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

РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2021 | №20

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОНКОЛОГИЯ

ONCOLOGY

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

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

медицинский совет

2021 | №20
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Онкология

Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

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

Редакция:
Ответственный за выпуск: Людмила Головина
Ведущие редакторы: Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Мария Балицкая, Сергей Палилов, Янина Шаповалова, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:
Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:
105082, Россия, Москва, ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
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 научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО «Графика»
Адрес: Москва, ул. Новолесная, д. 5.
Дата выхода в свет 30 ноября 2021 г.
Тираж 7 000 экз.
Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© Медицинский совет, 2021

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

2021 | №20

medical council
meditsinskiy sovet

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Oncology

Founder and publisher:
REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:
Aydar Ishmukhametov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:
Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina
Editorial team: Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko, Irina Filippova, Yulia Cherednichenko, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina
Correctors: Mariya Balitskaya, Sergey Palilov, Yanina Shapovalova, Svetlana Shvedova

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

Address of the founder and editorial office:
71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, 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.ФС77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.
Russian Post Catalog – subscription index П5802

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office. 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 November 30, 2021.
The circulation is 7,000 copies. Free market price.
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2021

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:

eLIBRARY.RU · Google · Dimensions · СОЦИОНЕТ · DOAJ · Russian Science Citation Index · Scopus

List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	28.02.2021
№2	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	28.02.2021
№3	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	31.03.2021
№4	Therapy *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.03.2021
№5	Gastroenterology *Issue chief editor Igor' V. Mayev*	30.04.2021
№6	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin*	30.04.2021
№7	Endocrinology *Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova*	30.04.2021
№8	Dermatology/Cosmetology *Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova*	31.05.2021
№9	Oncology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* *with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology*	30.06.2021
№10	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.06.2021
№11	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	30.06.2021
№12	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	31.07.2021
№13	Obstetrics and Gynecology *Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh*	30.09.2021
№14	Cardiology Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov	30.09.2021
№15	Gastroenterology *Issue chief editor Oleg N. Minushkin*	30.09.2021
№16	Pulmonology *Issue chief editor Sergey N. Avdeyev*	31.10.2021
№17	Pediatrics *Issue chief editor Irina N. Zakharova*	31.10.2021
№18	Otorhinolaryngology *Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev*	30.11.2021
№ 19	Neurology/Rheumatology *Issue chief editor Vladimir A. Parfenov*	30.11.2021
№20	Oncology *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov* *with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology*	30.11.2021
№21	Polyclinic *Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov*	30.12.2021

медицинский совет
2021 | № 20
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

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*)

Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (эндокринология)

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

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

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

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 Сания (Sania Kolacek, Kolaček, Sanja), больница Загреба (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 медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

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

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

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

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

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*)

Свечникова Е.В., д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2021 | №20
medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

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

Editor in Chief of the Journal:

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

Editorial Review Board:

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

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

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhitar 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. Vladimirsky (Moscow, Russia) *(Gastroenterology)*

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

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

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

A.F. Verbovoy, RAS expert, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University (Samara, Russia) (endocrinology)

A.A. Vizel, 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*)

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 Dermatovenereology 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., Sverzhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. 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, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. 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*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci.(Med.), Professor of Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenereology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

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

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

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

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

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), 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. 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. Voino-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*)

медицинский совет 2021 | № 20
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)
16+

Содержание

Новости. Открытия и события 8

Иммунотерапия опухолей

Лядова М.А., Лядов В.К., Пардабекова О.А., Покатаев И.А., Иванников М.Е., Королева Я.В., Чернышова Е.С., Лядов К.В.
Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных. 18

Таргетная терапия опухолей

Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Андреев Д.В., Антипова В.В.
Роль преметастатической ниши в органоспецифичности метастазирования рака молочной железы. Влияние на метастатический потенциал как основа эффективности CDK4/6-ингибирования в ранней линии терапии диссеминированного гормон-рецептор-позитивного заболевания 25

Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Жиляева Л.А., Пономаренко Д.М., Карабина Е.В., Мухаметшина Г.З., Хасанова А.И., Ратнер Е.Ю., Сафарова А.Р., Манихас А.Г., Попова Н.О., Евстигнеева И.В., Владимирова Л.Ю., Крамская Л.В., Карандеева Т.В., Суслова И.Р., Романчук О.В., Шикина В.Е., Повышев А.Ю., Осипов М.А., Чернякова Е.М., Дергунов А.С., Волконский М.В., Чернов И.С., Шумская И.Э., Фаель М.М., Гарифуллина В.И., Гудкова И.Е.
Комбинация эрибулина с трастузумабом при метастатическом HER2-положительном раке молочной железы: обновленные результаты российского наблюдательного исследования. 36

