбинации HIFU-терапии и химиотерапии у пациентов со II–IV стадией РПЖ в возрасте 60 лет и старше продемонстрирована S.F. Tao et al. в 2019 г. [28]. В исследование было включено 38 пациентов: 21 мужчина и 17 женщин. Опухоль располагалась в головке, теле и хвосте поджелудочной железы в 42, 34 и 24% случаев соответственно. Средний исходный размер злокачественного новообразования составил 4,2 см.

HIFU-терапия проводилась на аппарате HIFUNIT-9000 (Shanghai Aishen Sci-Tec Co., Ltd.) с интенсивностью ультразвука 3–8 кВт/см², временем инсонации – 0,15–0,2 с, временным интервалом – 0,3–0,4 с, количеством импульсов в точку – 8–14; количеством активных преобразователей – 3–6, длительностью процедуры 3–40 мин. Все пациенты на первом этапе лечения получили 1 курс HIFU-терапии в объеме 5–16 ежедневных сеансов (медиана – 8). На следующий день после завершения локаль-

ного термического воздействия была начата системная лекарственная терапия в режиме GEMOX: гемцитабин 1 000 мг/м² в 1-й и 8-й дни; оксалиплатин 135 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла. Каждый пациент прошел не менее 3 курсов химиотерапии.

Основные нежелательные явления HIFU-воздействия были представлены временной болью в зоне воздействия во время сеанса (10,5%), абдоминальным болевым синдромом после лечения (13,1%), повышением температуры тела до 38,5 °C (5,2%), развитием обструктивной желтухи (5,2%). Токсические эффекты химиотерапии III–IV степени тяжести включали лейкопению (18,4%), анемию (2,6%), тромбоцитопению (10,5%), повышение уровня печеночных ферментов сыворотки крови (5,2%), тошноту и рвоту (2,6%).

В течение всего периода наблюдения за пациентами полный ответ опухоли (CR), частичный ответ (PR), стабилизация заболевания (SD) и прогрессирование болезни (PD) наблюдались в 1, 6, 22 и 9 случаях соответственно. Объективный ответ опухоли (CR + PR) составил 18,4% (7/38), контроль заболевания (CR + PR + SD) был достигнут у 76,3% (29/38) больных. Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ достоверно снизилась с $5,86 \pm 2,13$ балла на момент начала комбинированного лечения до $2,03 \pm 0,51$ балла после его завершения ($p < 0,01$).

Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 12,5 мес., общая 1-летняя выживаемость – 59,34%, медиана продолжительности жизни без прогрессирования – 6,7 мес., 1-летняя выживаемость без прогрессирования – 16,39% [28].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2017–2020 гг. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена комбинированное лечение, заключающееся в сочетании МХТ гемцитабином и HIFU-терапии, было проведено 15 пациентам с морфологически верифицированной протоковой аденокарциномой поджелудочной железы II стадии. Средний возраст больных составил $73,9 \pm 3,7$ года (60–81 год), все пациенты имели функциональный статус 2 балла по ECOG и являлись неоперабельными по сопутствующей патологии (рис. 1).

Согласно классификации TNM, рак поджелудочной железы IIA-стадии (T3N0M0) был диагностирован у 6 (40%) больных, IIB-стадии (T3N1M0) – у 9 (60%) пациентов. В 13 (86,7%) случаях злокачественная опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, в 2 (13,3%) – в теле органа. Максимальный размер опухоли на момент начала терапии составлял 23–52 мм (медиана – 37 мм). Болевой синдром, обусловленный опухолевым процессом, имел место у 8 пациентов, выраженность его варьировала от 3 до 8 баллов по визуально-аналоговой шкале (среднее значение – 5,6 балла).

HIFU-терапия проводилась на аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.) (рис. 2). Сеансы локального лечения осуществлялись в количестве 3–8 за курс, проводились ежедневно в промежутках между днями внутривенного введения гемцита-

- **Рисунок 1.** Распределение сопутствующих заболеваний пациентов в зависимости от принадлежности к системе органов
- **Figure 1.** Distribution of concomitant diseases of patients depending on the organ system



бина в дозе 1 000 мг/м² (1, 8, 15-й дни каждые 4 нед.). Среднее число циклов HIFU-терапии составило 9,3 (3–23), среднее количество сеансов за курс – 4,9 (3,1–8). Сеансы локального воздействия имели следующие параметры: частота излучения 1,0 ± 0,1 МГц, фокусное расстояние излучающих линз 150 мм; длительность инсонации – 200 мсек, длительность паузы между импульсами 50 мсек; число повторений импульсов – 100–200 ударов в одну точку; средняя мощность инсонации за курс – 400–600 Вт; длительность одного сеанса HIFU-терапии – 35–50 мин. С целью профилактики развития осложнений, а также снижения уровня болевого порога всем пациентам за 40–60 мин до процедуры выполняли внутримышечное введение стандартной дозы нестероидного противовоспалительного препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов курсы HIFU-терапии были проведены в запланированном объеме (преждевременного окончания сеансов или курсов, связанных с переносимостью процедуры, не было). Число сеансов воздействия определялось размерами опухолевого очага, а также возможностью больных сохранять неподвижное положение лежа в прон-позиции. Мощность инсонации подбиралась в зависимости от субъективных болевых ощущений пациентов. У 2 (13%) больных во время 3 сеансов суммарно было отмечено развитие приступа тошноты, выраженность которой также снижалась при уменьшении мощности излучения и не требовала прекращения процедуры.

Нежелательные явления системной лекарственной терапии были отмечены у 9 (60%) больных. Токсические явления 1–2-й степени у 8 пациентов были представлены нейтропенией (7%), тромбоцитопенией (13%), анемией (10%), тошнотой и рвотой (13%), общей слабостью (20%). Тромбоцитопения и лейкопения 3–4-й степени были отмечены у 2 больных (13,3%). Случаев фебрильной нейтропении зафиксировано не было.

Местные осложнения HIFU-терапии наблюдались у 6 (37,5%) пациентов и включали ожоги 1–3-й степени (3 человека, 18,75%), склероз подкожной жировой клетчатки в зоне прохождения УЗ-луча (3 больных, 18,75%), развитие явлений механической желтухи (2 пациента, 12,5%), потребовавших проведения рестентирования желчных протоков, острый реактивный панкреатит (1 случай, 6,25%), образование псевдокисты поджелудочной железы (1 случай, 6,25%).

Снижение уровня абдоминального болевого синдрома на фоне лечения на 1–2 балла от исходного уровня по ВАШ было отмечено у 2 пациентов, у 1 больного отмечено постепенное увеличение выраженности боли, потребовавшее коррекции обезболивающей терапии, в 5 случаях выраженность боли оставалась прежней на протяжении первых 6 мес. терапии. Таким образом, после полугода лечения контроль болевого синдрома был достигнут у 87,5% пациентов.

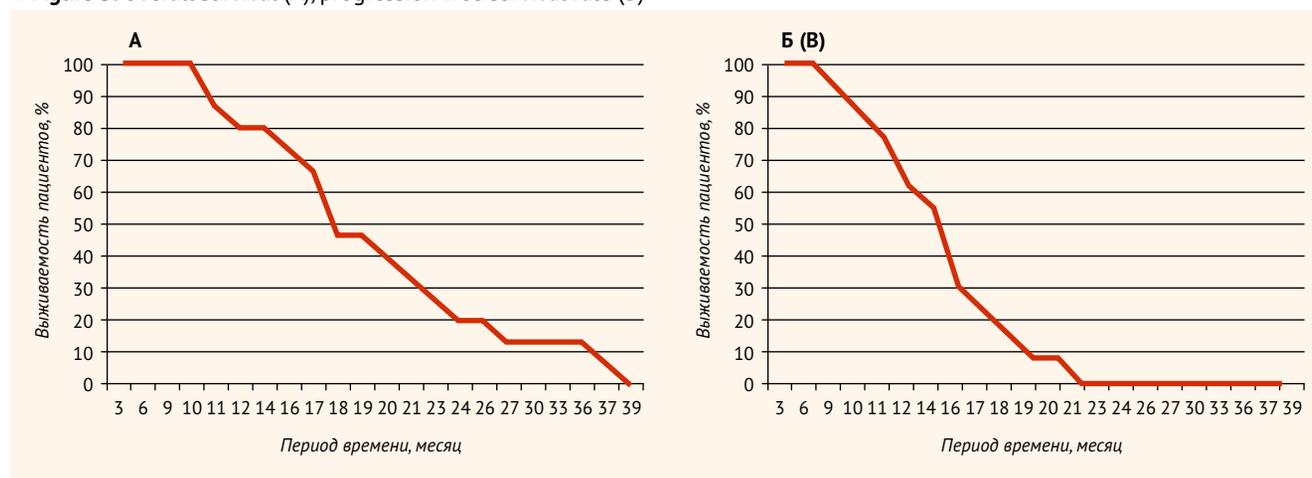
При оценке эффективности лечения по критериям RECIST 1.1 по окончании первых 3 курсов комбинированного лечения объективный ответ опухоли был достигнут у всех пациентов: стабилизация процесса наблюдалась у 14 больных, частичный ответ – у 1 пациентки. При оценке данных показателей через 6 мес. лечения увеличение размеров опухоли, соответствующее прогрессированию заболевания, отмечено в 2 (13,3%) случаях, частичный ответ опухоли определен у 2 (13,3%) больных, стабилизация заболевания – у 11 (73,3%) пациентов.

Медиана общей продолжительности жизни больных составила 19 мес. (10–37 мес.), медиана продолжительности жизни без прогрессирования – 12 мес. (5–20 мес.). Для пациентов со IIA-стадией болезни данные показатели оказались равными 21 и 12 мес., со IIB-стадией – 17 и 8 мес. соответственно. Анализ выживаемости осуществлялся по методу Каплана – Майера: общая 1-, 2-, 3-летняя выживаемость составила 80, 20, 13% соответственно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования – 54% (рис. 3).

- **Рисунок 2.** Аппарат для проведения HIFU-терапии – HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.)
- **Figure 2.** HIFU therapy Device – HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd.)



● **Рисунок 3.** Общая выживаемость пациентов (А), выживаемость без прогрессирования (Б)
 ● **Figure 3.** Overall survival (A), progression-free survival rate (B)



ВЫВОДЫ

Таким образом, применение для лечения локализованного РПЖ у соматически неоперабельных пациентов пожилого и старческого возраста предложенной комбинации HIFU-терапии с системной монокимиотерапией гемцитабином демонстрирует удовлетворительную переносимость, относительно низкую токсичность, отсут-

ствие тяжелых осложнений локального компонента терапии, тенденцию к увеличению ранних и отдаленных показателей эффективности лечения, что определяет перспективность дальнейшего изучения данной лечебной стратегии.

Поступила / Received 04.05.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2021
 Принята в печать / Accepted 02.06.2021

Список литературы

1. Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Возможности химиотерапии у больных местно-распространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(4):118–134. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>.
2. Bradley A., Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):4354. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40951-6>.
3. Masiak-Segit W., Rawicz-Pruszyński K., Skórzewska M., Polkowski W.P. Surgical Treatment of Pancreatic Cancer. *Pol Przegl Chir*. 2018;90(2):45–53. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7493>.
4. Katz M.H., Marsh R., Herman J.M., Shi Q., Collison E., Venook A.P. et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Need for Standardization and Methods for Optimal Clinical Trial Design. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(8):2787–2795. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2886-9>.
5. Katz M.H.G., Ou F.S., Herman J.M., Ahmad S.A., Wolpin B., Marsh R. et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology (ALLIANCE) Trial A021501: Preoperative Extended Chemotherapy vs. Chemotherapy plus Hypofractionated Radiation Therapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas. *BMC Cancer*. 2017;17(1):505. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3441-z>.
6. Pędziwiatr M., Małczak P., Major P., Witowski J., Kuśniercz-Cabala B., Ceranowicz P., Budzyński A. Minimally Invasive Pancreatic Cancer Surgery: What Is the Current Evidence? *Med Oncol*. 2017;34(7):125. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0984-4>.
7. Zureikat A.H., Nguyen K.T., Bartlett D.L., Zeh H.J., Moser A.J. Robotic-Assisted Major Pancreatic Resection and Reconstruction. *Arch Surg*. 2011;146(3):256–261. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.246>.
8. Kendrick M.L., Cusati D. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: Feasibility and Outcome in an Early Experience. *Arch Surg*. 2010;145(1):19–23. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.243>.
9. Mohammed S., Van Buren G. 2nd, Fisher W.E. Pancreatic Cancer: Advances in Treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9354–9360. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071330>.
10. Hüttner F.J., Fitzmaurice C., Schwarzer G., Seiler C.M., Antes G., Büchler M.W., Diener M.K. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD006053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006053.pub6>.
11. Strobel O., Hank T., Hinz U., Bergmann F., Schneider L., Springfield C. et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg*. 2017;265(3):565–573. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001731>.
12. Hank T., Hinz U., Tarantino I., Kaiser J., Niesen W., Bergmann F. et al. Validation of at Least 1 mm as Cut-Off for Resection Margins for Pancreatic Adenocarcinoma of the Body and Tail. *Br J Surg*. 2018;105(9):1171–1181. <https://doi.org/10.1002/bjs.10842>.
13. Niesen W., Hank T., Büchler M., Strobel O. Local Radicality and Survival Outcome of Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3(5):464–475. <https://doi.org/10.1002/ags3.12273>.
14. Witzigmann H., Diener M.K., Kienkötter S., Rossion I., Bruckner T., Bärbel W. et al. No Need for Routine Drainage After Pancreatic Head Resection: The Dual-Center, Randomized, Controlled PANDRA Trial (ISRCTN04937707). *Ann Surg*. 2016;264(3):528–537. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001859>.
15. Ejaz A., He J. Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer: Perspective from the United States. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(1):1. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.02.01>.
16. Adam M.A., Choudhury K., Dinan M.A., Reed S.D., Scheri R.P., Blazer D.G. 3rd et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreaticoduodenectomy for Cancer: Practice Patterns and Short-term Outcomes among 7061 Patients. *Ann Surg*. 2015;262(2):372–377. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001055>.
17. Bradley A., Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):4354. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40951-6>.
18. Petrelli F., Coiu A., Borgonovo K., Cabiddu M., Ghilardi M., Lonati V. et al. FOLFIRINOX-Based Neoadjuvant Therapy in Borderline Resectable or Unresectable Pancreatic Cancer: A Meta-analytical Review of Published Studies. *Pancreas*. 2015;44(4):515–521. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000314>.
19. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Buschenfelde C., Friess H., Kleeff J. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Response and Resection Percentages. *PLoS Med*. 2010;7(4):e1000267. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000267>.
20. O'Reilly E.M., Perelshteyn A., Jarnagin W.R., Schattner M., Gerdes H., Capanu M. et al. A Single-Arm, Nonrandomized Phase II Trial of Neoadjuvant Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients with Resectable

- Pancreas Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2014;260(1):142–148. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000251>.
21. Heinrich S, Pestalozzi B, Schafer M, Weber A, Bauerfeind P, Knuth A, Clavien P. Prospective Phase II Trial on Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2526–2531. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5556>.
 22. D'Angelo F, Antolino L, Farcomeni A, Sirimarco D, Kazemi Nava A, De Siena M, et al. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer: Evidence-Based Medicine? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Oncol.* 2017;34(5):85. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0951-0>.
 23. Versteijne E, Vogel J.A., Besselink M.G., Busch O.R.C., Wilmink J.W., Daams J.G. et al. Meta-Analysis Comparing Upfront Surgery with Neoadjuvant Treatment in Patients with Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Br J Surg.* 2018;105(8):946–958. <https://doi.org/10.1002/bjs.10870>.
 24. Park H.M., Park S.J., Han S.S., Kim S.H. Surgery for Elderly Patients with Resectable Pancreatic Cancer, a Comparison with Non-Surgical Treatments: A Retrospective Study Outcomes of Resectable Pancreatic Cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1090. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6255-3>.
 25. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местнораспространенном раке поджелудочной железы. *Исследования и практика в медицине.* 2018;5(2):86–99. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-2-10>.
 26. Сулейманов Э.А., Филоненко Е.В., Москвичева Л.И., Каприн А.Д., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Исаев А.Р. Возможности HIFU-терапии на современном этапе. *Исследования и практика в медицине.* 2016;3(3):76–82. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-3-8>.
 27. Хитрова А.Н., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Москвичева Л.И. Проведение высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в рамках комбинированного лечения неоперабельной большой раком поджелудочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2020;9(1):50–54. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901150>.
 28. Tao S.F., Gu W.H., Gu J.C., Zhu M.L., Wang Q., Zheng L.Z. A Retrospective Case Series Of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer. *Oncotargets Ther.* 2019;12:9735–9745. <https://doi.org/10.2147/OTT.S220299>.
-
- ## References
1. Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Possibilities of Palliative Chemotherapy in Patients with Locally Advanced and Metastatic Pancreatic Cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2020;7(4):118–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>.
 2. Bradley A., Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):4354. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40951-6>.
 3. Masiak-Segit W, Rawicz-Pruszyński K., Skórzewska M., Polkowski W.P. Surgical treatment of Pancreatic Cancer. *Pol Przegl Chir.* 2018;90(2):45–53. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7493>.
 4. Katz M.H., Marsh R., Herman J.M., Shi Q., Collison E., Venook A.P. et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Need for Standardization and Methods for Optimal Clinical Trial Design. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2787–2795. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2886-9>.
 5. Katz M.H.G., Ou F.S., Herman J.M., Ahmad S.A., Wolpin B., Marsh R. et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology (ALLIANCE) Trial A021501: Preoperative Extended Chemotherapy vs. Chemotherapy plus Hypofractionated Radiation Therapy for Borderline Resectable Adenocarcinoma of the Head of the Pancreas. *BMC Cancer.* 2017;17(1):505. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3441-z>.
 6. Pędziwiatr M., Matczak P., Major P., Witowski J., Kuśnierz-Cabala B., Ceraonowicz P., Budzyński A. Minimally Invasive Pancreatic Cancer Surgery: What Is the Current Evidence? *Med Oncol.* 2017;34(7):125. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0984-4>.
 7. Zureikat A.H., Nguyen K.T., Bartlett D.L., Zeh H.J., Moser A.J. Robotic-Assisted Major Pancreatic Resection and Reconstruction. *Arch Surg.* 2011;146(3):256–261. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.246>.
 8. Kendrick M.L., Cusati D. Total Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy: Feasibility and Outcome in an Early Experience. *Arch Surg.* 2010;145(1):19–23. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.243>.
 9. Mohammed S., Van Buren G. 2nd, Fisher W.E. Pancreatic Cancer: Advances in Treatment. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9354–9360. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071330>.
 10. Hüttner FJ, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Büchler MW, Diener MK. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD006053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006053.pub6>.
 11. Strobel O., Hank T., Hinz U., Bergmann F., Schneider L., Springfield C. et al. Pancreatic Cancer Surgery: The New R-status Counts. *Ann Surg.* 2017;265(3):565–573. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001731>.
 12. Hank T., Hinz U., Tarantino I., Kaiser J., Niesen W., Bergmann F. et al. Validation of at Least 1 mm as Cut-Off for Resection Margins for Pancreatic Adenocarcinoma of the Body and Tail. *Br J Surg.* 2018;105(9):1171–1181. <https://doi.org/10.1002/bjs.10842>.
 13. Niesen W., Hank T., Büchler M., Strobel O. Local Radicality and Survival Outcome of Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(5):464–475. <https://doi.org/10.1002/ags3.12273>.
 14. Witzigmann H., Diener M.K., Kienkötter S., Rossion I., Bruckner T., Bärbel W. et al. No Need for Routine Drainage After Pancreatic Head Resection: The Dual-Center, Randomized, Controlled PANDRA Trial (ISRCTN04937707). *Ann Surg.* 2016;264(3):528–537. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001859>.
 15. Ejaz A., He J. Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Cancer: Perspective from the United States. *Chin Clin Oncol.* 2017;6(1):1. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.02.01>.
 16. Adam M.A., Choudhury K., Dinan M.A., Reed S.D., Scheri R.P., Blazer D.G. 3rd et al. Minimally Invasive Versus Open Pancreaticoduodenectomy for Cancer: Practice Patterns and Short-term Outcomes among 7061 Patients. *Ann Surg.* 2015;262(2):372–377. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001055>.
 17. Bradley A., Van Der Meer R. Upfront Surgery versus Neoadjuvant Therapy for Resectable Pancreatic Cancer: Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):4354. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40951-6>.
 18. Petrelli F., Coiu A., Borgonovo K., Cabiddu M., Ghilardi M., Lonati V. et al. FOLFIRINOX-Based Neoadjuvant Therapy in Borderline Resectable or Unresectable Pancreatic Cancer: A Metaanalytical Review of Published Studies. *Pancreas.* 2015;44(4):515–521. <https://doi.org/10.1097/mpa.0000000000000314>.
 19. Gillen S., Schuster T., Meyer Zum Buschenfelde C., Friess H., Kleeff J. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Response and Resection Percentages. *PLoS Med.* 2010;7(4):e1000267. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000267>.
 20. O'Reilly E.M., Perelshteyn A., Jarnagin W.R., Schattner M., Gerdes H., Capanu M. et al. A Single-Arm, Nonrandomized Phase II Trial of Neoadjuvant Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients with Resectable Pancreas Adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2014;260(1):142–148. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000251>.
 21. Heinrich S, Pestalozzi B, Schafer M, Weber A, Bauerfeind P, Knuth A, Clavien P. Prospective Phase II Trial on Neoadjuvant Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Resectable Adenocarcinoma of the Pancreatic Head. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2526–2531. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.5556>.
 22. D'Angelo F, Antolino L, Farcomeni A, Sirimarco D, Kazemi Nava A, De Siena M, et al. Neoadjuvant Treatment in Pancreatic Cancer: Evidence-Based Medicine? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Oncol.* 2017;34(5):85. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0951-0>.
 23. Versteijne E, Vogel J.A., Besselink M.G., Busch O.R.C., Wilmink J.W., Daams J.G. et al. Meta-Analysis Comparing Upfront Surgery with Neoadjuvant Treatment in Patients with Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Br J Surg.* 2018;105(8):946–958. <https://doi.org/10.1002/bjs.10870>.
 24. Park H.M., Park S.J., Han S.S., Kim S.H. Surgery for Elderly Patients with Resectable Pancreatic Cancer, a Comparison with Non-Surgical Treatments: A Retrospective Study Outcomes of Resectable Pancreatic Cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1090. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6255-3>.
 25. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. The Possibilities of Modern Methods of Ablation in Non-Resectable Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2018;5(2):86–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-2-10>.
 26. Suleimanov E.A., Filonenko E.V., Moskviceva L.I., Kaprin A.D., Kostin A.A., Samsonov Yu.V., Isaev A.R. The Possibility of HIFU Therapy at the Present Stage. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2016;3(3):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-3-8>.
 27. Khitrova A.N., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L., Moskviceva L.I. High-Intensity Focused Ultrasound Therapy as Part of Combined Treatment for Inoperable Pancreatic Cancer. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = PA. Herzen Journal of Oncology.* 2020;9(1):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2020901150>.
 28. Tao S.F., Gu W.H., Gu J.C., Zhu M.L., Wang Q., Zheng L.Z. A Retrospective Case Series Of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer. *Oncotargets Ther.* 2019;12:9735–9745. <https://doi.org/10.2147/OTT.S220299>.