Аюпов Р.Т., Измайлов А.А., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Рахимов Р.Р., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И.
Третья линия терапии рефрактерного метастатического колоректального рака: оптимальное решение (по материалам клинических исследований CORRECT и CONCUR) 47

Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Антипова В.В.
Изучение молекулярных характеристик метастатических очагов как основа индивидуализации лечения при диссеминированном раке молочной железы. Есть ли место CDK4/6-ингибиторам в поздних линиях терапии после химиотерапевтических режимов? 54

Лактионов К.К., Реутова Е.В., Крутелева С.Ю., Антонова Е.Ю.
Эффективность лорлатиниба в лечении пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого при прогрессировании на кризотинибе: собственный опыт применения 62

Лубенникова Е.В., Вишневская Я.В.
Роль постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином при HER2-положительном раке молочной железы. 68

Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., Белогурова А.В., Хатькова Е.И., Арутюнян Э.А., Волкова Е.И., Жукова Л.Г.
Таргетная терапия люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы с мутацией *PIK3CA*: комбинация алпелисиба с фулвестрантом в реальной клинической практике. 75

Опухоли печени

Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Кирсанова О.И., Лымарь Е.В.
Эффективность ингибитора иммунных контрольных точек ниволумаба в лечении распространенной гепатоцеллюлярной карциномы при исчерпанных возможностях терапии ингибиторами тирозинкиназ 84

Антонова Е.Ю., Мороз Е.А., Подлужный Д.В., Кудашкин Н.Е., Джанян И.А., Волков А.Ю., Лактионов К.К., Бредер В.В.
Прогностическое значение доли склерозирующего компонента в фиброламеллярной карциноме печени 94

Грицкевич А.А., Гурмиков Б.Н., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Пайчадзе А.А., Чжао А.В.
Холангиоканцерогенез и таргетная терапия холангиокарциномы. 101

Питкевич М.Ю., Косырев В.Ю., Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Монахов А.Р., Зубенко С.И., Восканян С.Э., Рудаков В.С., Мороз Е.А., Бредер В.В.
Неоадъювантная терапия в режиме ожидания трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке 110

Опухоли кожи

Каприн А.Д., Унгурян В.М., Петров Л.О., Иванов С.А., Побединцева Ю.А., Филимонов Е.В., Круглов Е.А., Фалалеева Н.А., Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А.
Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт. 117

Онкогинекология

Румянцев А.А.
Ленватиниб и пембролизумаб в лечении метастатического рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай. 124

Онкоурология

Устинова Т.В., Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Качмазов А.А., Феденко А.А., Каприн А.Д.
Эффективность препарата энзалутамид у пациентов с метастатическим гормоночувствительным и кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: собственный опыт. 130

Меньшиков К.В., Измайлов А.А., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Чалов В.С., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Липатов Д.О.
Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии 138

Румянцев А.А.
Опыт успешного применения акситиниба в терапии метастатического рака почки после иммунотаргетной терапии 146

Клинические разборы

Джанян И.А., Бредер В.В., Борисова О.И., Лактионов К.К.
Многолетний эффект пембролизумаба во второй линии терапии распространенного гепатоцеллюлярного рака 150

Фролова М.А., Стенина М.Б.
Двойная анти-HER2 блокада в поздних линиях лечения метастатического HER2-положительного рака молочной железы 156

Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Измайлов А.А., Аюпов Р.Т.
Клинический случай лечения метастатического люминального рака молочной железы 160

Поддерживающая терапия в онкологии

Хланта Д.А., Романов Д.С.
Профилактика и коррекция лучевого дерматита средствами базового ухода за кожей: консенсус врача и пациента 167

Фармакоэкономика в онкологии

Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю.
Сравнительный фармакоэкономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов для лечения анемии у онкологических пациентов 174

2021 | №20
medical council
meditsinskiy sovet
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

16+

Content

Content

News, discoveries and events 8

Immunotherapy in oncology

Lyadova M.A., Lyadov V.K., Pardabekova O.A., Pokataev I.A., Ivannikov M.E., Koroleva Y.V., Chernysheva E.S., Lyadov K.V.
Results of combined nivolumab and ipilimumab therapy in patients with cancer 18

Target therapy of tumors

Stukan A.I., Goryainova A.Y., Lymar E.V., Sharov S.V., Andreev D.V., Antipova V.V.
Role of pre-metastatic niche in organ specificity of breast cancer metastasis. Influence on metastatic potential as a basis for CDK4/6-inhibition efficacy in early therapy of disseminated hormone-receptor-positive disease 25

Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Bolotina L.V., Zhilyaeva L.A., Ponomarenko D.M., Karabina E.V., Mukhametshina G.Z., Khasanova A.I., Ratner E.Yu., Safarova A.R., Manikhas A.G., Popova N.O., Evstigneeva I.V., Vladimirova L.Yu., Kramskaya L.V., Karandeeva T.V., Suslova I.R., Romanchuk O.V., Shikina V.E., Povyshev A.Yu., Osipov M.A., Cherniakova E.M., Dergunov A.S., Volkonskiy M.V., Chernov I.S., Shumskaya I.E., Fael M.M., Garifullina V.I., Gudkova I.E.
Eribulin-trastuzumab combination in HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from a Russian observational study. 36

Ayupov R.T., Izmailov A.A., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Nasretdinov A.F., Rakhimov R.R., Musin S.I., Sultanbaeva N.I.
Optimal solutions in the third line therapy for refractory metastatic colorectal cancer. CORRECTness and CONCURency. 47

Stukan A.I., Goryainova A.Y., Lymar E.V., Sharov S.V., Antipova V.V.
Molecular features evaluation of metastatic foci as the basis for metastatic breast cancer treatment personalization. Is there a place of CDK4/6-inhibitors in late-line therapy after chemotherapeutic regimens? 54

Laktionov K.K., Reutova E.V., Kruteleva S.Yu., Antonova E.Yu.
Efficacy of lorlatinib in the treatment of ALK-positive non-small cell lung cancer patients with progression on crizotinib: personal experience 62

Lubennikova E.V., Vishnevskaya Y.V.
Role of Post-Neoadjuvant therapy with trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer. 68

Filonenko D.A., Ibragimova T.M., Polshina N.I., Belogurova A.V., Khatkova E.I., Arutiunian E.A., Volkova E.I., Zhukova L.G.
Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with PIK3CA mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice 75

Liver tumors

Goryainova A.Y., Stukan A.I., Murashko R.A., Sharov S.V., Kirsanova O.I., Lymar E.V.
Efficacy of the immune checkpoint inhibitor nivolumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with the exhausted possibilities of therapy with tyrosine kinase inhibitors. 84

Antonova E.Yu., Moroz E.A., Podluzhny D.V., Kudashkin N.E., Dzhanyan I.A., Volkov A.Yu., Laktionov K.K., Breder V.V.
Prognostic value of the proportion of the sclerosing component in fibrolamellar liver carcinoma 94

Gritskevich A.A., Gurmikov B.N., Baitman T.P., Shipilova A.N., Paichadze A.A., Chzhao A.V.
Cholangiocarcinogenesis and targeted therapy for cholangiocarcinoma 101

Pitkevich M.Yu., Kosyrev V.Yu., Dzhanyan I.A., Novruzbekov M.S., Monakhov A.R., Zubenko S.I., Voskanyan S.E., Rudakov V.S., Moroz E.A., Breder V.V.
Neoadjuvant therapy bridging patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplant. 110

Skin tumors

Kaprin A.D., Unguryan V.M., Petrov L.O., Ivanov S.A., Pobedintseva Yu.A., Filimonov E.V., Kruglov E.A., Falaleeva N.A., Nazarova V.V., Orlova K.V., Utyashev I.A.
Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. The first domestic experience 117

Oncogynecology

Rumyantsev A.A.
Lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of metastatic endometrial cancer: literature review and case report 124

Oncourology

Ustinova T.V., Bolotina L.V., Paichadze A.A., Kachmazov A.A., Fedenko A.A., Kaprin A.D.
Efficacy of enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive and castration-refractory prostate cancer: authors' experience 130

Menshikov K.V., Izmailov A.A., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Chalov V.S., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Lipatov D.O.
Metastatic renal cell carcinoma, the possibility of targeted therapy 138

Rumyantsev A.A.
Experience of successful use of axitinib in therapy of metastatic renal cell carcinoma after immunotargeted therapy 146

Clinical analyzes

Dzhanyan I.A., Breder V.V., Borisova O.I., Laktionov K.K.
Pembrolizumab as second line therapy for hepatocellular patient . . . 150

Frolova M.A., Stenina M.B.
Dual anti-HER2 blockade in late-line treatment of metastatic HER2-positive breast cancer. 156

Nasretdinov A.F., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaeva N.I., Izmailov A.A., Ayupov R.T.
Clinical case of the treatment of metastatic luminal breast cancer 160

Supportive therapy in oncology

Khlanta D.A., Romanov D.S.
Prevention and correction of radiation dermatitis with basic skin care: doctor and patient consensus 167