Вклад авторов:

Концепция исследования – Москвичева Л.И., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л.
 Написание текста – Москвичева Л.И.
 Сбор материала – Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л., Гришин Н.А., Ложкин М.В.
 Анализ материала – Гришин Н.А.
 Статистическая обработка – Москвичева Л.И.
 Редактирование – Болотина Л.В., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Каприн А.Д.
 Критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания – Болотина Л.В., Сидоров Д.В.

Contribution of authors:

Study concept – Liudmila I. Moskvicheva, Larisa V. Bolotina, Anna L. Kornietskaya
 Text development – Liudmila I. Moskvicheva
 Material collection – Liudmila I. Moskvicheva, Anna L. Kornietskaya, Nikolai A. Grishin, Mikhail V. Lozhkin
 Material analysis – Nikolai A. Grishin
 Statistical processing – Liudmila I. Moskvicheva
 Editing – Larisa V. Bolotina, Dmitry V. Sidorov, Mikhail V. Lozhkin, Andrey D. Kaprin
 Critical revision with the addition of important intellectual content – Larisa V. Bolotina, Dmitry V. Sidorov

Информация об авторах:

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0002-5750-8492; ludamed16@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-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; lbolotina@yandex.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0003-0092-0459; kornietskaya@mail.ru

Сидоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0002-8282-9351; dvsidorov_65@mail.ru

Гришин Николай Александрович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0003-1703-9115; grishinlap@mail.ru

Ложкин Михаил Владимирович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0003-1125-1131; lm-ls@mail.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID: 0000-0001-8784-8415; kaprin@mail.ru

Information about authors:

Liudmila I. Moskvicheva, Oncologist of the Ultrasound Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0002-5750-8492; ludamed16@mail.ru

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

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0003-0092-0459; kornietskaya@mail.ru

Dmitry V. Sidorov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0002-8282-9351; dvsidorov_65@mail.ru

Nikolai A. Grishin, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0003-1703-9115; grishinlap@mail.ru

Mikhail V. Lozhkin, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Abdominal Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0003-1125-1131; lm-ls@mail.ru

Andrey D. Kaprin, Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; ORCID: 0000-0001-8784-8415; kaprin@mail.ru

Клиническое наблюдение достижения частичного эффекта на второй линии лекарственной терапии рамуцирумабом с FOLFIRI у 74-летнего пациента HER2-негативной аденокарциномой желудка

Н.С. Бесова¹✉, ORCID: 0000-0002-1693-0523, besovans@mail.ru

Т.А. Титова¹, ORCID: 0000-0002-5039-6360, tatiana.titovadoc@gmail.com

А.Е. Калинин¹, ORCID: 0000-0001-7457-3889, main2001@inbox.ru

В.А. Шаленков¹, ORCID: 0000-0002-0884-561X, do71@yandex.ru

И.С. Стилиди^{1,2,3}, ORCID: 0000-0002-0493-1166, stilydi@yandex.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

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

Резюме

По данным мировой статистики, рак желудка (РЖ) среди злокачественных новообразований занимает 5-е место по заболеваемости и 3-е – по смертности. Значительную часть больных составляют пациенты пожилого возраста, доля которых в реальной клинической практике может достигать 60%. Рамуцирумаб входит в число стандартов лекарственной терапии второй линии как в монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом. Целесообразность назначения рамуцирумаба пациентам с диссеминированным РЖ пожилого возраста и его удовлетворительная переносимость показаны при подгрупповом анализе исследований REGARD и RAINBOW. Применение паклитаксела, входящего в стандартные режимы 1-й линии лечения, может быть ограничено персистирующей нейротоксичностью – побочным эффектом производных платины. В связи с этим в качестве терапии 2-й линии начато изучение эффективности комбинации рамуцирумаба с режимом FOLFIRI. В статье представлен клинический случай достижения частичного эффекта на 2-й линии лечения рамуцирумабом с режимом FOLFIRI у 74-летнего пациента HER2-негативной аденокарциномой желудка при регистрации бурного прогрессирования после 4 курсов химиотерапии 1-й линии в режиме XELOX. Переносимость 2-й линии была приемлемой: наблюдались астения 1-й ст., стоматит 1–2-й ст., нейтропения 3-й ст., в связи с чем доза иринотекана была редуцирована до 165 мг/м². К июню 2021 г. проведено 10 28-дневных циклов лечения, которое продолжается. Длительность контроля заболевания на 2-й линии лечения составила 11+ мес., из них 9+ мес. – на фоне лекарственной терапии в режиме FOLFIRI с рамуцирумабом.

Ключевые слова: рак желудка, пожилой пациент, FOLFIRI, рамуцирумаб, вторая линия лечения

Для цитирования: Бесова Н.С., Титова Т.А., Калинин А.Е., Шаленков В.А., Стилиди И.С. Клиническое наблюдение достижения частичного эффекта на второй линии лекарственной терапии рамуцирумабом с FOLFIRI у 74-летнего пациента HER2-негативной аденокарциномой желудка. *Медицинский совет.* 2021;(9):130–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-130-136>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Case report of partial response on second line with Ramucirumab and FOLFIRI in treatment of 74 year old male with metastatic HER2-negative gastric adenocarcinoma

Natalia S. Besova¹✉, ORCID: 0000-0002-1693-0523, besovans@mail.ru

Tatiana A. Titova¹, ORCID: 0000-0002-5039-6360, tatiana.titovadoc@gmail.com

Aleksey E. Kalinin¹, ORCID: 0000-0001-7457-3889, main2001@inbox.ru

Vaslily A. Shalencov¹, ORCID: 0000-0002-0884-561X, do71@yandex.ru

Ivan S. Stilydi^{1,2,3}, ORCID: 0000-0002-0493-1166, stilydi@yandex.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

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

Abstract

According to the data of the world statistics, gastric cancer (GC) occupies the 5th place by morbidity and the 3rd one by mortality among malignant neoplasms. A significant proportion of patients are elderly patients, the proportion of which in real clinical practice can reach up to 60%. Ramucirumab is among the standards of second-line drug therapy both in monotherapy and in combination with paclitaxel. The feasibility of prescribing ramucirumab to patients with disseminated cancer of the elderly and its satisfactory tolerability is shown in a subgroup analysis of the REGARD and RAINBOW studies. The use of paclitaxel, included in the standard first-line regimens, may be limited by persistent neurotoxicity, a side effect of platinum derivatives. In this regard, the effectiveness of the combination of ramucirumab with the FOLFIRI regimen as a second-line therapy began to be studied. The article presents a clinical case of achieving a partial effect on the second-line therapy with ramucirumab with FOLFIRI regimen in a 74-year-old patient with HER2-negative gastric adenocarcinoma while registering rapid progression after 4 courses of first-line chemotherapy in XELOX regimen. Tolerability of the second line was acceptable: asthenia grade 1, stomatitis grade 1-2, neutropenia grade 3 were observed, so the irinotecan dose was reduced to 165 mg/m². By June 2021, there were 10 28-day cycles of treatment, which is ongoing. The duration of disease control in the second line therapy was 11+ months, of which 9+ months – on the background of FOLFIRI regimen drug therapy with ramucirumab.

Keywords: gastric cancer, elderly patient, FOLFIRI, ramucirumab, second-line therapy

For citation: Besova N.S., Titova T.A., Kalinin A.E., Shalnikov V.A., Stilidi I.S. Case report of partial response on second line with Ramucirumab and FOLFIRI in treatment of 74 year old male with metastatic HER2-negative gastric adenocarcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-130-136>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) среди злокачественных новообразований входит в пятерку мировых лидеров, занимая 5-е место по заболеваемости, но 3-е – по смертности, согласно статистическим данным [1]. В Российской Федерации заболеваемость РЖ несколько ниже и находится на 7-м месте в структуре онкологической заболеваемости за 2019 г., составляя 5,7%, однако по показателю смертности РЖ несколько опережает мировой показатель, занимая 2-е место (9,8%) в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований [2]. В России обращает на себя внимание высокий показатель запущенности: согласно статистическим данным, в 2019 г. РЖ занял 3-е место по среднероссийскому показателю несвоевременной диагностики (IV ст.), при этом 45,8% больных с впервые выявленным заболеванием умерло в течение первого года с момента установления диагноза [3].

Неудовлетворительные эпидемиологические показатели стимулируют постоянный поиск новых противоопухолевых лекарственных препаратов и их комбинаций с целью повышения эффективности лечения и увеличения выживаемости больных.

При диссеминированном раке желудка (дрЖ) без гиперэкспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста человека 2-го типа (HER2) или амплификации гена HER2/neu практически единственным методом лечения является лекарственная терапия. Наиболее распространенным стандартом первой линии лечения являются двухкомпонентные режимы химиотерапии (дуплеты) фторпиримидинов в комбинации с производными платины [4–7] или иринотеканом [8, 9].

Успешной оказалась попытка повышения эффективности химиотерапии 1-й линии путем усиления стандартного дуплета третьим препаратом – доцетакселом. Согласно данным международного мультицентрового клинического исследования V325, трехкомпонентный

режим (триплет), представляющий собой комбинацию доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила (5-ФУ), в режиме непрерывной длительной инфузии (DCF) ненамного, но значимо превзошел стандартную комбинацию цисплатина с 5-ФУ по всем параметрам эффективности [10]. Добавление третьего компонента существенно повысило токсичность лечения, что породило ряд модификаций, но не помешало триплету стать стандартом 1-й линии лечения при дрЖ для определенного контингента пациентов.

Таргетная терапия ввиду низкой эффективности не нашла широкого применения при дрЖ. Единственным препаратом таргетной терапии, вошедшим в стандарты 1-й линии лечения, стал трастузумаб. Результаты международного мультицентрового рандомизированного клинического исследования TOGA [11] сделали назначение трастузумаба в комбинации с платино-фторпиримидиновым дуплетом обязательным при дрЖ с гиперэкспрессией рецепторов HER2.

Повышение эффективности 1-й линии лечения привело к увеличению, пусть и незначительному, продолжительности жизни больных и повышению ее качества, что сделало возможным проведение лекарственной терапии 2-й линии и увеличило частоту ее назначения.

В рандомизированных клинических исследованиях были доказаны целесообразность и эффективность 2-й линии лечения по сравнению с оптимальной симптоматической терапией. Как правило, назначали препараты, не входившие в состав терапии 1-й линии, в монорежиме: иринотекан, доцетаксел, паклитаксел. При этом в процессе исследования была доказана их равная эффективность: медианы общей выживаемости (ОВ) составили 4,0–8,4, 5,2, 9,5 мес. для иринотекана, доцетаксела и паклитаксела соответственно [12–15].

Качественно новым этапом в развитии 2-й линии лечения стало внедрение в клиническую практику ингибитора рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR2) рамуцирумаба. Препарат обладал

не только самостоятельной противоопухолевой эффективностью, согласно исследованию REGARD [16], но и значимо повышал эффективность паклитаксела во 2-й линии лечения в исследовании RAINBOW [17], что привело к включению рамудиумаба в монорежиме или в комбинации с паклитакселом в стандарты терапии 2-й линии при ДРЖ.

Значительную часть больных ДРЖ составляют пациенты пожилого возраста. По данным регистра SEER, в США в период 1975–2014 гг. было выявлено 157 258 случаев заболевания РЖ, средний возраст заболевших составил 67,4 года: у женщин – 69,6, у мужчин – 67,5. Более 90% случаев приходилось на возраст 45–85+ лет с максимумом у мужчин в возрасте 70–74 года (15,1%), у женщин – 85+ лет (17,9%) [18].

В итальянской провинции Кремона средний возраст пациентов с впервые диагностированным РЖ составил 73 года у мужчин и 78 лет у женщин [19].

В мультицентровом анализе результатов применения 2-й линии лечения в реальной клинической практике Италии пожилые пациенты составили 31,8% от всей популяции [20].

Категория больных пожилого возраста является чрезвычайно гетерогенной популяцией, требующей специальной гериатрической оценки перед назначением лекарственной терапии в связи с повышенным риском развития тяжелых побочных эффектов лечения. Эта категория пациентов в целом, как правило, ограниченно представлена в рандомизированных клинических исследованиях, включающих только часть больных пожилого возраста, которые находятся в хорошем функциональном статусе, не страдают полиморбидностью, полипрагмазией, без старческих синдромов, ведут активный образ жизни, т. е. пациентов, биологический возраст которых намного меньше.

Так, в клинические исследования рамудиумаба REGARD и RAINBOW включали пациентов с ДРЖ с функциональным статусом по шкале ECOG 0 или 1. Пациенты в возрасте 65 лет и старше составили 36% в исследовании REGARD и 37% – в исследовании RAINBOW. В то же время в рутинной клинической практике доля пациентов пожилого возраста, т. е. 65 лет и старше, составляет 60% [21].

При подгрупповом анализе результатов исследования REGARD в различных возрастных группах показано улучшение общей выживаемости пожилых пациентов, получавших рамудиумаб во 2-й линии лечения, по сравнению с плацебо: у пациентов ≥ 65 лет медиана ОВ составила 5,2 против 3,5 мес. (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,48–1,08), у пациентов ≥ 70 лет – 5,9 против 3,8 мес. (ОР 0,73; 95% ДИ: 0,44–1,23), у пациентов ≥ 75 лет – 9,3 против 3,8 мес. (ОР 0,59; 95% ДИ: 0,25–1,37) соответственно. При подгрупповом анализе исследования RAINBOW добавление рамудиумаба к паклитакселу по сравнению с монотерапией паклитакселом также привело к увеличению общей выживаемости пожилого контингента больных: у пациентов ≥ 65 лет медиана ОВ составила 10,7 против 8,6 мес. (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,66–1,18), у пациентов ≥ 70 лет – 10,8 против 8,7 мес. (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,60–1,28), но у пациентов ≥ 75 лет медианы ОВ – 11 мес. – не отличались (ОР 0,97; 95% ДИ: 0,47–2,01).

Наряду с увеличением общей выживаемости лечение рамудиумабом сопровождалось и увеличением выживаемости без прогрессирования во всех возрастных подгруп-

пах. В исследовании REGARD при лечении рамудиумабом по сравнению с плацебо в возрастной подгруппе ≥ 65 лет медиана ВБП была 2,8 против 1,4 мес. (ОР 0,48; 95% ДИ: 0,32–0,72), у пациентов ≥ 70 лет – 2,1 против 1,4 мес. (ОР 0,56; 95% ДИ: 0,34–0,92), у пациентов ≥ 75 лет – 2,8 против 1,4 мес. (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,19–0,95).

Аналогичные результаты были получены и при подгрупповом анализе исследования RAINBOW. Добавление рамудиумаба к паклитакселу по сравнению с монотерапией паклитакселом также приводило к увеличению общей выживаемости без прогрессирования у пожилого контингента больных: у пациентов ≥ 65 лет медиана ВБП составила 4,6 против 2,9 мес. (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,55–0,94), у пациентов ≥ 70 лет – 4,7 против 2,9 мес. (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,47–0,97), у пациентов ≥ 75 лет – 4,2 против 2,8 мес. (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,33–1,47).

В обоих исследованиях токсичность ≥ 3 -й степени тяжести в возрастных подгруппах до 65 и старше 65 лет была сравнима. Следует отметить, что в исследовании RAINBOW частота нейтропении и лейкопении ≥ 3 -й степени тяжести относительно чаще регистрировались у лиц ≥ 65 лет вне зависимости от лечебной подгруппы [22].

Приводим клиническое наблюдение применения рамудиумаба во 2-й линии лечения пожилого больного ДРЖ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 74 года, обратился в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина в январе 2020 г. с жалобами на дискомфорт в эпигастральной области, выраженную слабость, жидкий темный стул. В общем анализе крови гемоглобин 73 г/л. ECOG = 2, тяжесть состояния была обусловлена анемией.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) в нижней трети тела желудка по задней стенке определялась массивная опухоль с глубоким изъязвлением, с прилежащей опухолевой инфильтрацией и подрытыми краями, опухоль диффузно контактно кровоточила (рис. 1). При эндосонографии установлено вращение опухоли в мышечный слой стенки желудка. Выполнена биопсия опухоли.

При гистологическом исследовании биоптата выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома желудка,

- Рисунок 1. Кровотокающая опухоль желудка
- Figure 1. Bleeding gastric tumor



иммуногистохимически (ИГХ) HER2-отрицательная, без микросателлитной нестабильности (MSS) и экспрессии PD-L1 (CPS = 0). При компьютерной томографии с внутривенным контрастированием данных о метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов или об отдаленных метастазах не было получено. Таким образом, пациенту был установлен диагноз «рак тела желудка cT2N0M0».

На междисциплинарном консилиуме было принято решение о выполнении на 1-м этапе оперативного лечения.

28 января 2020 г. пациенту выполнена верхнесрединная лапаротомия, при ревизии париетальная брюшина гладкая, блестящая. На границе нижней трети тела и антрального отдела желудка пальпаторно определялась экзофитная опухоль размерами до 4,0 см, на висцеральной поверхности IV сегмента печени было выявлено образование до 0,5 см в диаметре. Выполнена биопсия образования со срочным гистологическим исследованием, согласно заключению которого морфологическая картина соответствовала метастазу аденокарциномы. Учитывая осложненное течение рака желудка, высокий риск рецидива кровотечения, необходимость проведения лекарственной терапии, пациенту были выполнены паллиативная дистальная субтотальная резекция желудка, резекция IV сегмента печени, лимфодиссекция D2.

При плановом гистологическом исследовании послеоперационного материала в ткани печени был подтвержден метастаз аденокарциномы, в стенке желудка – инфильтративно-язвенная опухоль, представленная разрастаниями аденокарциномы умеренной степени дифференцировки, прорастающей во все слои стенки желудка, врастающей в жировую клетчатку малого сальника и пенетрирующая в серозную оболочку (кишечный тип по P. Lauren). В 20 исследованных лимфатических узлах не обнаружены элементы опухолевого роста.

Таким образом, у больного установлен диагноз «рак тела желудка, метастазы в печени, стадия IV: pT4aN0M1».

Учитывая распространенность процесса, возраст, общее состояние по шкале ECOG = 2, клиренс креатинина менее 50 мл/мин, длительный период реабилитации после операции, пациенту была назначена 1-я линия химиотерапии по схеме XELOX с редукцией доз цитостатиков (оксалиплатин 100 мг/м² 1 р/день + капецитабин 1200 мг/м²/сут в 2 приема *per os* с 1-го по 14-й дни, цикл 21 день).

При МРТ брюшной полости, выполненной перед началом лечения, данных о метастатическом поражении печени или наличии других отдаленных метастазов получено не было.

С 17 марта по 2 июня 2020 г. пациенту было проведено 4 курса химиотерапии по схеме XELOX. Несмотря на редукцию доз и улучшение общего состояния, больной перенес лечение с полинейропатией 2-й ст. тяжести, астенией 1-й ст., тромбоцитопенией 1-й ст., диареей 1-й ст.

При МРТ от 9 июня 2020 г., т. е. через 3 мес. лечения, выявлено прогрессирование заболевания – появление множественных метастазов в печени, контрольные: C7 – 1,5 см, C3 – 2,5 см (рис. 2).

Учитывая явления полинейропатии 2-й ст., была рекомендована 2-я линия лекарственной терапии по схеме FOLFIRI (ириротекан 180 мг/м² + лейковорин 400 мг +

5-ФУ 400мг/м² + 5-ФУ 2 400 мг/м² внутривенно 48 ч) + рамуцирумаб 8 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 28 дней.

По техническим причинам первые 3 введения прошли в режиме FOLFIRI без рамуцирумаба.

При контрольном МРТ от 25 августа 2020 г. после трех курсов терапии выявлена отрицательная динамика в рамках стабилизации (+13,5% по критериям RECIST 1.1, рис. 3): увеличение размеров контрольных очагов: в C3 до 2,8 см, в C7 – до 1,7 см. Учитывая стабилизацию болезни, поступление рамуцирумаба, лечение было продолжено согласно ранее намеченному плану, т. е. по схеме FOLFIRI + рамуцирумаб, начатой 31 августа 2020 г.

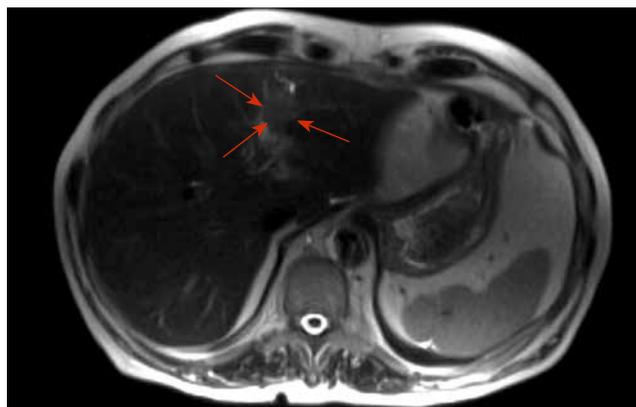
При контрольном обследовании после трех 28-дневных циклов по схеме FOLFIRI + рамуцирумаб был зафиксирован частичный ответ.

При МРТ от 3 ноября 2020 г. выявлено, что в обеих долях печени сохраняются многочисленные метастазы, большинство из которых уменьшились, отдельные перестали определяться, размеры контрольных уменьшились: в C7 – до 0,7 см, в C3 – до 1,3 x 1,7 см (рис. 4).

На основании полученных данных пациенту было рекомендовано продолжить лечение по прежней схеме до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

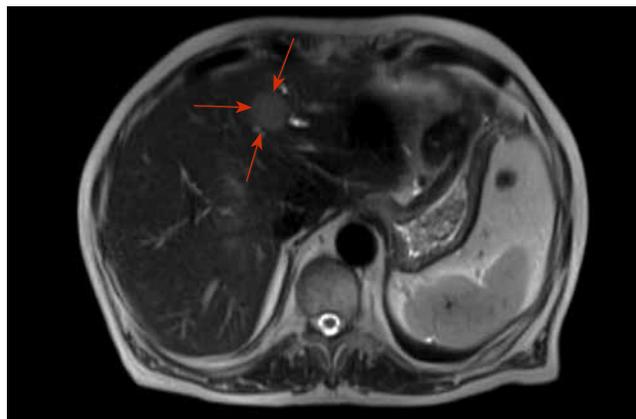
● **Рисунок 2.** Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 9 июня 2020 г.

● **Figure 2.** Magnetic resonance imaging of the abdomen from June 9, 2020

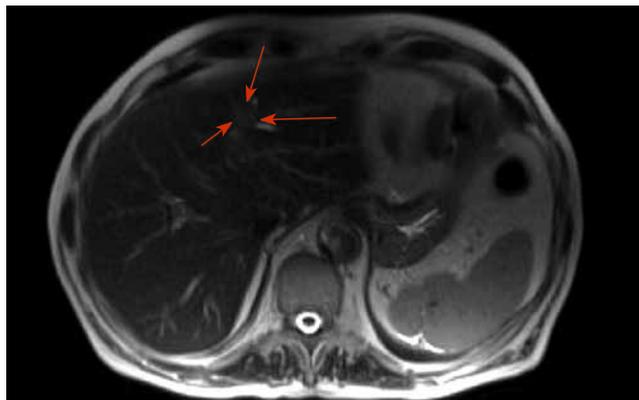


● **Рисунок 3.** Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 25 августа 2020 г.

● **Figure 3.** Magnetic resonance imaging of the abdomen from August 25, 2020



- **Рисунок 4.** Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 3 ноября 2020 г.
- **Figure 4.** Magnetic resonance imaging of the abdomen from November 3, 2020



К июню 2021 г. пациенту проведено 10 циклов лекарственной химиотерапии по схеме FOLFIRI + рамуцирумаб.

При контрольной МРТ от 4 мая 2021 г. в обеих долях печени определяются немногочисленные нечеткие метастатические очаги, размеры контрольных: в С7 – до 0,7 см, в С3 – 1,3 x 1,2 см (рис. 5).

Пациент переносит лечение с астенией 1-й ст., стоматитом 1–2-й ст., нейтропенией 3-й ст., в связи с чем доза иринотекана была редуцирована до 165 мг/м², отмечается вынужденное клинически незначимое удлинение межкурсовых интервалов на 3–4 дня.

Таким образом, время до прогрессирования болезни на химиотерапии 1-й линии составило 3 мес., время до прогрессирования болезни на 2-й линии лекарственной терапии – 11+ мес., из них 9+ мес. – на фоне лечения рамуцирумабом в комбинации с режимом FOLFIRI.

Несмотря на неблагоприятное течение заболевания, бурное прогрессирование процесса на терапии 1-й линии у пациента пожилого возраста, назначение рамуцирумаба с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения позволило добиться объективного эффекта и длительно контролировать заболевание.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент пожилого возраста обратился в лечебное учреждение по поводу аденокарциномы желудка в операбельной стадии с признаками хронического кровотечения из опухоли, в связи с чем на первом этапе лечения ему была выполнена операция. При ревизии органов брюшной полости был выявлен и морфологически верифицирован солитарный метастаз в печень, что сразу же изменило стадию распространенности процесса. Однако согласно и европейским рекомендациям¹ [23], и рекомендациям NCCN² в случаях осложненного течения РЖ с паллиативной целью допускается удаление первичной опухоли, что и было выполнено данному пациенту.

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.

- **Рисунок 5.** Магнитно-резонансная томография брюшной полости от 4 мая 2021 г.
- **Figure 5.** Magnetic resonance imaging of the abdomen from May 4, 2021



После операции по окончании периода реабилитации с учетом пожилого возраста пациенту была назначена 1-я линия химиотерапии в режиме XELOX с редукцией доз. Как показали результаты клинических исследований, монотерапия капецитабином в 1-й линии лечения пациентов дРЖ старше 70 лет уступает по эффективности комбинации XELOX [24], при этом редукция доз препаратов даже на 40% не приводит к снижению эффективности лечения, но уменьшает токсичность режима [25].

Об адекватности назначенных доз данному пациенту можно косвенно судить по наличию побочных эффектов химиотерапии. Несмотря на проведение всего 4 курсов лечения в режиме XELOX, у больного развилась нейротоксичность 2-й ст., отмечена тромбоцитопения 1-й ст. Учитывая выявленное прогрессирование болезни, встал вопрос о назначении 2-й линии лекарственной терапии.

Развитие терапии 2-й 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 1-й линии лечения, что требует разработки альтернативных режимов. Комбинацией, не обладающей нейротоксичностью, является режим FOLFIRI, который достаточно активно изучается в качестве терапии 2-й линии при дРЖ, в т. ч. и при таксан-резистентных формах.

Комбинация рамуцирумаба с иринотеканом во 2-й линии лечения при дРЖ, апробированная в Японии [26], не достигла главной цели исследования, оказавшись недостаточно эффективной.

Согласно результатам ретроспективного анализа эффективности и токсичности 2-й линии лечения с включением рамуцирумаба после 1-й линии химиотерапии в режиме FLOT, эффективность комбинации рамуцирумаба в режиме FOLFIRI не уступала эффективности стандартной комбинации паклитаксела с рамуцирумабом (медианы ОВ составили соответственно 8,3 и 4,4 мес.), превосходя по выживаемости без прогрессирования: медианы ВБП составили 5,9 и 2,9 мес. (p = 0,05) соответственно [27].

В мультицентровом рандомизированном исследовании II фазы RAMIRIS [28] у пациентов с дРЖ сравнили эффективность лекарственной терапии 2-й линии рамуцирумабом в комбинации с FOLFIRI и комбинации рамуцирумаба с паклитакселом. Хотя авторам и не удалось получить улучшения медианы ОВ при назначении FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом по сравнению с комбинацией паклитаксела с рамуцирумабом, было достигнуто значимое увеличение медианы ВБП у пациентов, получивших ранее доцетаксел.

Целесообразность назначения рамуцирумаба пациентам дРЖ пожилого возраста показана при подгрупповом анализе исследований REGARD и RAINBOW.

На основании вышеизложенного пациенту в качестве 2-й линии лечения был назначен режим FOLFIRI в комбинации с рамуцирумабом. Учитывая активизацию болезни, было решено начать химиотерапию с последующим присоединением рамуцирумаба после его поступления. Через 1,5 мес. лечения после проведения трех курсов FOLFIRI было отмечено пусть и незначительное, но увеличение объема опухолевых проявлений. Включение в режим лечения рамуцирумаба позволило добиться не только торможения роста опухоли, но даже частичного ответа, нарастающего по мере продолжения лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе схемы 2-й линии лечения необходимо учитывать характер, эффективность и переносимость 1-й линии, наличие кумулятивной токсичности и клинические факторы, такие как возраст больного, ECOG-статус, сопутствующие заболевания, их число и тяжесть. Это позволяет, с одной стороны, улучшить показатели ОВ за счет назначения оптимального режима терапии, с другой – предотвратить назначение неэффективного и токсичного лечения с возможным ухудшением качества жизни. Пожилые больные требуют особенно тщательной оценки состояния и функциональных резервов организма для подбора адекватных комбинаций с адаптацией доз лекарственных препаратов, что позволяет уменьшить токсичность терапии без снижения ее эффективности.

Рамуцирумаб является обязательным компонентом 2-й линии лечения пациентов дРЖ, повышающим эффективность химиотерапии, хорошо переносимым и не имеющим возрастных ограничений.

Поступила / Received 03.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.06.2021

Принята в печать / Accepted 18.06.2021



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. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant Neoplasms in Russia in 2019 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: MNI OI; 2020. 252 p. Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
- 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.*
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The State of Cancer Care for the Population of Russia in 2019*. Moscow: MNI OI; 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>.
- Park Y.H., Kim B.S., Ryou 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. <https://doi.org/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 Naïve Patients with Advanced Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction. *Ann Oncol.* 2008;19(8): 1450–1457. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.002>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>.
- Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., Dumitru F., Passalacqua R., Goswami C. et al. Ramucicromab Monotherapy for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (REGARD): An International, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).

17. 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. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
18. Milano A.F. 20-Year Comparative Survival and Mortality of Cancer of the Stomach by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period, Disease Duration & Selected ICD-O-3 Oncologic Phenotypes: A Systematic Review of 157,258 Cases for Diagnosis Years 1973–2014: (SEER*Stat 8.3.4). *J Insur Med.* 2019;48(1):5–23. <https://doi.org/10.17849/insm-48-1-1-19.1>.
19. Donida B. M., Tomasello G., Ghidini M., Buffoli F., Grassi M., Liguigli W. et al. Epidemiological, Clinical and Pathological Characteristics of Gastric Neoplasms in the Province of Cremona: the Experience of the First Population-Based Specialized Gastric Cancer Registry in Italy. *BMC Cancer.* 2019;19(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5366-1>.
20. Fanotto V., Fornaro L., Bordonaro R., Rosati G., Rimassa L., Di Donato S. et al. Second-Line Treatment Efficacy and Toxicity in Older vs. Non-Older Patients with Advanced Gastric Cancer: A Multicentre Real-World Study. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(4):591–597. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2018.11.009>.
21. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse S.F. et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2013*. Bethesda: National Cancer Institute; 2016. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013.
22. Muro K., Cho J.Y., Bodoky G., Goswami C., Chao Y., Dos Santos L.V. et al. Age does Not Influence Efficacy of Ramucirumab in Advanced Gastric Cancer: Subgroup Analyses of REGARD and RAINBOW. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(4):814–24. <https://doi.org/10.1111/jgh.14007>.
23. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>.
24. Hwang I.G., Ji J.H., Kang J.H., Lee H.R., Lee H.Y., Chi K.C. et al. A Multi-Center, Open-Label, Randomized Phase III Trial of First-Line Chemotherapy with Capecitabine Monotherapy versus Capecitabine plus Oxaliplatin in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer. *J Geriatr Oncol.* 2017;8(3):170–175. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.01.002>.
25. Hall P.S., Swinson D., Cairns D.A., Waters J.S., Petty R., Allmark C. et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy with Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control among Older and Frail Patients with Advanced Gastroesophageal Cancer. *JAMA Oncol.* 2021;e210848. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0848>.
26. 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. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.217.
27. 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. <https://doi.org/10.21037/jgo.2020.03.10>.
28. Lorenzen S., Thuss-Patience P.C., Pauligk C., Goekkurt E., Ettrich 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. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4514.

Информация об авторах:

Бесова Наталия Сергеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2, Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; besovans@mail.ru

Титова Татьяна Александровна, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; tatiana.titovadoc@gmail.com

Калинин Алексей Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; main2001@inbox.ru

Шаленков Василий Александрович, к.м.н., врач-онколог отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминальной онкологии) Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; do71@yandex.ru

Стилиди Иван Сократович, академик 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 лечебно-образовательного 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; stylidi@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia S. Besova, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 2, Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; besovans@mail.ru

Tatiana A. Titova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1, Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; tatiana.titovadoc@gmail.com

Aleksey E. Kalinin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Surgical Treatment Methods No. 6 (Abdominal Oncology), Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; main2001@inbox.ru

Vasily A. Shalenkov, Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Surgical Treatment Methods No. 6 (Abdominal Oncology), Trapeznikov Scientific Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; do71@yandex.ru

Ivan S. Stilidi, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine of the Surgical Faculty, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; stylidi@yandex.ru

Механизмы метастазирования и развития резистентности к терапии при раке молочной железы. Клинический случай эффективности иксабепилона при формировании множественной лекарственной устойчивости гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы

А.И. Стукань^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-0698-7710, jolie86@bk.ru

А.Ю. Горяинова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru

С.В. Шаров^{1,2}, ORCID: 0000-0002-8715-2992

Д.В. Андреев^{1,2}, ORCID: 0000-0003-3041-520X, dva72dva@gmail.com

Е.В. Лымарь¹, ORCID: 0000-0002-6866-1425, tsari29@mail.ru

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

Во всем мире метастатический рак молочной железы (PMЖ) занимает лидирующие позиции в структуре смертности среди женщин с онкологическими заболеваниями. При этом, несмотря на улучшение показателей раннего скрининга, а также внедрение в клиническую практику таргетной терапии, контроль метастатического заболевания остается значимой проблемой для клинической онкологии. Повышение стволовости опухоли и эпителиально-мезенхимальный переход в первичной опухоли приводят к пластичности опухолевой клетки. Это выражается в прогрессировании заболевания, резистентности к проводимой терапии и появлению отдаленных метастазов. Многочисленные сигнальные пути, в т. ч. PI3K/APK, STAT3, Wnt, Hedgehog и Notch, играют ключевую роль в поддержании клеточной пластичности при PMЖ. Понимание клеточных механизмов пластичности клеток PMЖ с развитием множественной лекарственной устойчивости является необходимым условием для разработки эффективных терапевтических стратегий против метастатического PMЖ в поздних линиях терапии. В статье представлен обзор современных данных о биологическом механизме метастатического каскада и резистентности к терапии. Именно с позиций пластичности опухолевой клетки и повышения стволовости опухоли рассмотрена резистентность к лечению. Проанализирована эффективность иксабепилона в случае его применения в поздней линии терапии гормон-рецептор-позитивного PMЖ с множественной лекарственной резистентностью.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастатический рак, опухолевая стволовая клетка, множественная лекарственная резистентность, иксабепилон

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Шаров С.В., Андреев Д.В., Лымарь Е.В. Механизмы метастазирования и развития резистентности к терапии при раке молочной железы. Клинический случай эффективности иксабепилона при формировании множественной лекарственной устойчивости гормон-рецептор-позитивного рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2021;(9):138–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-138-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mechanisms of metastasis and development of resistance to therapy in breast cancer. A clinical case of the effectiveness of ixabepilone in hormone-receptor-positive breast cancer with multidrug resistance

Anastasia I. Stukan^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-0698-7710, jolie86@bk.ru

Alla Y. Goryainova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru

Sergey V. Sharov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-8715-2992

Dmitriy V. Andreev^{1,2}, ORCID: 0000-0003-3041-520X, dva72dva@gmail.com

Elena V. Lyumar¹, ORCID: 0000-0002-6866-1425, tsari29@mail.ru

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

Metastatic breast cancer occupies a leading position in the structure of mortality among women with oncological diseases worldwide. At the same time, the control of metastatic disease remains a significant problem for clinical oncology despite the improvement of early screening indicators, as well as the introduction of targeted therapy in clinical practice. An increase in the tumor stemness and the epithelial-mesenchymal transition in the primary tumor leads to the plasticity of the tumor cell. This is realized in the progression of the disease, resistance to the therapy and the appearance of distant metastases. Numerous signaling pathways, including PI3K/APK, STAT3, Wnt, Hedgehog, and Notch, play a key role in maintaining cellular plasticity in breast cancer. Understanding the cellular mechanisms of breast cancer cell plasticity with the development of multidrug resistance is a prerequisite for the development of effective therapeutic strategies against metastatic breast cancer in late-line therapy. The article presents an overview of the current understanding of the biological mechanism of the metastatic cascade and resistance to therapy. It is from the point of view of the plasticity of the tumor cell and the increase in the stemness of the tumor that the resistance to treatment is considered. The effectiveness of the representative of Ixabepilone was analyzed in the case of its use in the late-line therapy of hormone-receptor-positive breast cancer with multidrug resistance.