Pharmacoeconomics in Oncology

Krysanov I.S., Makarova E.V., Ermakova V.Yu.
Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of erythropoiesis-stimulating drugs for the treatment of anemia in cancer patients. 174

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-18-23

Оригинальная статья / Original article

Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных

М.А. Лядова[1], dr.lyadova@gmail.com, **В.К. Лядов[1,2], О.А. Пардабекова[1,3], И.А. Покатаев[1], М.Е. Иванников[4], Я.В. Королева[1], Е.С. Чернышова[1], К.В. Лядов[1]**

[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] Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1

[4] Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

Резюме

Введение. Открытие иммунных контрольных точек и их ингибиторов стало прорывом в истории медицинской онкологии, и в настоящее время для различных онкологических заболеваний проводится поиск наиболее эффективных и безопасных схем лечения.

Цель. Оценить эффективность и переносимость комбинации ниволумаба и ипилимумаба у онкологических больных в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов: с меланомой – 13, почечно-клеточным раком (ПКР) – 10, колоректальным раком (КРР) – 7. Всем пациентам проводили 4 курса комбинированной иммунотерапии: при меланоме – ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг, при ПКР и КРР – ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 21 день. При достижении контроля над заболеванием продолжалась монотерапия ниволумабом. Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

Результаты. Оценка эффекта проведена у 19 пациентов. Полный ответ (ПО) отмечен у 1 (5%) пациента, частичный (ЧО) – у 3 (16%), стабилизация – у 8 (42%), неподтвержденное прогрессирование – у 7 (37%), прогрессирование заболевания не было зарегистрировано ни у одного пациента. Таким образом, частота объективного ответа на лечение составила 21%, контроль над заболеванием достигнут у 63% пациентов. Наиболее значимыми иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ) явились гастротоксичность (20%), астения 1–2-й степени (13%) и гепатотоксичность 2–3-й степени (10%).

Выводы. Применение комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у пациентов, получающих лечение по поводу КРР, меланомы и ПКР, сопровождается высокой частотой контроля над заболеванием и приемлемым профилем токсичности.

Ключевые слова: иммунотерапия, ниволумаб, ипилимумаб, меланома, колоректальный рак, почечно-клеточный рак

Для цитирования: Лядова М.А., Лядов В.К., Пардабекова О.А., Покатаев И.А., Иванников М.Е., Королева Я.В., Чернышова Е.С., Лядов К.В. Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных. *Медицинский совет*. 2021;(20):18–23. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-18-23.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of combined nivolumab and ipilimumab therapy in patients with cancer

Marina A. Lyadova[1], dr.lyadova@gmail.com, **Vladimir K. Lyadov[1,2], Olesya A. Pardabekova[1,3], Ilya A. Pokataev[1], Mikhail E. Ivannikov[4], Yana V. Koroleva[1], Ekaterina S. Chernysheva[1], Konstantin V. Lyadov[1]**

[1] City Clinical Oncological 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] Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia

[4] Moscow Regional Oncological Dispensary; 6, Karbyshev St., Moscow region, Balashikha, 143900, Russia

Abstract

Introduction. The discovery of immune checkpoints and immune checkpoint inhibitors (ICI) became a breakthrough in medical oncology. Currently a search for most effective and safe schemes of ICI therapy for different cancers is ongoing.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of a combination of nivolumab and ipilimumab in cancer patients in real-life clinical practice.

Materials and methods. The study included 30 patients: 13 patients with melanoma, 10 patients with renal cell carcinoma (RCC) and 7 patients with colorectal cancer (CRC). All patients underwent 4 courses of combined immune therapy (melanoma - nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg; RCC, CRC – nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg once per 21 days). Nivolumab monotherapy was continued after the achievement of disease control. Objective tumor response was registered in cases of partial or complete tumor regression. Treatment response was determined using iRECIST criteria.

© Лядова М.А., Лядов В.К., Пардабекова О.А., Покатаев И.А., Иванников М.Е., Королева Я.В., Чернышова Е.С., Лядов К.В., 2021

Results. Treatment effect assessment was performed in 91 patients. Complete response (CR) was registered in 1 (5%) patient, partial response (PR) – in 3 (16%) patients, disease stabilization – in 8 (42%) patients, unconfirmed progression – in 7 (37%) patients. No cases of disease progression were registered. Thus, objective response rate was 21%; disease control was achieved in 63% of patients. The most significant immune-mediated adverse effects (imAEs) were gastric toxicity (20%), 1–2 grade fatigue (13%) and 2–3 grade hepatotoxicity (10%).
Conclusions. Combined nivolumab and ipilimumab therapy in patients with melanoma, CRC and RCC is associated with a high rate of disease control with acceptable toxicity profile.