Keywords breast cancer, metastatic cancer, tumor stem cell, multidrug resistance, ixabepilone

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Y., Sharov S.V., Andreev D.V., Lymar E.V. Mechanisms of metastasis and development of resistance to therapy in breast cancer. A clinical case of the effectiveness of ixabepilone in hormone-receptor-positive breast cancer with multidrug resistance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-138-146>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди женского населения в мире [1]. Ежегодно, начиная с 1990 г., смертность от PMЖ демонстрирует прирост с 1,8 до 3,4% [2]. На сегодняшний момент PMЖ остается лидером среди причин смерти среди женщин от онкологических заболеваний, унося ежегодно более 600 тыс. жизней [1, 3]. При этом более 90% женщин умирают именно от метастатического заболевания [4]. В настоящее время возможности его лечения ограничены вне зависимости от типа PMЖ, и медиана общей выживаемости (ОВ) остается на уровне 1–5 лет [5]. Именно поэтому понимание клеточных и молекулярных механизмов, приводящих к распространению опухолевых клеток, а также формирования метастатических очагов является критичным моментом в развитии новых терапевтических стратегий метастатического заболевания.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наиболее часто метастазирование PMЖ происходит в кости, печень, легкие, головной мозг. При этом для формирования метастазов орган-мишень различен в зависимости от фенотипа PMЖ [6]. Значимую роль в формировании метастатического очага при PMЖ играет преметастатическая ниша. В нормальных условиях микроокружение является значимым регулятором в стромальных стволовых клетках организма [7]. Микроокружение опухоли (МО) состоит из внеклеточного матрикса, клеток стромы, иммунокомпетентных клеток, факторов роста и метаболически активных соединений [8]. В широком смысле МО является поддерживающей средой для стволовой опухолевой клетки. При этом ниша включает факторы микроокружения опухоли, промотирующие индукцию и под-

держание фенотипа стволовой клетки, защищая ее от влияний противоопухолевого лечения. Внеклеточный матрикс является главным компонентом опухолевого микроокружения и играет ведущую роль в биологии клеток, включая их дифференцировку. Внеклеточный матрикс вовлечен в передачу сигналов, что определяет судьбу клетки, поддерживая баланс между самообновлением и дифференцировкой в популяции стволовых клеток [9, 10]. В исследованиях показано, что эндотелиальные клетки индуцируют и поддерживают способность к самообновлению стволовых клеток PMЖ путем активации сигнального пути Notch, повышая их резистентность к радиотерапии [10–12]. Миофибробласты играют важную роль в реактивации сигнального пути Wnt, приводя к дедифференцировке опухолевых клеток. Также показано, что TGF- β и другие факторы, индуцирующие эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), не только регулируют стволовость, но и стимулируют пролиферацию пула опухолевых стволовых клеток, повышая инвазивность и метастатический потенциал PMЖ [13]. К факторам, вызывающим дедифференцировку опухолевых клеток, относят гипоксию и воспаление, вызванные клеточной гибелью [14–16]. К гиперактивации генов, сопряженных со стволовостью, – инвазивности, резистентности к терапии, самообновлению – приводят факторы, индуцируемые гипоксией (HIFs) [17]. Кроме этого, показано, что ацидоз вне зависимости от доступа кислорода приводит к появлению стволовых клеток [18]. Процессы, сопровождающие клеточную смерть, – апоптоз и индуцированный терапией некроз – стимулируют опухолевый потенциал клеток микроокружения, промотируя процессы дедифференцировки. Лучевая терапия стимулирует образование стволовых клеток при PMЖ, обладающих опухолевым потенциалом. Так, ниша может определять степень стволовости клеток, приводя к появлению более дифференцированных фенотипов или поддерживать их в стволовом состоянии [19].

Хемокины представляют собой группу низкомолекулярных белков, которые связываются с хемокиновыми рецепторами и участвуют в миграционной активности клеток, воспалении. Хемокины и их рецепторы определяют формирование метастатических очагов. Рецепторы хемокинов CXCR4 и CCR7 в большом количестве экспрессируются на клетках РМЖ и в метастатических очагах, а активация этих сигнальных механизмов индуцирует хемотаксис и инвазивность. CXCL12 является единственным лигандом для CXCR4, а его высокая экспрессия обнаружена в легких, костях, печени, лимфоузлах. Таким образом, сигнальный механизм CXCL12 – CXCR4 может служить мишенью в лечении метастатического РМЖ, учитывая непосредственное влияние на формирование метастазов [20].

Остеолитические костные метастазы РМЖ являются основной причиной инвалидизации пациентов. Метастатическое поражение костной системы составляет 70% в сравнении с другими локализациями метастазов. При этом люминальные подтипы демонстрируют большую частоту костных метастазов по сравнению с другими подтипами [21]. Показано, что клетки РМЖ, достигая костных структур, способны влиять на функционирование остеобластов и остеокластов [22]. При этом цитокины, хемокины и другие факторы роста поддерживают процесс формирования метастазов. Разрушение костной ткани опухолевыми клетками приводит к образованию метастаза с участием трансформирующего фактора роста TGF и регулируемых им генов, что приводит к экспрессии CTGF и IL11.

Метастатическое поражение легких при РМЖ зачастую ассоциировано с плохим прогнозом [23]. Интересны данные о повышении экспрессии гена-супрессора опухолевого роста PTEN при метастазах в легких. Известно, что PTEN регулирует ЭМП, влияя на клеточную подвижность и хемотаксис, связанные с CXCR4 [24]. Показатели выживаемости больных РМЖ с метастазами в легких остаются на очень низком уровне, несмотря на возможности химиотерапии, лучевой терапии, таргетного лечения. Выявлена роль сигнального пути Notch в выживаемости, самообновлении, апоптозе клеток РМЖ ввиду активации ЭМП [25]. Сигнальный механизм Wnt/ β -катенин играет значимую роль в канцерогенезе РМЖ, а показателем активации является ядерная локализация β -катенина. В исследованиях показано, что активация сигнального механизма Wnt/ β -катенина ассоциирована с плохим прогнозом [20]. Сигнальный путь Hedgehog при РМЖ также регулирует миграционные способности стволовой клетки [26]. В целом сигнальные механизмы Hedgehog, Notch и Wnt влияют на поведение опухолевых клеток и метастатический процесс.

ОПУХОЛЕВАЯ СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА И ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

Опухолевые стволовые клетки (ОСК) РМЖ представляют собой небольшую популяцию клеток со специфичным набором молекулярных маркеров – CD44+/CD24–, High Aldehyde Dehydrogenase 1 (ALDH1(high)) и CD133+ [27, 28]. Взгляды на происхождение ОСК РМЖ до сих пор противоречивы. Ввиду способности к самообновлению и дифференцировке

многие исследователи уверены в ее появлении из стволовых клеток молочной железы или прогениторой клетки. Это подтверждается тем, что ОСК РМЖ имеет сходные черты и свойства с нормальными СК молочной железы или с частично дифференцированными прогениторными клетками [29, 30]. С другой стороны, есть данные о возможности происхождения ОСК из дифференцированных клеток молочной железы [31–33]. Маркер CD44+/CD24– выявляется на мезенхимальноподобных ОСК, в то время как высокий уровень экспрессии ALDH1 выявлен на эпителиальных ОСК. Важно понимать, что ОСК РМЖ пластичны в плане перехода в эпителиальное и мезенхимальное состояния. При этом клетки с экспрессией обоих маркеров обладают наибольшим опухоль-иницирующим потенциалом [29]. Таким образом, стволовость и ЭМП могут координированно регулировать механизмы опухолевой инициации, и, возможно, они играют роль в метастатическом процессе. Последующие исследования продемонстрировали более широкие возможности пластичности ОСК РМЖ с возможностью дифференцировки в эндотелиальные клетки для построения сосудистой сети [34]. В то время как опухоль-иницирующая способность опухолевых клеток может зависеть от стволовости клеток, это свойство может быть не сопряжено в полной мере с эпителиальным или мезенхимальным состоянием. В исследовании С. Kröger et al. показано, что существует гибридный эпителиально-мезенхимальный фенотип клеток РМЖ с коэкспрессией маркеров и выделен по маркерам CD104+/CD44hi. При этом сочетание клеток с изолированной экспрессией эпителиальных или мезенхиальных маркеров не превосходит туморогенный потенциал гибридных эпителиально-мезенхимальных клеток [35].

ПЛАСТИЧНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на первичную эффективность химиотерапии в отношении опухоли, зачастую к препаратам развивается множественная лекарственная резистентность (МЛР). Установлено несколько механизмов МЛР: повышение экскреции препаратов при помощи мембранных белков-транспортеров, так называемых помп Р-гликопротеина (P-gp), белка подсемейства ABCB1; снижение транспортировки препаратов в клетку; активация ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты – цитохром P450 и глутатион S-трансфераза; активация системы репарации ДНК; уклонение от апоптоза. Понимание патогенетических основ этих механизмов привело к разработке стратегий преодоления резистентности. Кроме этого, модель опухолевой стволовой клетки описывает связь ОСК с множественной лекарственной резистентностью. Так, в ОСК повышена активация генов ABC-транспортеров и других генов, ответственных за резистентность ОСК к химиотерапии. Кроме того, ОСК имеют низкую скорость клеточного цикла и поэтому менее подвержены повреждению химиотерапевтическими агентами в сравнении с быстро делящимися клетками. В дополнение к известным ABC-транспортерам идентифицированы другие механизмы резистентности ОСК, в т. ч. повышение экспрессии

альдегиддегидрогеназ (ALDHs), ЭМП, эпигенетические модификации, факторы микроокружения, такие как гипоксия, и активация сигнальных путей стволовости [36].

Наиболее активно изучаемым механизмом резистентности к лекарственной терапии является активация Р-гр, также известного как протеин множественной лекарственной резистентности, кодирующийся геном MDR1. Повышение активации гена MDR1 ассоциировано с ЭМП при резистентности РМЖ к доксорубину. Исследователи Q. Li et al. обнаружили, что клеточные культуры РМЖ MCF-7, резистентные к доксорубину, демонстрируют повышение инвазивных свойств [37].

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что клетки РМЖ, резистентные к паклитакселу, доксорубину и 5-фторурацилу, подвержены ЭМП [38–40]. Также выявлено, что ЭР-позитивные клеточные линии РМЖ MCF-7 приобретают устойчивость к тамоксифену (MCF7-TamR) в процессе ЭМП [41]. Резистентные к тамоксифену клетки MCF7-TamR экспрессировали повышенный уровень мРНК Snail, виментина и N-кадгерина со снижением экспрессии E-кадгерина [42]. Кроме этого, ЭМП-фенотип ассоциирован с гиперэкспрессией HER2 на клетках РМЖ, резистентных к трастузумабу [43, 44].

В исследовании M. Mego et al. изучали мРНК транскрипты ЭМП-индуцирующих транскрипционных факторов (ТФ) Twist, Snail, Slug, ZEB1 и FOXC2 в опухолевых клетках из периферической крови 52 пациентов с РМЖ после неoadъювантной химиотерапии. Выявлено повышение ТФ ЭМП более чем в 15% случаев. Гиперэкспрессия ТФ ЭМП была выявлена в ЦОК у больных, получивших неoadъювантное лечение [45].

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРЕОДОЛЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Стратегии преодоления МЛР включают влияние на белки – транспортеры семейства ABC (ABCB1, ABCC1 и ABCG2), экспрессированные на ОСК и прогениторных клетках. Транспортеры имеют широкую лекарственную специфичность и выводят химические соединения из клетки, снижая их внутриклеточную концентрацию и биологические эффекты. Несколько химиотерапевтических агентов, изучаемых в клинических исследованиях, направлены на механизм выведения препаратов ABC-транспортерами, таких как таксаны и винкаалкалоиды (винбластин, винкристин), ДНК-повреждающие антрациклины (даунорубин, доксорубин), ингибиторы топоизомеразы (этопозид, топотекан), тирозинкиназные ингибиторы (дазатиниб, гефитиниб). Ввиду этих обстоятельств развитие стратегий влияния на ABC-транспортеры является важным спектром исследований в онкологии [46]. Существует 3 возможных подхода, влияющих на эти механизмы: регуляция функции ABC-транспортеров с использованием конкурентных или аллостерических ингибиторов и антител против ABC-транспортеров; регуляции экспрессии генов ABC-транспортеров на уровне транскрипции или трансляции (трабектедин); использование слабых субстратов

к Р-гликопротеину (иксабепилон). До разработки иксабепилона предпринимались попытки таргетного влияния на ABC-транспортеры ингибиторами Р-гр первого, второго и третьего поколений. Было показано, что ингибиторы первого поколения имеют низкую аффинность и высокую токсичность. Препараты второго поколения зачастую имеют лекарственные взаимодействия. Препараты третьего поколения имеют преимущества относительно первого поколения, но их эффективность в клинических исследованиях не подтверждена. Ввиду того что нормальные стволовые клетки, включая гемопоэтические, соматические, мезенхимальные, также экспрессируют ABC-транспортеры, их ингибиторы обладают серьезными токсическими эффектами ввиду дисфункции костного мозга [47, 48]. По этой причине ожидалось данные по клинической эффективности иксабепилона благодаря его удовлетворительной переносимости. Как и таксаны, иксабепилон вызывает остановку клеточного цикла в фазе G2/M, стабилизируя микротрубочки и вызывая их полимеризацию. Тем не менее иксабепилон обладает существенным отличием от таксанов ввиду наличия эффективности в отношении клеток, которые приобрели множественную лекарственную резистентность в случае предпочтительности пациента за счет отсутствия выведения из клетки с помощью Р-гр. Таким образом, разработка препаратов, не являющихся субстратом для Р-гр, стала основной стратегией преодоления МЛР. Следом за иксабепилоном химические модификации паклитаксела и винбластин также увенчались успехом. Так, кабазитаксел и винфлулин продемонстрировали клиническую эффективность при раке предстательной железы и мочевого пузыря соответственно за счет цитотоксического действия на пул опухолевых стволовых клеток с гиперэкспрессией Р-гр [49].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИКСАБЕПИЛОНА В ПОЗДНЕЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ГОРМОН-РЕЦЕПТОР-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учитывая столь интересный механизм действия иксабепилона в отношении клеток, обладающих множественной лекарственной устойчивостью и свойствами стволовости, препарат был исследован у больных на поздних стадиях терапии. В монорежиме в стандартной дозировке 40 мг/м² в виде 3-часовой инфузии каждые три недели в исследовании 2-й фазы (BMS-247550) показана эффективность препарата у пациентов на фоне развившейся резистентности после антрациклинов, таксанов и капецитабина. При этом частота объективного ответа (ORR) составила 11,5%, медиана выживаемости без прогрессирования (PFS) – 3,1 мес. [50, 51]. В комбинации с другими противоопухолевыми препаратами показаны эффективность и безопасность препарата. В исследовании C.A. Bunnell et al. продемонстрирована безопасность совместного использования иксабепилона и капецитабина у больных с мРМЖ, ранее пролеченных таксанами и антрациклинами [52]. В другом исследовании E.S. Thomas et al. установлено, что комбинация иксабепилона с капецитабином обладает адекватной переносимостью и эффективностью. В сравнении

с монотерапией капецитабином безрецидивная выживаемость иксабепилона составила 5,8 против 4,2 мес. у пациентов, получивших химиотерапию таксанами и антрациклинами. Пациенты получали иксабепилон в дозе 40 мг/м² внутривенно капельно в виде 3-часовой инфузии в первый день курса в сочетании с капецитабином 2 000 мг/м² внутрь в 1–14-й дни 21-дневного курса; в контрольной группе пациенты получали капецитабин в монорежиме 2 500 мг/м² внутрь в 1–14-й дни 21-дневного курса [53]. В крупном исследовании 3-й фазы с включением 1 221 пациентки также изучалась эффективность комбинации иксабепилона с капецитабином в сравнении с капецитабином в монорежиме у больных мРМЖ, ранее получивших антрациклины и таксаны. Схемы введения препаратов в двух группах были аналогичны предыдущему исследованию. Также был получен выигрыш в медиане ВВП в группе получивших комбинацию капецитабина с иксабепилоном – 6,2 против 4,2 мес. (ОР 0,79; $p = 0,0005$). Частота объективного ответа составила 43 и 29% соответственно ($p < 0,0001$) [54].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На клиническом примере далее продемонстрирована эффективность иксабепилона в комбинированной терапии совместно с капецитабином в поздней линии терапии РМЖ. В 2015 г. в Клинический онкологический диспансер № 1 Краснодара обратилась пациентка 1982 года рождения. На основании выполненных исследований был установлен диагноз «рак правой молочной железы T4bN3aM1 G2 IV St». Выполнена core-биопсия образования: инвазивный рак G2. Иммуногистохимическое исследование: ЭР +8, ПР +8, HER2/neu +1, Ki67 – 80%. По компьютерной томографии (КТ) от 8 июля 2015 г. выявлены признаки лимфогематогенной метастатической диссеминации в легких, склеротические костные метастазы, гидроперикард. Проведено 6 курсов по схеме доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м². Далее пациентка получала антиэстрогенную терапию тамоксифеном и золедроновую кислоту 4 мг в/в 1 раз в 28 дней. На фоне гормонотерапии выявлено прогрессирование заболева-

ния с увеличением количества костных метастазов, рост мягкотканых очагов. С марта 2016 г. проведено 8 курсов монокимиотерапии паклитакселом 175 мг/м². Отмечено увеличение количества метастатических очагов в костных структурах. Назначена гормонотерапия ингибитором ароматазы анастрозолом 1 мг/сут на фоне овариальной супрессии агонистами лютеинизирующего гонадотропин-рилизинг-гормона (аЛГРГ) (гозерелин 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней) с последующей овариэктомией. На этом фоне отмечена стабилизация процесса.

С августа 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде лимфогенного канцероматоза легких, метастатического поражения костей, продолженного роста опухоли правой молочной железы. С сентября 2019 г. проводилась комбинированная гормонотерапия палбоциклибом 125 мг/сут в 1–21-й дни на фоне фулвестранта 500 мг в/м.

При контрольном обследовании по КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 11 марта 2020 г. выявлено увеличение числа и размеров левых подмышечных лимфоузлов. Выполнена биопсия подмышечного лимфоузла слева. При гистологическом исследовании подтвержден метастаз карциномы молочной железы. Рецепторный статус: ЭР – 80%, ПР – 90%, HER2/neu – отрицательный, Ki67 – 35%.

С апреля по май 2020 г. проведено 2 курса монокимиотерапии 4-й линии по схеме доксорубицин липосомальный 40 мг/м². При обследовании в июне 2020 г. выявлена КТ-картина лимфогематогенного прогрессирования опухолевого процесса в легких: возникшие в динамике узловой рост в мягких тканях передней грудной стенки справа и правосторонняя подмышечная лимфаденопатия, подмышечная лимфаденопатия слева – отрицательная динамика, распространенный костный метастатический процесс со склеротизацией (рис. 1).

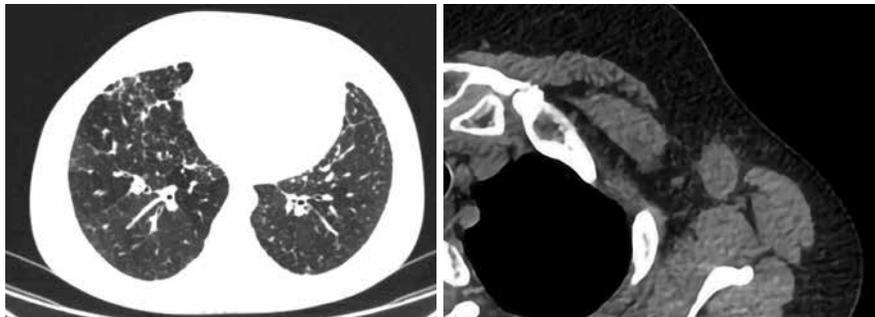
С июня по сентябрь 2020 г. проведено 5 курсов монокимиотерапии эрибулином 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни. При контрольном обследовании после 5-го курса отмечено прогрессирование заболевания по RECIST 1.1. КТ от 18 сентября 2020 г.: увеличение очага на передней грудной стенке и лимфоузлов аксиллярной области слева, появление в указанных очагах болевого синдрома.

Объективно – появление болевого синдрома и увеличение образования в подмышечной области справа.

С октября 2020 г. назначена полихимиотерапия иксабепилоном 40 мг/м² 1 день в/в капельно и капецитабином 2 000 мг/м² в 1–14-й дни. Лечение проводится с 25%-й редукцией доз препаратов в связи с эпизодами гематологической токсичности 3-й степени в анамнезе после проведения 8-го курса терапии в стандартных дозировках. Переносимость удовлетворительная.

По результатам промежуточных обследований по КТ от 19 января и 20 апреля 2021 г. отмечается ста-

- **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 11 июня 2020 г.
- **Figure 1.** Computed tomography of the thoracic organs from June 11, 2020.



А. Прогрессирующее увеличение числа множественных до степени диссеминации двусторонних милиарных и мелкоочаговых образований в легких, по костальной и междолевой плевре, нарастающая крупноплетисто-сетчатая деформация интерстиция базальных отделов легких по типу лимфангоита.

Б. Состояние после тотальной биопсии лимфоузла подмышечной области слева на фоне нерезких постоперационных изменений, визуализация лимфоузла до 2,6 × 1,6 см – отрицательная динамика. Костные структуры: в телах С6, С7, Th1, Th2, передних отрезках 3-го, 4-го правых ребер, теле грудины определяются склеротические/склерозированные метастазы, в количестве и размерах динамики не претерпевают, отдельные единичные с нарастанием склеротизации в динамике.

билизация заболевания по RECIST 1.1. Отмечена убедительная положительная динамика лимфогематогенного метастатического процесса в легких, узлового опухолевого роста в мягких тканях передней грудной стенки справа и двусторонней подмышечной лимфаденопатии. Распространенный костный метастатический процесс – без признаков прогрессирования. Пациентку не беспокоит болевой синдром, улучшилось общее самочувствие, объективно – исчезновение метастаза в мягкие ткани подмышечной области справа с образованием рубца (рис. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

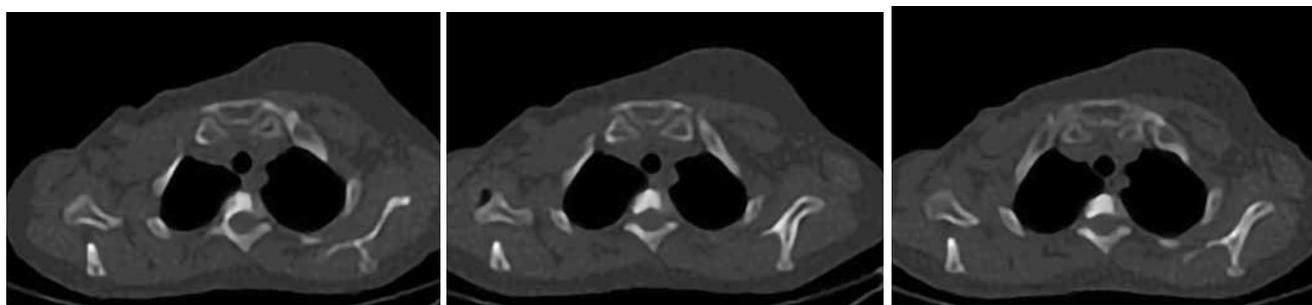
На данный момент пациентка находится в процессе 12-го курса терапии по указанной схеме. Признаков гематологической токсичности и неврологических нарушений не отмечено. С целью выявления мишеней таргетной терапии в апреле 2021 г. выполнен генетический анализ методом ПЦР на мутацию PIK3CA, мутации не выявлено. Также в ПЦР-анализе генов BRCA1 300T > G, BRCA1 4153delA, BRCA1 3819delGTAAA, BRCA1185delAG, BRCA1 3819delGTAAA, BRCA1 3875delGTC мутаций не обнаружено. Таким образом, при

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография от 18 сентября 2020, 19 января и 20 апреля 2021 г.

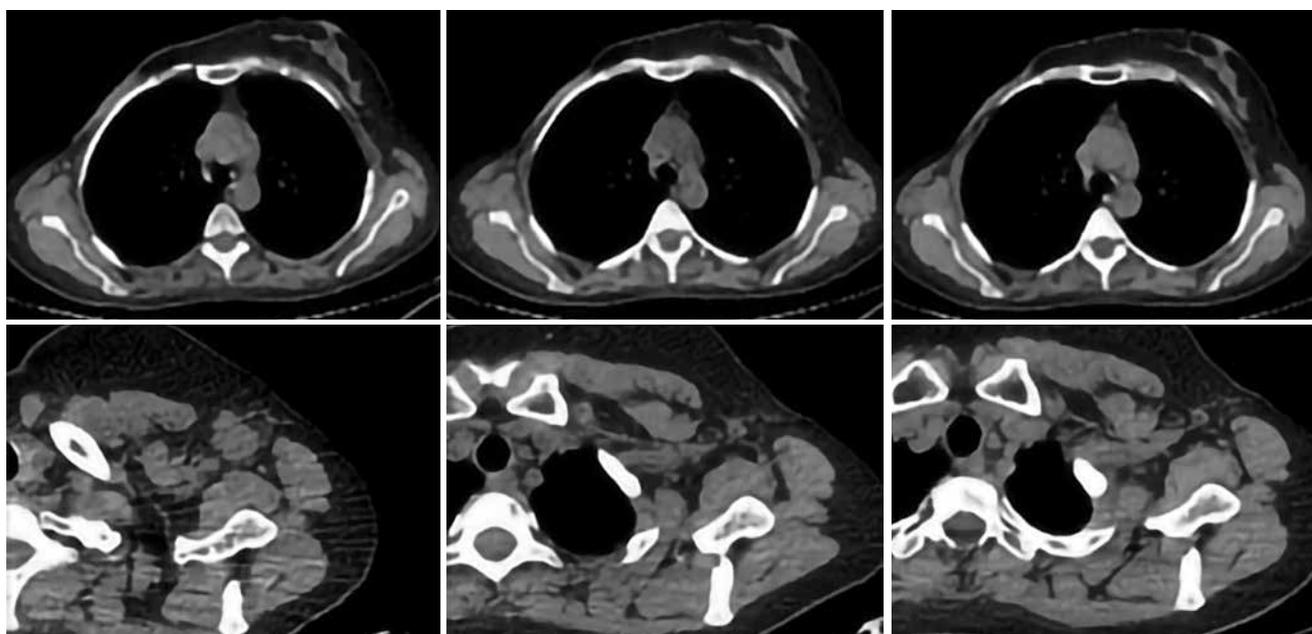
● **Figure 2.** Computed tomography from September 18, 2020, January 19, and April 20, 2021.



А. Убедительная положительная динамика лимфогематогенного метастатического процесса в легких: выраженный регресс зон полисегментарной крупноплетисто-сетчатой деформации интерстиция/лимфангита и значительная убыль ранее определяемых в множественном числе двусторонних милиарных и мелкоочаговых легочных и плевральных образований.



Б. Утрата достоверности КТ-визуализации узловых образований мягких тканей передней грудной стенки справа, соответственно указанной области определяется неравномерное плоскостное уплотнение тканей до костного грудного каркаса без деструкции и интраплеврального распространения. Сокращение подмышечных лимфоузлов билатерально численно и в размерах до не превышающих 0,6 см.



В. Стабильные склеротические/склерозированные метастазы в телах С6, С7, Th1, Th2 позвонков, теле, дужке и остистом отростке Th6, передних отрезках 3-го, 4-го правых ребер, теле грудины с тенденцией к нарастанию склеротизации.

● **Рисунок 3.** Демонстрация положительной динамики метастаза в мягкие ткани подмышечной области до (слева) и после (справа) лечения

● **Figure 3.** Demonstration of positive dynamics of axillary soft tissue metastasis before (left) and after (right) treatment



прогрессировании заболевания выбор терапии в представленном клиническом случае будет весьма затруднительным. В связи с этим в плане дообследования будет проведен анализ на герминальные и соматические мутации BRCA 1/2 методом секвенирования, а также на микросателлитную нестабильность и иммунологическое опухолевое микроокружение первичной опухоли и метастатических очагов при условии технической возможности выполнения биопсии.

Современная стратегия комбинированного гормонального лечения совместно с ингибиторами циклин-зависимых киназ в целевой группе гормон-рецептор-позитивных больных, несмотря на существенную эффективность, в некоторых случаях не имеет значимости по причине выявления специфических мутаций, реализации клональной селекции и возможности наличия гормон-рецептор-негативного метастаза. Как установлено в исследованиях, на формирование метастатических очагов оказывают влияние преметастатическая ниша с определенным спектром цитокинов, процесс ЭМП и пластичность опухолевой стволовой клетки. Очевидно, что стратегии воздействия на ЭМП, ОСК будут в последующем рассмотрены в комплексе со стандартными схемами лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатический РМЖ является весьма сложной проблемой для клинического онколога вне зависимости от первичного фенотипа опухоли. Кроме этого, гормон-

рецептор-позитивная опухоль является достаточно разнообразным заболеванием и характеризуется спектром мутаций, которые существенно влияют на клиническое течение заболевания. В дополнение к этому поведение метастатического заболевания предсказать достаточно сложно ввиду внутриопухолевой гетерогенности, возникновения мутаций и возможности наличия различных субпопуляций клонов в метастатических очагах.

Вопрос формирования множественной лекарственной устойчивости также осложняет процесс лечения больных метастатическим РМЖ. Патогенетические основы включают формирование пула стволовых клеток с характерными чертами, приводящими как к метастазированию, так и к усиленному эффлюксу лекарственных препаратов. Установлено, что иксабепилон вызывает остановку клеточного цикла в фазе G2/M, стабилизируя микротрубочки и вызывая их полимеризацию. Кроме этого, иксабепилон эффективен в отношении клеток, которые приобрели множественную лекарственную резистентность в случае предлеченности пациента за счет отсутствия выведения из клетки с помощью P-gp. Таким образом, разработка препаратов, не являющихся субстратом для P-gp, стала основной стратегией преодоления множественной лекарственной устойчивости.



Поступила / Received 23.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2021

Принята в печать / Accepted 14.06.2021

Список литературы / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Hendrick R.E., Baker J.A., Helvie M.A. Breast Cancer Deaths Averted over 3 Decades. *Cancer.* 2019;125(9):1482–1488. <https://doi.org/10.1002/cncr.31954>.
3. Hinohara K., Polyak K. Intratumoral Heterogeneity: More than Just Mutations. *Trends Cell Biol.* 2019;29(7):569–579. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.03.003>.
4. Valastyan S., Weinberg R.A. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell.* 2011;147(2):275–292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>.
5. Waks A.G., Winer E.P. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019;321(3):288–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>.
6. Jin L., Han B., Siegel E., Cui Y., Giuliano A., Cui X. Breast Cancer Lung Metastasis: Molecular Biology and Therapeutic Implications. *Cancer Biol Ther.* 2018;19(10):858–868. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1456599>.
7. Scadden D.T. The Stem-Cell Niche as an Entity of Action. *Nature.* 2006;441(7097):1075–1079. <https://doi.org/10.1038/nature04957>.
8. Bissell M.J., Labarge M.A. Context, Tissue Plasticity, and Cancer: Are Tumor Stem Cells also Regulated by the Microenvironment? *Cancer Cell.* 2005;7(1):17–23. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.12.013>.
9. Lu P., Takai K., Weaver V.M., Werb Z. Extracellular Matrix Degradation and Remodeling in Development and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(12):a005058. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005058>.
10. Charles N., Ozawa T., Squatrito M., Bleau A.M., Brennan C.W., Hambardzumyan D., Holland E.C. Perivascular Nitric Oxide Activates Notch Signaling and

- Promotes Stem-Like Character in PDGF-Induced Glioma Cells. *Cell Stem Cell*. 2010;6(2):141–152. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.01.001>.
11. Harrison H., Farnie G., Howell S.J., Rock R.E., Stylianou S., Brennan K.R. et al. Regulation of Breast Cancer Stem Cell Activity by Signaling through the Notch4 Receptor. *Cancer Res*. 2010;70(2):709–718. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1681>.
 12. Hovinga K.E., Shimizu F., Wang R., Panagiotakos G., Van Der Heijden M., Moayedpardazi H. et al. Inhibition of Notch Signaling in Glioblastoma Targets Cancer Stem Cells via an Endothelial Cell Intermediate. *Stem Cells*. 2010;28(6):1019–1029. <https://doi.org/10.1002/stem.429>.
 13. Mani S.A., Guo W., Liao M.J., Eaton E.N., Ayyanan A., Zhou A.Y. et al. The Epithelial-Mesenchymal Transition Generates Cells with Properties of Stem Cells. *Cell*. 2008;133(4):704–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>.
 14. Hedderston J.M., Li Z., McLendon R.E., Hjelmeland A.B., Rich J.N. The Hypoxic Microenvironment Maintains Glioblastoma Stem Cells and Promotes Reprogramming towards a Cancer Stem Cell Phenotype. *Cell Cycle*. 2009;8(20):3274–3284. <https://doi.org/10.4161/cc.8.20.9701>.
 15. Kurashy A., Karin M., Grievnikov S.I. Tumor Promotion via Injury- and Death-Induced Inflammation. *Immunity*. 2011;35(4):467–477. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.006>.
 16. Das B., Tsuchida R., Malkin D., Koren G., Baruchel S., Yeger H. Hypoxia Enhances Tumor Stemness by Increasing the Invasive and Tumorigenic Side Population Fraction. *Stem Cells*. 2008;26(7):1818–1830. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0724>.
 17. Mimeault M., Batra S.K. Hypoxia-Inducing Factors as Master Regulators of Stemness Properties and Altered Metabolism of Cancer- and Metastasis-Initiating Cells. *J Cell Mol Med*. 2013;17(1):30–54. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12004>.
 18. Hjelmeland A.B., Wu Q., Hedderston J.M., Choudhary G.S., MacSwords J., Lathia J.D. et al. Acidic Stress Promotes a Glioma Stem Cell Phenotype. *Cell Death Differ*. 2011;18(5):829–840. <https://doi.org/10.1038/cdd.2010.150>.
 19. Picco N., Gatenby R.A., Anderson A.R.A. Stem Cell Plasticity and Niche Dynamics in Cancer Progression. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;64(3):528–537. <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2607183>.
 20. Yazici H., Akin B. Molecular Genetics of Metastatic Breast Cancer. In: Lasfar A., Cohen-Solal K. (eds). *Tumor Progression and Metastasis*. IntechOpen; 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86674>.
 21. Savci-Heijink C.D., Halfwerk H., Koster J., van de Vijver M.J. A Novel Gene Expression Signature for Bone Metastasis in Breast Carcinomas. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(2):249–259. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3741-z>.
 22. Khoshakhlagh M., Soleimani A., Binabaj M.M., Avan A., Ferns G.A., Khazaei M., Hassanian S.M. Therapeutic Potential of Pharmacological TGF- β Signaling Pathway Inhibitors in the Pathogenesis of Breast Cancer. *Biochem Pharmacol*. 2019;164:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.031>.
 23. Blanco M.A., Kang Y. Signaling Pathways in Breast Cancer Metastasis – Novel Insights from Functional Genomics. *Breast Cancer Res*. 2011;13(2):206. <https://doi.org/10.1186/bcr2831>.
 24. Jin Y., Han B., Chen J., Wiedemeyer R., Orsulic S., Bose S. et al. FOXC1 Is a Critical Mediator of EGFR Function in Human Basal-Like Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21 Suppl 4:S758–S766. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3980-3>.
 25. Pal D., Kolluru V., Chandrasekaran B., Baby B.V., Aman M., Suman S. et al. Targeting Aberrant Expression of Notch-1 in ALDH⁺ Cancer Stem Cells in Breast Cancer. *Mol Carcinog*. 2017;56(3):1127–1136. <https://doi.org/10.1002/mc.22579>.
 26. Flemban A., Qualtrough D. The Potential Role of Hedgehog Signaling in the Luminal/Basal Phenotype of Breast Epithelia and in Breast Cancer Invasion and Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2015;7(3):1863–1884. <https://doi.org/10.3390/cancers7030866>.
 27. Kong D., Hughes C.J., Ford H.L. Cellular Plasticity in Breast Cancer Progression and Therapy. *Front Mol Biosci*. 2020;7:72. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00072>.
 28. Butti R., Gunasekaran V.P., Kumar T.V.S., Banerjee P., Kundu G.C. Breast Cancer Stem Cells: Biology and Therapeutic Implications. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;107:38–52. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2018.12.001>.
 29. Liu S., Cong Y., Wang D., Sun Y., Deng L., Liu Y. et al. Breast Cancer Stem Cells Transition between Epithelial and Mesenchymal States Reflective of Their Normal Counterparts. *Stem Cell Reports*. 2013;2(1):78–91. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2013.11.009>.
 30. Sin W.C., Lim C.L. Breast Cancer Stem Cells-From Origins to Targeted Therapy. *Stem Cell Investig*. 2017;4:96. <https://doi.org/10.21037/sci.2017.11.05>.
 31. Lagadec C., Vlashi E., Della Donna L., Dekmezian C., Pajonk F. Radiation-Induced Reprogramming of Breast Cancer Cells. *Stem Cells*. 2012;30(5):833–844. <https://doi.org/10.1002/stem.1058>.
 32. Chaffer C.L., Marjanovic N.D., Lee T., Bell G., Kleer C.G., Reinhardt F. et al. Poised Chromatin at the ZEB1 Promoter Enables Breast Cancer Cell Plasticity and Enhances Tumorigenicity. *Cell*. 2013;154(1):61–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.005>.
 33. Koren S., Reavie L., Couto J.P., De Silva D., Stadler M.B., Roloff T. et al. PIK3CA(H1047R) Induces Multipotency and Multi-Lineage Mammary Tumours. *Nature*. 2015;525(7567):114–118. <https://doi.org/10.1038/nature14669>.
 34. Delgado-Bellido D., Serrano-Saenz S., Fernández-Cortés M., Oliver J.F. Vasculogenic Mimicry Signaling Revisited: Focus on Non-Vascular VE-Cadherin. *Mol Cancer*. 2017;16(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0631-x>.
 35. Kröger C., Afeyan A., Mraz J., Eaton E.N., Reinhardt F., Khodor Y.L. et al. Acquisition of a Hybrid E/M State Is Essential for Tumorigenicity of Basal Breast Cancer Cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(15):7353–7362. <https://doi.org/10.1073/pnas.1812876116>.
 36. Cho Y., Kim Y.K. Cancer Stem Cells as a Potential Target to Overcome Multidrug Resistance. *Front Oncol*. 2020;10:764. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00764>.
 37. Li Q.Q., Xu J.D., Wang W.J., Cao X.X., Chen Q., Tang F. et al. Twist1-Mediated Adriamycin-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition Relates to Multidrug Resistance and Invasive Potential in Breast Cancer Cells. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2657–2665. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-2372>.
 38. Yang Q., Huang J., Wu Q., Cai Y., Zhu L., Lu X. et al. Acquisition of Epithelial-Mesenchymal Transition Is Associated with Skp2 Expression in Paclitaxel-Resistant Breast Cancer Cells. *Br J Cancer*. 2014;110(8):1958–1967. <https://doi.org/10.1158/10.1038/bjc.2014.136>.
 39. Zhang W., Feng M., Zheng G., Chen Y., Wang X., Pen B. et al. Chemoresistance to 5-Fluorouracil Induces Epithelial-Mesenchymal Transition via Up-Regulation of Snail in MCF7 Human Breast Cancer Cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;417(2):679–685. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.11.142>.
 40. Işeri O.D., Kars M.D., Arpacı F., Atalay C., Pak I., Gündüz U. Drug Resistant MCF-7 Cells Exhibit Epithelial-Mesenchymal Transition Gene Expression Pattern. *Biomed Pharmacother*. 2011;65(1):40–45. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2010.10.004>.
 41. Hiscox S., Jiang W.G., Obermeier K., Taylor K., Morgan L., Burmi R. et al. Tamoxifen Resistance in MCF7 Cells Promotes EMT-Like Behaviour and Involves Modulation of Beta-Catenin Phosphorylation. *Int J Cancer*. 2006;118(2):290–301. <https://doi.org/10.1002/ijc.21355>.
 42. Liu H., Zhang H.W., Sun X.F., Guo X.H., He Y.N., Cui S.D., Fan Q.X. Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Cells Possess Cancer Stem-Like Cell Properties. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(16):3030–3034. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130227>.
 43. Oliveras-Ferreros C., Corominas-Faja B., Cufi S., Vazquez-Martin A., Martin-Castillo B., Iglesias J.M. et al. Epithelial-to-Mesenchymal Transition (EMT) Confers Primary Resistance to Trastuzumab (Herceptin). *Cell Cycle*. 2012;11(21):4020–4032. <https://doi.org/10.4161/cc.22225>.
 44. Wu Y., Ginther C., Kim J., Mosher N., Chung S., Slamon D., Vadgama J.V. Expression of Wnt3 Activates Wnt/ β -Catenin Pathway and Promotes EMT-Like Phenotype in Trastuzumab-Resistant HER2-Overexpressing Breast Cancer Cells. *Mol Cancer Res*. 2012;10(12):1597–1606. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-12-0155-T>.
 45. Mego M., Mani S.A., Lee B.N., Li C., Evans K.W., Cohen E.N. et al. Expression of Epithelial-Mesenchymal Transition-Inducing Transcription Factors in Primary Breast Cancer: The Effect of Neoadjuvant Therapy. *Int J Cancer*. 2012;130(4):808–816. <https://doi.org/10.1002/ijc.26037>.
 46. Chung F.S., Santiago J.S., Jesus M.F., Trinidad C.V., See M.F. Disrupting P-Glycoprotein Function in Clinical Settings: What Can We Learn from the Fundamental Aspects of This Transporter? *Am J Cancer Res*. 2016;6(8):1583–1598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4764835/>.
 47. Amin M.L. P-Glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. *Drug Target Insights*. 2013;7:27–34. <https://doi.org/10.4137/DTI.S12519>.
 48. Shackleton M. Normal Stem Cells and Cancer Stem Cells: Similar and Different. *Semin Cancer Biol*. 2010;20(2):85–92. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2010.04.002>.
 49. Waghray D., Zhang Q. Inhibit or Evade Multidrug Resistance P-Glycoprotein in Cancer Treatment. *J Med Chem*. 2018;61(12):5108–5121. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01457>.
 50. Perez E.A., Lerzo G., Pivot X., Thomas E., Vahdat L., Bosserman L. et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS-247550) in a Phase II Study of Patients with Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3407–3414. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3849>.
 51. Vahdat L.T., Garcia A.A., Vogel C., Pellegrino C., Lindquist D.L., Iannotti N. et al. Eribulin Mesylate versus Ixabepilone in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Randomized Phase II Study Comparing the Incidence of Peripheral Neuropathy. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(2):341–351. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2574-2>.
 52. Bunnell C.A., Klimovsky J., Thomas E. Final Efficacy Results of a Phase I/II Trial of Ixabepilone in Combination with Capecitabine in Patients with Metastatic Breast Cancer (MBC) Previously Treated with a Taxane and an Anthracycline. *J Clin Oncol*. 2006;24(18_Suppl):10511. https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.10511.
 53. Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., Chung H.C., Fein L.E., Chan V.F. et al. Ixabepilone plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing after Anthracycline and Taxane Treatment. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5210–5217. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6557>.
 54. Sparano J.A., Vrdoljak E., Rixe O., Xu B., Manikhas A., Medina C. et al. Randomized Phase III Trial of Ixabepilone plus Capecitabine versus Capecitabine in Patients with Metastatic Breast Cancer Previously Treated with an Anthracycline and a Taxane. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3256–3263. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4244>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Стукань А.И., Горяинова А.Ю.**