Keywords: immunotherapy, Nivolumab, Ipilimumab, melanoma, colorectal cancer, renal cell carcinoma

For citation: Lyadova M.A., Lyadov V.K., Pardabekova O.A., Pokataev I.A., Ivannikov M.E., Koroleva Y.V., Chernysheva E.S., Lyadov K.V. Results of combined nivolumab and ipilimumab therapy in patients with cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):18–23. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-18-23.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время многообещающим вариантом лечения для многих пациентов с онкологическими заболеваниями стала иммунотерапия [1]. Одним из наиболее перспективных подходов является блокада иммунных контрольных точек с помощью моноклональных антител. Данный метод позволяет усиливать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов и обеспечивает беспрецедентные клинические результаты [2, 3].

К ингибиторам контрольных точек иммунитета (ИКТИ) относятся препараты, блокирующие взаимодействие белка запрограммированной клеточной смерти 1 и его лиганда (PD-1/PD-L1), а также антиген-4-цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4). Препараты анти-PD-1/PD-L1 в настоящее время одобрены к применению при целом ряде распространенных форм злокачественных опухолей, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), почечно-клеточный рак (ПКР) и плоскоклеточный рак головы и шеи (ПКРГШ). Ипилимумаб (анти-CTLA-4 препарат) обладает более узким диапазоном действия и одобрен к применению в качестве монотерапии только при меланоме [4]. В то же время препараты анти-CTLA-4 могут усиливать действие препаратов анти-PD-1 при меланоме и других онкологических заболеваниях, что позволяет расширить их диапазон применения [5].

ИКТИ являются привлекательным методом лечения как для пациентов, так и для врачей по нескольким причинам. Во-первых, они обладают широким спектром активности и демонстрируют ответ на лечение в 15–90% случаях более чем при 10 типах рака [6]. Во-вторых, препараты ИКТИ часто позволяют добиться стойкого контроля заболевания. Так, применение ниволумаба при распространенной меланоме позволяет достичь 34% общей 5-летней выживаемости. Высокие показатели достигнуты и при других онкологических заболеваниях. В-третьих, ИКТИ, особенно при монотерапии анти-PD-1/PD-L1, обычно характеризуются благоприятным профилем токсичности.

Несмотря на то что иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) могут являться причиной развития и обострения хронических заболеваний и даже быть причиной смерти, многим пациентам удается достичь высокого качества жизни при минимальном количестве симптомов на фоне терапии [7, 8]. Ранее нами было показано, что применение монотерапии ниволумабом в клинической практике сопровождается приемлемым профилем токсичности [9]. Однако при анализе отечественных источников нам не удалось найти публикаций, посвященных результатам применения двойной иммунотерапии. Врачи-клиницисты с осторожностью относятся к использованию данного подхода в рутинной практике в связи с данными о высокой частоте развития серьезных иоНЯ при использовании комбинированной иммунотерапии ниволумабом + ипилимумабом: зуд – отношение шансов (ОШ) 2,104, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,739–2,546, p < 0,05; сыпь – ОШ 2,046, 95% ДИ: 1,488–2,814, p < 0,05; диарея – ОШ 2,715, 95% ДИ: 1,759–4,192, p < 0,05; колит – ОШ 9,909, 95%ДИ: 5,833–16,833, p < 0,05; пневмонит – ОШ 3,825, 95% ДИ: 2,286–6,399, p < 0,05 [10]. Однако учитывая высокую эффективность данного метода лекарственной терапии, мы посчитали целесообразным представить анализ эффективности и переносимости комбинации ниволумаба и ипилимумаба у онкологических больных в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 30 пациентов с меланомой, ПКР и колоректальным раком (КРР), получавших комбинированную иммунотерапию: ниволумаб 1–3 мг/кг + ипилимумаб 1–3 мг/кг 1 раз в 21 день с марта 2019 по октябрь 2020 г. Медиана наблюдения составила 9 мес.