Написание текста – **Стукань А.И.**

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

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

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

Анализ материала – **Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Anastasia I. Stukan, Alla Yu. Goryainova**

Text development – **Anastasia I. Stukan**

Translation into English – **Anastasia I. Stukan**

Revision of critically important intellectual content – **Sergey V. Sharov**

Analysis of process dynamics according to CT investigation, selection of CT images to illustrate the material – **Dmitriy V. Andreev**

Material analysis – **Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lyumar**

Информация об авторах:

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; jolie86@bk.ru

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; mashelueva@yandex.ru

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

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; dva72dva@gmail.com

Лымарь Елена Владимировна, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; tsari29@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia I. Stukan, Cand. Sci (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Kuban State Medical University; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; jolie86@bk.ru

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Kuban State Medical University; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; mashelueva@yandex.ru

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

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; dva72dva@gmail.com

Elena V. Lyumar, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; tsari29@mail.ru

Клинический случай применения перорального винорелбина в метрономном режиме при метастатическом гормонозависимом Her2-негативном раке молочной железы

М.А. Фролова ✉, ORCID: 0000-0002-8149-0085, drfrolova@yandex.ru

Е.В. Глазкова, mdglazkiova@gmail.com

М.Б. Стенина, mstenina@mail.ru

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

Резюме

Современным стандартом первых линий лечения метастатического гормонозависимого рака молочной железы без гиперэкспрессии Her2 является назначение комбинации гормонотерапии с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6. После прогрессирования на нескольких линиях гормонотерапии согласно современным принципам назначаются последовательные линии химиотерапии в монорежиме. Предпочтение по возможности отдается малотоксичным препаратам с целью поддержания хорошего качества жизни. Особое место в этой связи могут занимать пероральные препараты, которые не требуют постоянных визитов в клинику для внутривенных введений химиотерапии. Эффективность винорелбина для перорального введения хорошо изучена, однако стандартный режим дозирования может сопровождаться значимой, в основном гематологической, токсичностью. Считается, что метрономный режим дозирования так же эффективен, как и стандартный, но обладает менее выраженной токсичностью. Кроме того, описаны антиангиогенные свойства метрономного режима. С учетом все более широкого использования комбинации гормонотерапии с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6 на первых этапах лечения чрезвычайно важным представляется изучение эффективности и переносимости различных режимов и препаратов после прогрессирования на комбинированной гормонотерапии. В данной статье приведен клинический пример использования перорального винорелбина в метрономном режиме у больной после прогрессирования на комбинации фулвестранта и палбоциклиба. Был продемонстрирован длительный контроль заболевания с удовлетворительным качеством жизни.

Ключевые слова: метастатический гормонозависимый рак молочной железы, пероральный винорелбин, метрономный режим химиотерапии, комбинированная гормонотерапия, ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6

Для цитирования: Фролова М.А., Глазкова Е.В., Стенина М.Б. Клинический случай применения перорального винорелбина в метрономном режиме при метастатическом гормонозависимом Her2-негативном раке молочной железы. *Медицинский совет.* 2021;(9):148–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-148-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of the use of oral metronomic vinorelbine in patient with metastatic Her2 negative breast cancer

Mona A. Frolova ✉, ORCID: 0000-0002-8149-0085, drfrolova@yandex.ru

Elena V. Glazkova, mdglazkiova@gmail.com

Marina B. Stenina, mstenina@mail.ru

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

Abstract

Endocrine therapy in combination with inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6 in first lines is the current standard of treatment of metastatic ER positive Her2 negative breast cancer. After progression on several lines of endocrine therapy according to current principles we apply sequential lines of monochemotherapy. If possible non-toxic agents are preferred in order to maintain high quality of life. The special role in this context may play oral agents, when regular visits in clinic and intravenous injection are not needed. The efficacy of oral vinorelbine is well explored, unfortunately the standard dosage regimen can have quite high especially hematologic toxicity. The metronomic dosing regimen is believed to be as effective as the standard, but is less toxic. In addition, the anti-angiogenic properties of the metronomic mode are described. Taking into account the increasing use of combination of endocrine therapy with CDK4/6 inhibitors in first treatment lines, it is extremely important to study the efficacy and tolerability of various regimens and drugs after progression on combined endocrine therapy. In this article, we represent a clinical case of the use of oral vinorelbine in the metronomic mode in the patient after progression on combination of fulvestrant and palbociclib. Long-term disease control with satisfactory quality of life has been demonstrated.

Keywords: metastatic ER positive Her2 negative breast cancer, oral vinorelbine, metronomic chemotherapy regimen, combined endocrine therapy, inhibitors of cyclin-dependent kinases 4/6

For citation: Frolova M.A., Glazkova E.V., Stenina M.B. Clinical case of the use of oral metronomic vinorelbin in patient with metastatic Her2 negative breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):148–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-148-153>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) остается неизлечимым заболеванием с длительным рецидивирующим течением. Лечение является паллиативным и направлено на продление жизни и сохранение ее качества путем выбора оптимального баланса между эффективностью терапии и ее токсичностью [1, 2]. За последние годы достигнуты немалые успехи в лечении мРМЖ, в первую очередь это связано с внедрением в клиническую практику многочисленных препаратов анти- Her_2 -направленного действия, которые коренным образом изменили прогноз больных ранним и метастатическим Her_2 -позитивным раком. При метастатическом гормонозависимом Her_2 -негативном раке стандартом терапии первых линий в отсутствие висцерального криза является назначение последовательных линий гормонотерапии [3], что может продлить жизнь больной на годы при практически полном отсутствии токсичности. Кроме того, в последние годы появились препараты «таргетного» действия: mTOR ингибитор (эверолимус), ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб), ингибитор PI3K (алпелисиб), которые при сочетании с гормонотерапией позволяют существенно увеличить время до прогрессирования. К сожалению, в ряде случаев опухоль оказывается не чувствительной к гормонотерапии либо при получении ответа на несколько линий гормонотерапии ее возможности исчерпываются и мы вынуждены переходить на химиотерапию.

В последние годы подходы к химиотерапии при мРМЖ существенно изменились. Длительный контроль болезни достигается путем последовательного назначения препаратов в монорежиме, что позволяет использовать их до прогрессирования, при этом поддерживая высокое качество жизни [3]. Традиционно препаратами выбора первых линий терапии мРМЖ являются антрациклины и таксаны. Поскольку все больше больных получают эти препараты в качестве нео- или адьювантной терапии, другие препараты, такие как винорелбин, капецитабин, эрибулин, могут быть использованы в качестве первых линий при прогрессировании на гормонотерапии. Кроме того, эти препараты могут быть предпочтительной опцией 1-й линии при незначительных проявлениях болезни с минимальными симптомами, а также при желании больной избежать алопеции. Поскольку стандартом лечения является назначение химиотерапии на длительный срок, часто до прогрессирования, все большее значение придается поддержанию высокого качества жизни. Это может быть достигнуто за счет использования, в том числе, эффективных и хорошо переносимых пероральных пре-

паратов, преимуществом которых является возможность приема препарата на дому и отсутствие необходимости постоянных внутривенных инфузий [4]. Исследования показали, что подавляющее большинство онкологических пациентов отдадут предпочтение удобным в применении пероральным препаратам [5]. Однако в настоящее время имеется лишь ограниченное количество опций пероральной терапии. Наиболее широко используются такие препараты, как капецитабин и винорелбин.

Винорелбин – полусинтетический винкаалкалоид третьего поколения с модифицированным катарантиновым кольцом. Принцип его действия на молекулярном уровне заключается в воздействии на динамическое равновесие тубулина в аппарате микротрубочек клетки. Он ингибирует полимеризацию тубулина и связывается преимущественно с митотическими микротрубочками. Винорелбин блокирует митоз в стадии G2-M, вызывая смерть клетки в интерфазе или во время последующего митоза [6]. За последние десятилетия внутривенная форма винорелбина продемонстрировала высокий уровень активности с частотой объективного ответа (ЧОО) на лечение 41–50% и приемлемым уровнем токсичности [7, 8]. Пероральная форма винорелбина продемонстрировала эффективность с ЧОО 26–42% [9–12].

Препарат Навельбин, капсулы (Pierre Fabre, Франция) зарегистрирован в России с показаниями к лечению РМЖ (включая метастатические формы). Стандартный режим монотерапии пероральной лекарственной формой препарата винорелбин, используемый при лечении мРМЖ, составляет 60 мг/м²/нед или 80 мг/м²/нед. Метрономный режим является относительно новым вариантом лечения препаратом винорелбин в капсулах, заключающимся в более частом приеме препарата в меньших дозировках по сравнению со стандартной схемой лечения пероральным винорелбином [13]. Основным преимуществом метрономного режима является существенное снижение частоты нежелательных явлений (НЯ), включая тяжелую нейтропению, и подавление ангиогенеза, которое достигается посредством ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток и, следовательно, предотвращает неоваскуляризацию опухоли. Этот механизм ассоциируется с превалированием антиангиогенных факторов над проангиогенными – метрономный режим препарата винорелбин в капсулах индуцирует экспрессию тромбоспондина-1 [14], известного ингибитора ангиогенеза. Кроме того, пероральный винорелбин, применяемый в метрономном режиме, оказывает влияние на иммунную систему, уменьшая популяцию регуляторов Т-клеток и миелоидных супрессоров, в то же время реализуя прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки и способствуя созреванию дендритных клеток [15].

Винорелбин в капсулах может использоваться для проведения как стандартного, так и метрономного режимов. Биодоступность винорелбина при применении в стандартных дозах составляет около 40%, характеризуется быстрой всасывания (T_{\max} составляет 1,5–3 ч) и длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$ составляет около 40 ч). Фармакокинетика винорелбина дозозависима и линейна в терапевтическом диапазоне. Равновесные концентрации винорелбина и его активного метаболита (4-О-диацетилвинорелбин) достигаются через 2 нед. от начала терапии и остаются стабильными в течение месяцев; данных, свидетельствующих о накоплении вещества, не получено. Фармакокинетические характеристики винорелбина позволяют предполагать, что метрономный режим обеспечит поддержание более низких и стабильных плазменных концентраций винорелбина на длительный период, сохраняя при этом цитотоксический и антиангиогенный эффекты препарата. Согласно данным по фармакокинетике и безопасности винорелбина, оптимальным способом применения вещества для использования в метрономном режиме является пероральный прием капсул в дозе 50 мг 3 р/нед [16].

Применение винорелбина в метрономном режиме изучалось в ряде клинических исследований [17–19]. Результаты исследований подтвердили, что использование винорелбина в метрономном режиме значительно снижает частоту развития тяжелой гематологической токсичности, в частности глубокой нейтропении (до 0–10% по сравнению с 40–50% в группе стандартного режима) без потери эффективности: ЧОО достигала 40%, что сопоставимо по эффективности со стандартным режимом дозирования. Таким образом, данные клинических исследований подтвердили сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности винорелбина, применяемого в метрономном режиме монотерапии у пациенток с мРМЖ.

Согласно данным клинических исследований и систематического обзора наиболее клинически оправданным является метрономный режим винорелбина при приеме 50 мг 3 р/нед (общая дозовая нагрузка 150 мг/нед), что эквивалентно стандартному режиму дозирования 80 мг/м²/нед, и 40 мг 3 р/нед (общая дозовая нагрузка 120 мг/нед), что эквивалентно стандартному режиму дозирования 60 мг/м²/нед. Таким образом, применение перорального метрономного режима терапии с использованием вышеуказанных доз винорелбина позволит придерживаться стратегии лечения, сопоставимой со стандартной, с возможностью редукции дозы в связи с развитием токсичности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОНОТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ВИНОРЕЛБИНА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В рамках нескольких исследований II фазы изучались рекомендуемые на тот момент режимы применения перорального винорелбина, включающие в себя первые три приема препарата в дозе 60 мг/м²/нед с последую-

щим приемом препарата в дозе 80 мг/м²/нед. В пилотном международном исследовании пероральный винорелбин применялся в качестве 1-й линии терапии мРМЖ [9]. В исследование были включены 64 пациентки. Медиана возраста составила 63 года, 87,5% больных были в постменопаузе, 61% больных имели висцеральные метастазы и 73% больных – вовлечение в опухоль процесс не менее двух органов. Около трети больных получали нео- или адьювантную химиотерапию с включением антрациклинов. ЧОО составила 31% с медианой длительности ответа 38 нед. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 17,4 нед., медиана общей выживаемости – 24 мес. Наиболее частыми побочными явлениями были нейтропения (39% – 3–4-й степени), что редко ассоциировалось с лихорадкой (5%).

В другое исследование II фазы были включены 72 пациентки, 47,2% имели висцеральные метастазы и 56,9% – мультиорганное поражение [10]. Общая частота ответа составила 26,9%. Нейтропения 4-й степени развивалась у 28,6% больных. Наблюдалась гастроинтестинальная токсичность, однако частота явления 3–4-й степени была не высока (тошнота – 12,8%, рвота – 10%, диарея – 8,5%). Позитивные результаты вышеуказанных исследований привели к заключению, что пероральный винорелбин равно эффективен внутривенному при применении в качестве 1-й линии терапии при мРМЖ.

В австрийском наблюдательном исследовании были представлены результаты лечения 100 пациенток [11]. Большинство из них имели гормонозависимые опухоли, которые были резистентны к антрациклинам. 42% пациенток получали пероральный винорелбин в 1-й линии терапии, 36% – во 2-й линии и 22% – в 3-й. Часть больных имели Her₂-позитивные опухоли, в связи с чем получали также трастузумаб. ЧОО составила 26%, включая 4% полных ответов. Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес., медиана общей выживаемости – 17 мес. Как и ожидалось, авторы наблюдали более высокую активность при использовании винорелбина в качестве 1-й линии. Нейтропения (18%) и тошнота/рвота (9%) были единственными наблюдаемыми явлениями 3–4-й степени.

В мультицентровом испанском исследовании, изучавшем применение перорального винорелбина в 1 и 2-й линиях терапии, были получены следующие результаты [12]. Из 45 включенных пациенток 53% имели гормонозависимые опухоли и более 90% получали нео-/адьювантную химиотерапию. Медиана длительности терапии составила 13 нед. (2–53). ЧОО соответствовала ранее полученным результатам (29,5%). Профиль безопасности был управляемым с низкой частотой побочных явлений 3–4-й степени (7% – 3–4-я степени нейтропении) и практически полным отсутствием алопеции.

Еще одно исследование II фазы изучало пероральный винорелбин в качестве 1-й линии терапии у больных, которые получали антрациклины и/или таксаны [20]. Была показана высокая эффективность этого режима у больных с неблагоприятными прогностическими признаками (84% больных имели не менее 2 областей мета-

стазирования, 61% больных имели метастазы в печень, 58% – в легкие). ЧОО составила 29%, а контроль болезни был достигнут у 68%. Медиана времени до прогрессирования составила 3,7 мес.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОНОТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ВИНОРЕЛБИНА В МЕТРОНОМНОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В клиническом исследовании с участием 34 пожилых пациенток (медиана возраста 74 года) с мРМЖ пероральный винорелбин назначался в метрономном режиме в качестве 1-й линии терапии в дозе 70 мг/м², которая принималась в 1, 3, 5-й дни недели в течение 3 нед., затем 1 нед. перерыва [17]. Этот режим позволил добиться объективных ответов у 38% пациенток (в том числе полных ответов – у 6% больных), а частота контроля заболевания составила 68%. Медианы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составили 7,7 и 15,9 мес. соответственно. Активность данного режима сочеталась с хорошей переносимостью, отсутствием НЯ 4-й степени и небольшой частотой НЯ 3-й степени, наиболее распространенными из которых были нейтропения (9%), анемия (9%) и инфекции (6%).

В другом исследовании II фазы метрономная терапия пероральным винорелбином (в дозе 30 мг через день) у 32 пожилых пациенток с мРМЖ проводилась в качестве 1-й и последующих линий терапии [18]. ЧОО составила 68,7%, включая 18,8% полных ответов, а частота достижения контроля заболевания – 87,4%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,2 мес. Отмечалась превосходная переносимость с улучшением качества жизни после 6 мес. терапии в отсутствие НЯ 3–4-й степени.

В рандомизированном исследовании II фазы TempovBreast 01, продолжающемся в настоящее время, проводится сравнение перорального винорелбина в стандартных дозах с пероральным винорелбином в метрономном режиме (50 мг 3 р/нед) в качестве 1-й линии терапии у пациенток с мРМЖ с положительными гормональными рецепторами и отрицательным HER2. Результаты исследования ожидаются в ближайшее время [21].

В настоящей статье мы приводим результаты собственного клинического наблюдения применения перорального винорелбина в метрономном режиме у больной мРМЖ после прогрессирования на комбинированной гормонотерапии (фулвестрант + палбоциклиб).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка У., 1953 года рождения. В марте 2013 г. был диагностирован рак левой молочной железы cT2N0M0. 25.04.2013 выполнена радикальная резекция левой молочной железы. При гистологическом исследовании послеоперационного материала – инвазивный рак неспецифического типа G2, в 11 удаленных лимфатиче-

ских узлах без признаков опухолевого роста. При ИГХ-исследовании: РЭ – 8 баллов, РП – 4 балла, HER2=0, Ki67 42%. В июне 2013 г. проведен курс ДЛТ на оставшуюся часть левой молочной железы в СОД 50 Гр. С мая 2013 г. получала адъювантную гормонотерапию анастрозолом в дозе 1 мг/сут, которая была завершена в мае 2018 г.

При контрольном обследовании в сентябре 2018 г. выявлено прогрессирование заболевания за счет метастатического поражения костей, печени, легких. С октября 2018 г. начата терапия 1-й линии фулвестрантом и палбоциклибом в стандартных дозах. Терапия продолжалась до января 2020 г., когда было отмечено увеличение размеров очагов в печени, легких. При исследовании операционного материала мутации в гене PIK3CA не обнаружено. С февраля 2020 г. начата терапия пероральным винорелбином 50 мг 3 р/нед. При контрольном обследовании в апреле 2020 г. зафиксирован частичный ответ (регрессия целевых очагов на 35%). Побочных явлений отмечено не было. При контрольном обследовании от 19.10.2020: увеличение размеров метастазов в легких и печени. Таким образом, длительность терапии пероральным винорелбином в метрономном режиме у данной пациентки составила 8 мес. С ноября 2020 г. была начата терапия по схеме эксеместан 25 мг/сут + эверолимус 5 мг/сут. В январе 2021 г. было отмечено появление одышки, при рентгенографии ОГК – левосторонний плеврит, выполнен торакцентез слева, при цитологическом исследовании плевральной жидкости – клетки аденокарциномы. С февраля 2021 г. получает терапию доцетакселом в монорежиме с явлениями нейтропении 3-й степени, астении 2-й степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы предпочтение в лечении метастатического гормонозависимого РМЖ отдается малотоксичным, удобным в применении режимам. Комбинация гормонотерапии с ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6 позволила увеличить не только выживаемость без прогрессирования, но и общую продолжительность жизни и не уступает по ЧОО ни одному режиму химиотерапии [22, 23]. В связи с этим данная опция является стандартом первых линий терапии. Большой интерес представляет изучение эффективности различных режимов терапии после прогрессирования на комбинированной гормонотерапии. Есть ли у нас в арсенале эффективные и малотоксичные режимы? Недавний анализ показал, что в 35,6% случаев после прогрессирования на 1-й линии комбинации гормонотерапии и ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 в качестве следующей линии назначается химиотерапия [24]. Однако практически отсутствуют данные, говорящие об эффективности и переносимости тех или иных режимов и препаратов, особенно с учетом характерной для ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 нейтропении.

Ретроспективное наблюдательное исследование изучало эффективность эрибулина после прогрессирования на терапии ингибиторами циклинзависимых киназ 4/6.

В исследование были включены 220 больных, которых разделили на 4 когорты в зависимости от количества и варианта предшествующих линий терапии [25]. В когорте 1 (n = 121) изучалась эффективность эрибулина в качестве 2-й линии терапии после ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6. ЧОО составила 42,2%, медиана времени до прогрессирования – 9,7 мес. Частота развития нейтропении всех степеней составила 22,3%, из них нейтропения 3–4-й степени – 33,3%, фебрильная нейтропения – 2,5%. Частота других НЯ была невысока (периферическая нейропатия – 8,3%, диарея – 11,8%).

В описанном нами клиническом случае пациентка с вторичной эндокринорезистентностью (прогрессирование через 4 мес. после окончания адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы), с висцеральными метастазами получала в качестве 1-й линии терапии комбинацию фулвестранта и палбоциклиба в течение 15 мес. В качестве 2-й линии терапии был назначен пероральный винорелбин в метронном режиме. Данная

терапия обеспечила длительный контроль заболевания (8 мес.) без каких-либо побочных эффектов. В дальнейшем пациентка получала комбинацию эксеместана и эверолимуса в течение 3 мес., в настоящий момент получает доцетаксел в монорегиме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует возможность длительного контроля заболевания с помощью перорального винорелбина в метронном режиме, обеспечившего не только достижение противоопухолевого эффекта, но и удовлетворительное качество жизни у больной с висцеральными метастазами после прогрессирования на комбинации фулвестранта с палбоциклибом.



Поступила/ Received 14.05.2021
Поступила после рецензирования/ Revised 05.06.2021
Принята в печать/ Accepted 11.06.2021

Список литературы / References

- Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., André F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871–1888. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl385>.
- Cardoso F., Costa A., Norton L., Senkus E., Aapro M., André F. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast.* 2014;23(5):489–502. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2014.08.009>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
- Findlay M., Von Minckwitz G., Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol.* 2008;19(2):212–222. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm285>.
- Liu G., Franssen E., Fitch M.I., Warner E. Patient preference for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997;15(1):110–115. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.110>.
- Хисамов А.А. Пероральная форма винорелбина в монотерапии распространенного рака молочной железы. Обзор литературы. *Злокачественные опухоли.* 2016;(2):43–48. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-43-48> / Khisamov A.A. Oral vinorelbine as monotherapy in treatment of advanced breast cancer. Literature review. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumours.* 2016;(2):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-2-43-48>.
- Fumoleau P., Delgado D.M., Delozier T., Monnier A., Gil Delgado M.A., Kerbrat P. et al. Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1993;11(7):1245–1252. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.7.1245>.
- García-Conde J., Lluç A., Martín M., Casado A., Gervasio H., De Oliveira C. et al. Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann Oncol.* 1994;5(9):854–857. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a059019>.
- Freyer G., Delozier T., Lichinister M., Gedouin D., Bougnoux P., His P. et al. Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):35–40. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.09.057>.
- Amadori D., Koralewski P., Tekiel A., Ruiz Simon A., Llombart A., Sommer H. et al. Efficacy and safety of navelbine oral (NVBO) in first line metastatic breast cancer (MBC). *Eur J Cancer.* 2001;37(Suppl. 6):S195. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)81205-3](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)81205-3).
- Pluschnig U., Bartsch R., Gampenrieder S., Wensel C., Altorjai G., Gnatt M. et al. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: the Vienna experience. *Ann Oncol.* 2008;19(Suppl. 8). Available at: https://www.researchgate.net/publication/298543794_ORAL_VINORELBINE_IN_METASTATIC_BREAST_CANCER_THE_VIENNA_EXPERIENCE.
- Blancas I., Morales S., Diaz N., Barnadas A., Gonzalez M.L., del Barco S. et al. Efficacy and safety of oral vinorelbine (NVBO) in first- or second-line metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2010;28(15S):1090. https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.1090.
- André N., Carré M., Pasquier E. Metronomics: towards personalized chemotherapy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(7):413–431. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.89>.
- Bocci G., Francia G., Man S., Lawler J., Kerbel R.S. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:12917–12922. <https://doi.org/10.1073/pnas.2135406100>.
- Cazzaniga M.E., Camerini A., Addeo R., Nolè F., Munzone E., Collovà E. et al. Metronomic oral vinorelbine in advanced breast cancer and non-small-cell lung cancer: current status and future development. *Future Oncol.* 2016;12(3):373–387. <https://doi.org/10.2217/fon.15.306>.
- Briasoulis E., Aravantinos G., Kouvatseas G., Pappas P., Biziota E., Sainis I. et al. Dose selection trial of metronomic oral vinorelbine monotherapy in patients with metastatic cancer: a hellenic cooperative oncology group clinical translational study. *BMC Cancer.* 2013;13:263. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-263>.
- Addeo R., Sgambato A., Cennamo G., Montella L., Faiola V., Abbruzzese A. et al. Low-dose metronomic oral administration of vinorelbine in the 1st-line treatment of elderly patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(4):301–306. <https://doi.org/10.3816/CBC.2010.n.039>.
- De Iulius F., Salerno G., Taglieri L., Lanza R., Scarpa S. On and off metronomic oral vinorelbine in elderly women with advanced breast cancer. *Tumori.* 2015;101(1):30–35. <https://doi.org/10.5301/tj.5000207>.
- Munzone E., Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(11):631–644. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.131>.
- Mansour M., Mourad C. Phase II Study of Single Agent Oral Vinorelbine (OV) as First-Line Chemotherapy (CT) in Patients (PTS) with HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC): A Single Center Experience. *Ann Oncol.* 2012; 23(Suppl. 9):ix138. [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)52958-6](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)52958-6).
- Cardoso F., Colleoni M., Di Leo A., Francia G., Gennari A., Gligorov J., Llombart A. Oral chemotherapy in advanced breast cancer: expert perspectives on its role in clinical practice. *Cancer Treatment Communications.* 2016;6(Suppl. 1):S1–S10. [https://doi.org/10.1016/S2213-0896\(16\)06001-1](https://doi.org/10.1016/S2213-0896(16)06001-1).
- Wang L., Gao S., Li D., Ran X., Sheng Z., Wu Z., Yang X. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2–breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J.* 2020;26(7):1439–1443. <https://doi.org/10.1111/tbj.13703>.
- Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal

- women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1360–1369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6).
24. Prinic N, Aizer A., Tang D.H., Smith D.M., Johnson W., Bardia A. Predictors of systemic therapy sequences following a CDK 4/6 inhibitor-based regimen in post-menopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(1):73–80. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1519500>.
25. Mougalian S.S., Feinberg B.A., Wang E., Alexis K., Chatterjee D., Knoth R.S. et al. Observational study of clinical outcomes of eribulin mesylate in metastatic breast cancer after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor therapy. *Future Oncol.* 2019;15(34):3935–3944. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0537>.

Информация об авторах:

Фролова Мона Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; drfrolova@yandex.ru

Глазкова Елена Владимировна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mdglazkiova@gmail.com

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mstenina@mail.ru

Information about the authors:

Mona A. Frolova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; drfrolova@yandex.ru

Elena V. Glazkova, Oncologist of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (chemotherapy) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; mdglazkiova@gmail.com

Marina B. Stenina, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; mstenina@mail.ru

Аденокарцинома легкого с активирующей мутацией в 14-м экзоне MET: клиническое наблюдение

М.О. Мандрина^{1✉}, minavasya@yandex.ru, В.В. Бредер¹, М.В. Иванов², А.А. Лебедева³, В.В. Горбачевич¹, К.К. Лактионов¹, П.В. Кононец¹

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

² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет); 117303, Россия, Москва, ул. Керченская, д. 1А, корп. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В современных подходах к лечению онкологических заболеваний все большую роль начинает играть персонализированная терапия. Существующий ранее одинаковый стандарт для каждого злокачественного заболевания расширяется новыми опциями и возможностями лечения в зависимости от каждой конкретной клинической ситуации, что позволяет повысить эффективность терапии и контроль заболевания. Отдельную нишу в индивидуальном подходе к противоопухолевому лечению занимает таргетная терапия злокачественных образований. Мутаций, способных привести к возникновению злокачественных новообразований, достаточно много, и именно персонализированный подход к пациенту помогает из этого множества отобрать те, которые с наибольшей вероятностью можно обнаружить у данного больного. Исследования мутации *cMET* позволили ей занять свою нишу в качестве терапевтической мишени. Выявление этой мутации в Российской Федерации не входит в стандартный перечень молекулярно-генетических исследований, проводимых у пациентов с аденокарциномой легкого. Но расширение панели молекулярного тестирования позволило бы повысить выявляемость этой мутации и, как следствие, улучшить результат лечения пациентов с этой мишенью. В данном клиническом случае описан опыт лечения пожилой пациентки с аденокарциномой легкого, в опухолевой ткани которой была выявлена мутация *MET*.

Ключевые слова: мутация *MET*, PD-L1, иммунотерапия, немелкоклеточный рак легкого, кризотиниб

Для цитирования: Мандрина М.О., Бредер В.В., Иванов М.В., Лебедева А.А., Горбачевич В.В., Лактионов К.К., Кононец П.В. Аденокарцинома легкого с активирующей мутацией в 14-м экзоне MET: клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2021;(9):154–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-154-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of treatment of a patient with non-small cell lung cancer with met exon 14 skipping

Maryana O. Mandrina^{1✉}, minavasya@yandex.ru, Valeriy V. Breder¹, Maxim V. Ivanov², Alexandra A. Lebedeva³, Vladimir V. Gorbachevich¹, Konstantin K. Laktionov¹, Pavel V. Kononets¹

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

² Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 1A, Kerchenskaya St., Moscow, 117303, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Personalized therapy is starting to play an increasing role in modern approaches to the treatment of oncological diseases. The previously existing uniform standard for each malignant disease is expanded with new options and treatment possibilities, depending on each specific clinical situation. That increases the effectiveness of therapy and helps to control the disease. A separate niche in the individual approach to anti-tumor treatment is occupied by targeted therapy of malignancies. There are a lot of mutations that can lead to the emergence of malignant neoplasms. So of all that multitude of choices the individual approach to a patient helps to select the mutations that are most likely to be found in a given patient. The research in the area of the *c-MET* mutation has allowed it to occupy its niche as a therapeutic target. The identification of this mutation is not included in the routine set of analyses performed for a patient with diagnosed lung adenocarcinoma. But expanding the panel of molecular testing would increase the detectability of this mutation and, as a result, improve the quality of treatment for this category of patients. This clinical case describes the experience of treatment of an elderly patient with lung adenocarcinoma, in whose tumor tissue a *MET* mutation was detected.

Keywords: *MET* mutation, PD-L1, immunotherapy, NSCLC, crizotinib

For citation: Mandrina M.O., Breder V.V., Ivanov M.V., Lebedeva A.A., Gorbachevich V.V., Laktionov K.K., Kononets P.V. Experience of treatment of a patient with non-small cell lung cancer with met exon 14 skipping. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):154–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-154-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Протоонкоген *MET* (также известен как *HGFR* – ген, кодирующий рецептор к фактору роста гепатоцитов) кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая, связываясь с лигандом HGF, индуцирует нижележащие сигнальные каскады, в т. ч. RAS-RAF и PI3K, отвечающие за регуляцию многих процессов в клетке, включая рост, деление и метаболическую активность. Нарушение активности *MET* вследствие амплификации гена, активирующей мутации киназного, околочелюстного или внеклеточного доменов, мутаций, приводящих к пропуску 14-го экзона или повышенной экспрессии рецептора или его лиганда, может приводить к возникновению злокачественных новообразований различных локализаций, а также быть фактором резистентности к противоопухолевыми препаратами. *MET*-рецептор и его лиганд HGF вовлечены в большое количество биологических процессов в организме – как нормальных, так и патологических. В злокачественных новообразованиях человека генетические повреждения в *MET*-протоонкогене встречаются редко. По недавним данным они обнаруживаются примерно у 2,5% людей с солидными опухолями. Чаще всего данная мутация выявляется при почечноклеточном, адренокортикальном, гастроэзофагеальном раке, а также раке яичников. Патологическая активация HGF-*MET* пути ассоциируется, как правило, с более агрессивным течением онкологического заболевания и неблагоприятным прогнозом [1–3]. Мы представляем клинический случай лечения пожилой некурящей пациентки с метастатической аденокарциномой легкого, ассоциированной с мутацией пропуска 14-го экзона *MET*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки П. 1938 года рождения, не курящей, в марте 2018 г. по результатам плановой флюорографии было выявлено периферическое образование нижней доли правого легкого. По данным КТ исследования органов грудной клетки выявлены: образование в нижней доле правого легкого в S9 до 2,3 x 2,0 см, очаги в S6 правого легкого и по междолевой плевре до 0,8 x 0,5 см; в S2 обоих легких субплевральные очаги матового стекла до 0,6 см. Пациентка была оставлена под динамическое наблюдение. По результатам последующих КТ исследований органов грудной клетки был обнаружен дальнейший рост образования и выявленных очагов (рис. 1). 3 декабря 2018 г. пациентке была выполнена трансторакальная биопсия первичной опухоли под КТ контролем. Верифицирована TTF1-позитивная аденокарцинома, и рекомендовано оперативное вмешательство.

Учитывая возраст, сопутствующие заболевания, показанную при данной стадии заболевания химиолучевую терапию было принято решение не проводить. В январе 2019 г. в отделении торакальной онкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина пациентке была выполнена торако-скопическая нижняя лобэктомия справа с медиастиналь-

- **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки, декабрь 2018 г.: состояние до оперативного вмешательства
- **Figure 1.** Chest CT scan. December 2018. Status before surgery



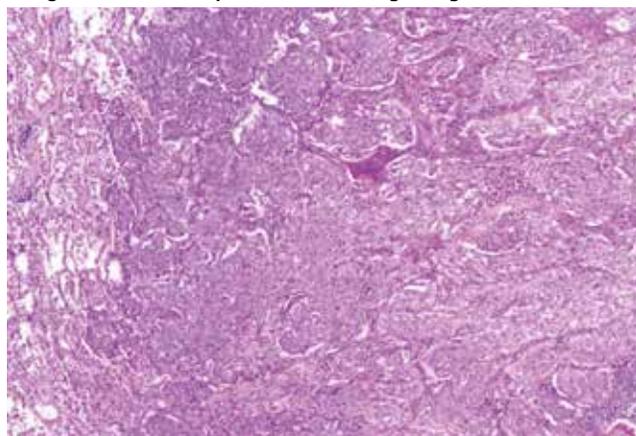
ной лимфодиссекцией. Послеоперационный диагноз: периферический рак нижней доли правого легкого pT2bN2M0 IIIB стадии, метастазы в медиастинальные лимфатические узлы, состояние после торакоскопической нижней лобэктомии справа от 23 января 2019 г. По результатам иммуногистохимического исследования был подтвержден диагноз аденокарциномы легкого (рис. 2).

Молекулярно-генетическое исследование не выявило активирующих мутаций в генах *EGFR* и *BRAF*, транслокаций *ALK* и *ROS1*. Результат исследования опухолевой ткани (TPS): обнаружен высокий уровень экспрессии PD-L1 – 99% (использован набор PD-L1 IHC 22C3 pharmDx).

Учитывая возраст, сопутствующие заболевания, состояние после оперативного вмешательства, от адьювантной химиотерапии, показанной при данной стадии заболевания, решено воздержаться. Практических рекомендаций по использованию иммунотерапии в качестве адьювантного лечения на данный момент нет. Пациентка была оставлена под динамическое наблюдение.

По данным контрольной КТ органов грудной клетки от 15 марта 2019 г. обнаружен плеврит справа, лимфаденопатия средостения: претрахеальный до 1,1 см, в аортупульмональном окне до 1,0 см в корне правого легкого лимфатические узлы до 1,5 см.

- **Рисунок 2.** Аденокарцинома легкого, окраска гематоксилин-эозином
- **Figure 2.** Hematoxylin eosin staining. Lung adenocarcinoma



Пациентке были выполнены пункция плевральной полости и эндоскопическое исследование с трансэзофагеальной биопсией лимфатического узла, при цитологическом исследовании материала с обоих исследований ни в одном из них опухолевые клетки не обнаружены, в материале из лимфатического узла – лимфоидные элементы. В начале мая 2019 г. отмечено ухудшение общего состояния, 8 мая 2019 г. произведено дренирование правой плевральной полости с одномоментным получением 600,0 мл насыщенного геморрагического отделяемого, данных о кровотечении не обнаружено; 9 мая 2019 г. отмечены повторное ухудшение состояния, усиление одышки. По данным КТ выявлен гидроперикард (рис. 3). 11 мая 2019 г. произведено дренирование перикарда, получено геморрагическое отделяемое общим объемом 1 200 мл, при цитологическом исследовании – клетки аденокарциномы.

Зарегистрировано прогрессирование процесса: метастатический перикардит и плеврит справа, состояние пациентки оценено как ECOG 3 до дренирования полостей и ECOG 2 – после оказания медицинской помощи.