Основными критериями включения пациентов в данный анализ были: статус по шкале ECOG 0–3, наличие отдаленных метастазов, а также у пациентов с КРР наличие измеряемых очагов (в соответствии с критериями iRECIST) и высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H). Всего в исследование было включено 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 21 до 81 года: с меланомой – 13, ПКР – 10, КРР – 7 (*табл. 1*). Почти половина пациентов до начала иммунотерапии получила 3 и более линии химиотерапии (меланома и КРР – по 4 пациента). Также следует отметить, что по данным молекулярно-генетического исследования мутация в гене *BRAF* была выявлена лишь у 2 из 13 пациентов, что объ-

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

Характеристики	Меланома (n = 13)	Колоректальный рак (n = 7)	Почечно-клеточный рак (n = 10)	Всего (n = 30)
Средний возраст, лет (мин. – макс.)	58,9 21–81	49,7 27–74	58,5 44–70	
Пол: женский мужской	8 5	5 2	5 5	18 12
Адъювантная терапия	0	0	2	2
Линии терапии: 1-я линия 2-я линия ≥ 3-й линии	5 4 4	1 2 4	8 0 0	14 6 8
Первично-множественные злокачественные опухоли	1	0	0	1
Мутация в гене BRAF + – Не определялась	2 11 0	2 4 1	– – 10	4 15 11
Мутация в гене RAS + – Не определялась	– – 13	1 4 2	– – 10	1 4 25

ясняется отбором пациентов: большинство при наличии мутации в гене *BRAF* получали таргетную терапию вемурафенибом, в то время как при ее отсутствии сразу назначались ИКТИ. При КРР у 1 пациента выявлена мутация в гене *RAS* и у 2 – мутация в гене *BRAF*.

Все больные до начала терапии прошли комплексное обследование, включающее КТ (или рентгенографию) органов грудной клетки, КТ/МРТ (или УЗИ) органов брюшной полости или ПЭТ-КТ всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости).

Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес. лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью инструментальных методов диагностики. Иммунотерапия проводилась до прогрессирования заболевания или иммуноопосредованной токсичности 3–5-й степени, либо прекращалась после 2 лет лечения при наличии контроля над заболеванием.

Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность комбинированной иммунотерапии

Всего эффект иммунотерапии оценен у 19 пациентов. Медиана числа курсов составила 15 (5–54), медиана наблюдения – 9 мес. При меланоме эффект комбинированной иммунотерапии оценен у 8 человек из 13: отмечен 1 полный ответ (ПО), стабилизация – у 3 и неподтвержденное прогрессирование – у 4 пациентов. При КРР эффект был оценен у 5 из 7 пациентов: зарегистрированы частичный ответ (ЧО) – 1, стабилизация – 1, неподтвержденное прогрессирование – у 3 пациентов. Наконец, при ПКР ЧО зафиксирован у 2 пациентов, стабилизация – у 4 из 6 прослеженных пациентов.

При оценке совокупной эффективности было отмечено, что ПО отмечен у 1 (5,3%) пациента из 19, ЧО – у 3 (15,8%), стабилизация – у 8 (42,1%), неподтвержденное прогрессирование – у 7 (36,8%), прогрессирование заболевания не было зарегистрировано ни у одного пациента. Частота объективного ответа составила 21,1%, контроль над заболеванием достигнут у 63,2% пациентов.

Анализ безопасности

Зарегистрировано 23 случая иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), развившихся у обследованных пациентов, в т. ч. гепатотоксичность 2-й ст. (2 пациента с меланомой) и иммуноопосредованный гепатит 3-й ст. (1 пациент с меланомой), кожная токсичность 2-й ст. (1 пациент с меланомой), гастроинтестинальная токсичность 2-й ст. (1 пациент с меланомой и 1 пациент с КРР) и анемия 3-й ст. (1 пациент с КРР) (*табл. 2*).

● ***Таблица 2.*** Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии ниволумабом + ипилимумабом у обследованных пациентов
● ***Table 2.*** Frequency of immune-mediated adverse events during combination therapy with nivolumab + ipilimumab in the examined patients

Иммуноопосредованные нежелательные явления	Степень	Меланома (n = 13)	Колоректальный рак (n = 7)	Почечно-клеточный рак (n = 10)	Всего (n = 30)
Анемия	1–2	–	1 (14,3%)	1 (10%)	2 (6,7%)
	3	–	1 (14,3%)	–	1 (3,3%)
Гиперкреатининемия	1	–	–	1 (10%)	1 (3,3%)
	2	–	–	–	–
Неврологическая токсичность	1–2	1 (7,7%)	–	–	1 (3,3%)
Дерматологическая токсичность	1	1 (7,7%)	–	–	1 (3,3%)
	2	1 (7,7%)	–	–	1 (3,3%)
Гепатотоксичность (гепатит)	1	-	–	–	–
	2	2 (15,4%)	–	–	2 (6,7%)
	3	1 (7,7%)	–	–	1 (3,3%)
Астения	1–2	1 (7,7%)	3 (42,9%)	–	4 (13,3%)
Артралгия	1	1 (7,7%)	1 (14,3%)	–	2 (6,7%)
	2	–	1 (14,3%)	–	1 (3,3%)
Гастротоксичность	1	2 (15,4%)	2 (28,6%)	–	4 (13,3%)
	2	1 (7,7%)	1 (14,3%)	–	2 (6,7%)
Итого		11	10	2	23