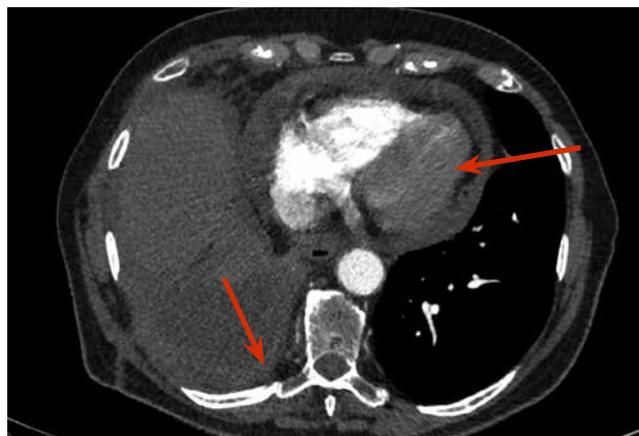
Учитывая высокую экспрессию PD-L1 в первичной опухоли, назначена иммунотерапия: пембролизумаб в режиме 200 мг в/в 1 раз в 3 нед.; с мая по июль 2019 г. было проведено 3 курса терапии. После кратковременной стабилизации объективного состояния уже в июле 2019 г. у пациентки появились жалобы на надсадный кашель.

По данным контрольной КТ от 19 июля 2019 г. выявлены новые очаги в легких, также расцененные как прогрессирование заболевания на фоне иммунотерапии пембролизумабом.

При удовлетворительном состоянии пациентки (ECOG 1) в качестве второй линии терапии прогрессирующего рака легкого был назначен следующий режим: пеметрексед 500 мг/м² в/в 1 день + карбоплатин АUC 5 в/в 1 день с интервалом между курсами 21 день. Забегая вперед, сообщаем, что суммарно с 26 июля по 16 декабря 2019 г. пациентка получила 8 курсов химиотерапии, первые 2 курса –

● **Рисунок 3.** Компьютерная томография органов грудной клетки от 7 мая 2019 г.: состояние после торакоскопической нижней лобэктомии справа от 23 января 2019 г., умеренно напряженный гидроторакс, гидроперикард

● **Figure 3.** CT scan of the chest organs dated 05.07.2019. Condition after thoracoscopic lower lobectomy, on the right, dated 01.23.2019. Moderately tense hydrothorax. Hydropericardium



с выраженным клиническим эффектом, лечение переносилось с гематологической токсичностью 1–2-й степени, нарастающей утомляемостью от курса к курсу. На фоне химиотерапии зарегистрирован частичный эффект после 2 курсов, с последующей стабилизацией процесса (рис. 4А).

Принимая во внимание неэффективность иммунотерапии при известном высоком уровне PD-L1, возможность выявления других молекулярно-генетических нарушений – активирующих мутаций и (или) потенциальных блокаторов терапевтического эффекта ингибиторов иммунных контрольных точек, 12 августа 2019 г. выполнено повторное молекулярно-генетическое исследование образца опухоли. По данным NGS (секвенирование 409 протоонкогенов и генов опухолевой супрессии, с помощью набора реагентов Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel на платформе Ion Torrent S5) была выявлена мутация сайта сплайсинга в гене *MET* (NM_001127500.3:c.3082+1G>T), приводящая к пропуску 14-го экзона (METΔex14). Учитывая найденную потенциальную мишень для молекулярно-направленного лечения при удовлетворительном общем состоянии (ECOG 1), пациентка по собственному желанию отказалась от дальнейшего проведения химиотерапии и с 1 января 2020 г. была переведена на III линию терапии кризотинибом в режиме 250 мг 2 р/день внутрь. По данным контрольного КТ исследования органов грудной клетки от 29 мая 2020 г. (рис. 4В) выявлена положительная динамика в виде незначительного уменьшения очагов в обоих легких.

Лечение кризотинибом пациенткой в целом переносилось удовлетворительно, общее состояние оценивалось как ECOG 1. В процессе лечения отмечалось появление отеков нижних конечностей, увеличивающихся к вечеру, снижение артериального давления (до лечения была артериальная гипертензия в анамнезе). В клиническом анализе крови наблюдалась нефротоксичность I степени, вероятно, связанная с приемом кризотиниба, проявляющаяся ростом показателей мочевины и креатинина в крови (динамика изменения показателей креатинина и мочевины представлена в табл.) с последующей стабилизацией показателей. В целях контроля токсических проявлений лечения в отсутствие доступа к меньшей дозе препарата дозоинтенсивность терапии снижалась за счет пропуска вечерней дозы кризотиниба (250 мг/день) 2 раза в нед.

В январе 2021 г. пациентка стала отмечать невыраженное усиление одышки при объективном статусе ECOG 1. По данным КТ органов грудной клетки от 1 февраля 2021 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания за счет появления множественных рассеянных очагов в обоих легких и по плевре, перибронхиального инфильтрата по ходу среднедолевого бронха размерами до 4 x 4,2 см (рис. 4С), утолщение большого сальника и париетальной брюшины (возможный канцероматоз брюшины).

Таким образом, время до прогрессирования при применении кризотиниба в качестве терапии III линии сMET-позитивной аденокарциномы легкого составило 13 мес. Принято решение о прекращении приема кризотиниба с 15 февраля 2021 г. и о назначении химиотерапии по схеме «пеметрексед + карбоплатин» в качестве IV линии

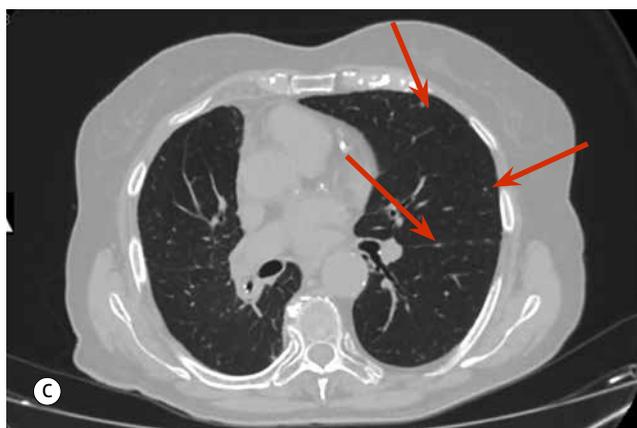
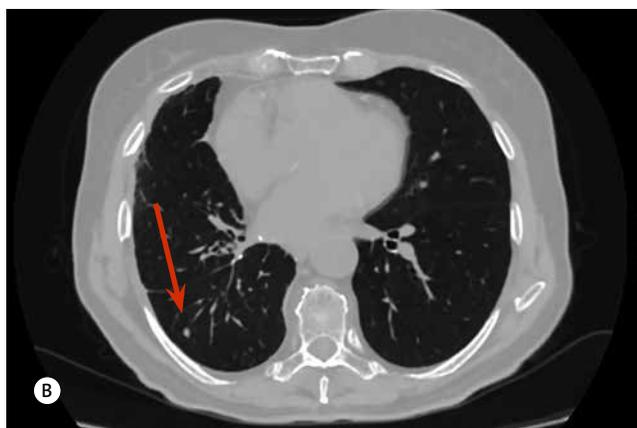
● **Таблица.** Динамика изменения показателей креатинина и мочевины

● **Table.** Dynamics of changes in creatinine and urea parameters

Биохимия крови	Ед.	Норма	23.12. 2019	03.02. 2020	18.02. 2020	25.02. 2020	11.03. 2020	13.04. 2020	12.05. 2020	15.06. 2020	14.09. 2020	19.10. 2020
Мочевина	Мм/л	1,7–7,3	7,23	10,7	10,7	17,8	13,6	15,2	14,9	18	10,8	8,1
Креатинин	Мкм/л	45–97	76	93	122	119	139	134	128	147	118	120

● **Рисунок 4.** Компьютерная томография органов грудной клетки

● **Figure 4.** CT scan of the chest



A. От 25 декабря 2019 г.: состояние после 8 курсов терапии по схеме «пеметрексед + карбоплатин»
 A. CT scan of the chest, dated 25.12.2019. Status after 8 cycles pemetrexed + carboplatin, before starting crizotinib
 B. От 29 мая 2020 г.: состояние в процессе терапии кризотинибом с 1 января 2020 г.
 B (on the right). Status after 8 cycles with crizotinib dated 01.01.2020.
 C. От 1 февраля 2021 г.: прогрессирование на терапии кризотинибом, множественные очаги в легких
 C. CT scan of the chest dated 01.02.21. Disease progression on crizotinib therapy. Multiple lung metastases

терапии (реиндукция II линии), поскольку ранее был зарегистрирован клинический эффект. С 19 февраля 2021 г. пациентке проведен 1 курс по схеме «пеметрексед + карбоплатин» IV линии терапии. Однако через 3 дня пациентка отметила резкое ухудшение самочувствия до ECOG 2, быстрое нарастание одышки в покое, тахикардию, слабость. Исключив возможную пневмонию, в отсутствие объективных признаков прогрессирования опухоли по КТ мы расценили эту ситуацию как вспышку активности опухолевого процесса на отмену кризотиниба и повторно назначили кризотиниб 250 мг 2 р/день. Уже через 4 дня состояние пациентки стабилизировалось, и лечение было продолжено. К моменту написания статьи проведен 1 курс химиотерапии в сочетании с кризотинибом со стабилизацией процесса при клинически незначимой токсичности.

Учитывая прогрессирование процесса на терапии кризотинибом, подана заявка на включение пациентки в программу расширенного доступа к капматинибу.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди механизмов нарушения регуляции MET-рецептора одним из наиболее часто встречающихся является мутация, возникающая как результат пропуска экзона 14 *MET* во время сплайсинга мРНК. Мутация *MET*Δex14 приводит к удалению из белка околомембранного домена, содержащего сайт связывания с убиквитинлигазой, что влечет нарушение деградации белка и, как следствие, повышению активности MET. Мутация обладает сильными онкогенными свойствами, а также является взаимоисключающей для действия других онкогенных мутаций. При комплексном геномном профилировании среди 11 205 случаев немелкоклеточного рака легкого мутация *MET*Δex14 была выявлена в 2,7% случаев, чаще при аденосквамозном и саркоматоидном гистологическом строении опухоли (8,2 и 7,7 % случаев соответственно), у пациентов с аденокарциномой – в 2,8%, плоскоклеточным раком легкого – 2,1% случаев. Имеются данные о выявлении мутации в опухоли у пациентов с крупноклеточным и мелкоклеточным раком легкого. Вероятность ее выявления выше среди пациентов старшей возрастной группы (средний возраст – 72,5 года), при этом 36% пациентов в изученной популяции с мутацией *MET*Δex14 никогда не курили [4].

Установлено, что активация *MET* усиливает экспрессию PD-L1, что в свою очередь способствует ускользанию опухоли от иммунного ответа. Но при этом ответ на применение ингибиторов контрольных иммунных точек у пациентов, как и в данном клиническом случае, достаточно скромно [5].

В исследовании, проведенном J.K. Sabari et al., у 44% пациентов с *cMET* экспрессия PD-L1 была выше 50%, у 17% входила в промежуток от 1 до 49% и у 39% пациентов была ниже 1%, общий уровень ответа на иммунотерапию составил 13%, среди пациентов с экспрессией PD-L1 \geq 50% общий ответ составил 33%, а у пациентов с негативным PD-L1 – 20%. Среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого с мутацией METDex14 в опухолевой ткани преобладали женщины пожилого возраста. Таким образом, несмотря на высокую экспрессию PD-L1, ответы на иммунотерапию в целом более редкие и низкие, чем можно было бы ожидать у данной категории пациентов [6].

В схожем исследовании, проведенном X. Xing et al., была изучена корреляция экспрессии PD-L1 и PD-L2 и наличия мутаций *MET* у пациентов, больных раком желудка, и также выявлено, что большинство опухолей с высокой экспрессией PD-L1/2 были MET-позитивными [7]. Можно предположить, что активация *MET* (экспрессия или изменения гена) может служить причиной лекарственной устойчивости опухоли к иммунотерапии.

Исследование N. Glodde et al. было направлено на выявление причин этой устойчивости. На моделях рака у мышей было обнаружено, что при передаче сигналов HGF/cMET при использовании иммунотерапии регистрируется мобилизация нейтрофилов, которые впоследствии приобретают иммуносупрессивные свойства в опухолевой ткани и подавляют противоопухолевую активность Т-лимфоцитов [8]. Выявление зависимости между активацией *MET* и экспрессией PD-L1 послужило началом ряда исследований, посвященных изучению эффективности комбинированного лечения ингибиторами *MET* и ингибиторами контрольных иммунных точек [9].

В данном клиническом случае препаратом выбора для лечения пациентки в качестве терапии III линии был кризотиниб. Кризотиниб относится к группе ингибиторов анапластической лимфомной киназы (ALK), а также ROS1, RON и *MET*. Кризотиниб продемонстрировал эффективность у пациентов с опухолями, имеющими мутацию METDex14 или амплификацию гена *MET* (исследование PROFILE 1001). Однако результаты II фазы исследования кризотиниба в этих случаях (исследование METROS) говорят об ограниченном преимуществе с точки зрения частоты объективного ответа (ORR), выживаемости без прогрессирования или общей выживаемости среди пациентов с мутацией METDex14. Фаза II исследования кризотиниба среди японских пациентов с мутацией METDex14 или амплификацией

cMET продолжается. В стадии II фазы исследования для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого с амплификацией *MET* или мутацией METDex14 находятся мультикиназные ингибиторы: кабозантиниб, мерестиниб; селективные пероральные ингибиторы *MET*: саволитиниб, бозитиниб и тепотиниб [10–14]. Препарат капматиниб уже одобрен FDA¹ в мае 2020 г. для использования в качестве таргетной терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, в опухолевой ткани которых выявлена мутация METDex14. Консилиумом врачей-онкологов Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина рекомендовано получение препарата капматиниба для лечения пациентки из описанного выше клинического случая по программе расширенного доступа в качестве терапии V линии.

Кризотиниб является первым препаратом, одобренным для лечения пациентов, имеющих изменения гена *MET*, и, опираясь на данные представленного клинического случая, должен рассматриваться как терапевтическая опция для данной категории пациентов [15, 16].

Обнадешивающие результаты новых исследований позволяют предположить, что в скором времени селективные ингибиторы станут более эффективным, относительно безопасным и доступным средством лечения для пациентов, имеющих данную мутацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к лечению онкологических пациентов открывает новые терапевтические опции. Он особенно важен у больных аденокарциномой легкого с расширением молекулярного тестирования до комплексного геномного профилирования, включающего по меньшей мере все известные таргетируемые молекулярные нарушения при раке легкого. Метод NGS (секвенирование нового поколения) в данном случае позволил выявить таргетируемое молекулярное нарушение METDex14 и провести таргетную терапию кризотинибом, что при длительном и успешном контроле роста опухоли позволило сохранить качество жизни пожилой пациентке.



Поступила / Received 17.05.2021

Поступила после рецензирования / Revised 03.06.2021

Принята в печать / Accepted 09.06.2021

¹ FDA Approves First Targeted Therapy to Treat Aggressive Form of Lung Cancer. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-treat-aggressive-form-lung-cancer>.

Список литературы / References

- König D., Savic Prince S., Rothschild S.I. Targeted Therapy in Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. An Update on Treatment of the Most Important Actionable Oncogenic Driver Alterations. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):804. <https://doi.org/10.3390/cancers13040804>.
- Socinski M.A., Pennell N.A., Davies K.D. *MET* Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:653–663. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00516>.
- Sierra J.R., Tsao M.S. c-MET as a Potential Therapeutic Target and Biomarker in Cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3(1 Suppl):S21–S35. <https://doi.org/10.1177/1758834011422557>.
- Awad M.M., Oxnard G.R., Jackman D.M., Savukoski D.O., Hall D., Shivdasani P. et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):721–730. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4600>.
- Titmarsh H.F., O'Connor R., Dhaliwal K., Akram A.R. The Emerging Role of the c-MET-HGF Axis in Non-small Cell Lung Cancer Tumor Immunology and Immunotherapy. *Front Oncol*. 2020;10:54. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00054>.
- Sabari J.K., Montecalvo J., Chen R., Dienstag J.A., Mrad C., Bergagnini I. et al. PD-L1 Expression and Response to Immunotherapy in Patients with MET Exon

- 14-Altered Non-Small Cell Lung Cancers (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2017;35(15_suppl):8512–8512. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.8512.
7. Xing X., Guo J., Ding G., Li B., Dong B., Feng Q. et al. Analysis of PD1, PDL1, PDL2 Expression and T Cells Infiltration in 1014 Gastric Cancer Patients. *Oncimmunology*. 2017;7(3):e1356144. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1356144>.
 8. Glodde N., Bald T., van den Boorn-Konijnenberg D., Nakamura K., O'Donnell J.S., Szczepanski S. et al. Reactive Neutrophil Responses Dependent on the Receptor Tyrosine Kinase c-MET Limit Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 2017;47(4):789.e9–802.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.09.012>.
 9. Papaccio F., Della Corte C.M., Viscardi G., Di Liello R., Esposito G., Sparano F. et al. HGF/MET and the Immune System: Relevance for Cancer Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3595. <https://doi.org/10.3390/ijms19113595>.
 10. Salgia R., Sattler M., Scheele J., Stroh C., Filip E. The Promise of Selective MET Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping. *Cancer Treat Rev*. 2020;87:102022. <https://doi.org/10.1016/j.ctr.2020.102022>.
 11. Liang H., Wang M. MET Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer: Mechanism of MET Dysregulation and Agents Targeting the HGF/c-Met Axis. *Onco Targets Ther*. 2020;13:2491–2510. <https://doi.org/10.2147/OTT.S231257>.
 12. Garajová I., Giovannetti E., Biasco G., Peters G.J. c-Met as a Target for Personalized Therapy. *Transl Oncogenomics*. 2015;7(Suppl 1):13–31. <https://doi.org/10.4137/TOG.S30534>.
 13. Baltschukat S., Engstler B.S., Huang A., Hao H.X., Tam A., Wang H.Q. et al. Capmatinib (INC280) Is Active Against Models of Non-Small Cell Lung Cancer and Other Cancer Types with Defined Mechanisms of MET Activation. *Clin Cancer Res*. 2019;25(10):3164–3175. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-2814>.
 14. Klemptner S.J., Borghei A., Hakimian B., Ali S.M., Ou S.I. Intracranial Activity of Cabozantinib in MET Exon 14-Positive NSCLC with Brain Metastases. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):152–156. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.09.127>.
 15. Wang S.X.Y., Zhang B.M., Wakelee H.A., Koontz M.Z., Pan M., Diehn M. et al. Case Series of MET Exon 14 Skipping Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancers with Response to Crizotinib and Cabozantinib. *Anticancer Drugs*. 2019;30(5):537–541. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000765>.
 16. Waqar S.N., Morgensztern D., Sehn J. MET Mutation Associated with Responsiveness to Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):e29–e31. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000478>.

Информация об авторах:

Мандрина Марьяна Олеговна, ординатор онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0001-7879-614X; minavasya@yandex.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического № 17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; SPIN-код: 9846-4360; Author ID: 280121; vbredere@yandex.ru

Иванов Максим Вячеславович, к.б.н., научный сотрудник лаборатории функционального анализа генома, Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет); 117303, Россия, Москва, ул. Керченская, д. 1А, корп. 1; ORCID: 0000-0002-9961-0129; maxim.ivanov@atlas.ru

Лебедева Александра Артемовна, студент Центра магистерских программ, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1920-5076; Lebedeva@oncoatlas.ru

Горбачевич Владимир Владимирович, ординатор рентгенодиагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-7388-0497; go.vo2018@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения (химиотерапевтического № 17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4469-502X; SPIN-код: 7404-5133; Author ID: 160970; lkoskos@mail.ru

Кононец Павел Вячеславович, к.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, директор Научно-исследовательского института клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова, заведующий хирургическим отделением № 11 (торакальной онкологии), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4744-6141; p.kononets@ronc.ru

Information about the authors:

Maryana O. Mandrina, Resident of the Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0001-7879-614X; minavasya@yandex.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; Author ID: 280121; vbredere@yandex.ru

Maxim V. Ivanov, Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Functional Genome Analysis, Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University); 1A, Kerchenskaya St., Moscow, 117303, Russia; ORCID: 0000-0002-9961-0129; maxim.ivanov@atlas.ru

Alexandra A. Lebedeva, Postgraduate Student, Center of Master's Programs, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1920-5076; Lebedeva@oncoatlas.ru

Vladimir V. Gorbachevich, Resident of the Department of X-ray Diagnostic, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-7388-0497; go.vo2018@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncology Drug Therapy Department (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; Author ID: 160970; lkoskos@mail.ru

Pavel V. Kononets, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Scientific and Medical Work, Head of the Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Surgical Department No. 11 (Thoracic Oncology), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4744-6141; p.kononets@ronc.ru