У большинства пациентов (21 из 30) при развитии иоНЯ преобладали эффекты 1–2-й степени, тогда как НЯ 3-й ст. были отмечены лишь у 2 пациентов. У 1 пациента развитие гепатотоксичности 3-й ст. привело к отмене терапии. Кроме того, не зарегистрировано ни одного наблюдения 4–5-й степени токсичности. Учитывая малые размеры выборки и короткий срок наблюдения, провести сравнение видов и сроков развития иоНЯ в зависимости от локализации опухоли не представляется возможным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность применения ИКТИ, показанная в ходе многочисленных клинических исследований в отношении широкого спектра онкологических заболеваний, подчеркнула важную роль иммунной системы в контроле опухолевого процесса. Первым препаратом, продемонстрировавшим эффективность блокады сигнального пути PD-1 в рамках клинических исследований у человека, стал ниволумаб [11]. С этого момента препараты анти-PD-1 стали применяться при различных онкологических заболеваниях, прочно утвердив роль PD-1 в качестве клинически значимой мишени для противоопухолевой терапии [12].

КРР – второй по распространенности тип рака во всем мире. В 2018 г. было выявлено около 1,1 млн новых случаев КРР и 550 тыс. смертельных исходов [13]. Несмотря на значительные достижения в системной терапии данного заболевания за последние несколько десятилетий [14, 15], общая выживаемость при КРР с метастазами неутешительна, 5-летняя выживаемость составляет всего около 13,5% [16].

В исследовании M.J. Overman et al. (2018) пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг и ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 3 нед. (4 дозы) с последующим введением ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. При анализе 119 пациентов 76% получили более двух курсов системной терапии. Медиана продолжительности наблюдения составила 13,4 мес., ответ опухоли на лечение по результатам объективной оценки исследователями составил 55% (95% ДИ: 45,2–63,8), частота достижения контроля заболевания в течение 12 нед. составила 80%. Медиана продолжительности ответа на лечение не была достигнута: в большинстве случаев (94%) ответ на лечение сохранялся на момент прекращения сбора данных. Выживаемость без прогрессирования составила 76 и 71% – в контрольной группе, общая выживаемость составила 87 и 85% соответственно. Связанные с лечением иоНЯ 3-й и 4-й степени регистрировались у 32% пациентов. Прекратили лечение в связи с возникновением иоНЯ 13% пациентов, среди которых, тем не менее, объективный ответ опухоли на лечение был отмечен у 63% [17].

Заболеваемость меланомой кожи растет быстрее, чем какой-либо другой солидной опухолью, ежегодно во всем мире регистрируется 160 000 новых случаев и 48 000 смертельных исходов [18]. Средняя 5-летняя выживаемость при меланоме I, II, III и IV стадии составляет около 90, 70, 40 и менее 10% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с IV стадией меланомы составляет всего 1,7 мес. [19, 20].

Меланома сложным образом взаимодействует с иммунной системой пациента [21], на что указывают следующие факты: антигены меланомы распознаются Т-лимфоцитами [22], инфильтрация основной опухоли иммунными клетками имеет большое прогностическое значение [23], даже у пациентов с метастазами в некоторых случаях наблюдается спонтанный регресс опухоли [24], витилиго может быть связано с регрессом метастатических очагов на фоне лечения [25].

Анализ данных клинического исследования CheckMate 067 продемонстрировал определенное превосходство схем с применением ниволумаба в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Кроме того, анализ подтвердил улучшение долгосрочных клинических результатов при применении ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (медиана общей выживаемости > 60,0 мес. (медиана не достигнута), 5-летняя общая выживаемость – 60%) и ниволумаба (медиана общей выживаемости 45,5 мес., 5-летняя общая выживаемость – 46%) по сравнению с ипилимумабом у пациентов с опухолями, содержащими мутации *BRAF* [26].

ПКР – одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний во всем мире [27]. Комбинированная иммунотерапия с ипилимумабом стала новым стандартом лечения первой линии у пациентов с распространенной ПКР с промежуточным/высоким риском на основании результатов рандомизированного контролируемого клинического исследования III фазы CheckMate 214, продемонстрировавшего превосходство по общей выживаемости и доле пациентов, достигающих объективного ответа на лечение, по сравнению с сунитинибом (ингибитором тирозинкиназы) [28, 29].

Комбинированная иммунотерапия ипилимумабом и ниволумабом обладает благоприятным и хорошо контролируемым профилем токсичности [30]. В нашем исследовании не наблюдалось летальных исходов на фоне терапии ИКТИ, не было полного прекращения терапии в связи с развившимися иоНЯ. На основании собственного успешного опыта применения ИКТИ и описанных выше результатов исследований можно предположить, что данное направление еще не достигло максимума своего развития.

ВЫВОДЫ

Комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (21 и 63% соответственно) при КРР, меланоме и ПКР. Для данного метода лечения характерно незначительное количество иоНЯ 3–4-й ст. (3,3%, по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности. С нашей точки зрения, комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом должна быть предпочтительным вариантом терапии 1-й линии у пациентов с распространенными формами меланомы кожи, рака почки и рака толстой кишки с высоким уровнем микросателлитной нестабильности.

Поступила / Received 05.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2021
Принята в печать / Accepted 10.06.2021

Список литературы / References

1. Tan S., Li D., Zhu X. Cancer Immunotherapy: Pros, Cons and Beyond. *Biomed Pharmacother*. 2020;124:109821. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109821.
2. Hegde P.S., Chen D.S. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity*. 2020;52(1):17–35. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.011.
3. Kruger S., Ilmer M., Kobold S., Cadilha B.L., Endres S., Ormanns S. et al. Advances in Cancer Immunotherapy 2019 – Latest Trends. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):268. https://doi.org/10.1186/s13046-019-1266-0.
4. Onitilo A.A., Wittig J.A. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):161–173. https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.009.
5. Kottschade L.A. The Future of Immunotherapy in the Treatment of Cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(5):150934. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.013.
6. Abbott M., Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(5):150923. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.002.
7. Kennedy L.B., Salama A.K.S. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):86–104. https://doi.org/10.3322/caac.21596.
8. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., Саранцева К.А., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки т-лимфоцитов. *Злокачественные опухоли*. 2016;(4):68–76. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-68-76.
   Reutova E.V., Laktionov K.P., Breder V.V., Sarantseva K.A., Okruzhnova M.A., Peregudova M.V. Immune-Mediated Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors Therapy. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours*. 2016;(4):68–76. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-68-76.
9. Лядова М.А., Пардабекова О.А., Шакиров Р.Р., Лядов В.К., Федянин М.Ю. Ниволумаб в реальной клиническом практике. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(4):84–91. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-8.
   Lyadova M.A., Pardabekova O.A., Shakirov R.R., Lyadov V.K., Fedyanin M.Yu. Nivolumab in real-life clinical practice. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(4):84–91. (In Russ.) https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-8.
10. Zhou S., Khanal S., Zhang H. Risk of Immune-Related Adverse Events Associated with Ipilimumab-Plus-Nivolumab and Nivolumab Therapy in Cancer Patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:211–221. https://doi.org/10.2147/TCRM.S193338.
11. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., Powderly J.D., Picus J., Sharfman W.H. et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3167–3175. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609.
12. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell*. 2015;27(4):450–461. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001.
13. 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.
14. Cronin K.A., Lake A.J., Scott S., Sherman R.L., Noone A.M., Howlader N. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National Cancer Statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785–2800. https://doi.org/10.1002/cncr.31551.
15. Van der Geest L.G., Lam-Boer J., Koopman M., Verhoef C., Elferink M.A., de Wilt J.H. Nationwide Trends in Incidence, Treatment and Survival of Colorectal Cancer Patients with Synchronous Metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(5):457–465. https://doi.org/10.1007/s10585-015-9719-0.
16. Mattiuzzi C., Sanchis-Gomar F., Lippi G. Concise Update on Colorectal Cancer Epidemiology. *Ann Transl Med*. 2019;7(21):609. https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.91.
17. Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M., Lenz H.J., Gelsomino F., Aglietta M. et al. Durable Clinical Benefit with Nivolumab plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773–779. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901.
18. Eggermont A.M., Spatz A., Robert C. Cutaneous Melanoma. *Lancet*. 2014;383(9919):816–827. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60802-8.
19. Gwadry-Sridhar F., Nikan S., Hamou A., Seung S.J., Petrella T., Joshua A.M. et al. Resource Utilization and Costs of Managing Patients with Advanced Melanoma: A Canadian Population-Based Study. Curr Oncol. 2017;24(3):168–75. https://https://doi.org/.org/10.3747/co.24.3432.
20. Szczepaniak Sloane R.A., Gopalakrishnan V., Reddy S.M., Zhang X., Reuben A., Wargo J.A. Interaction of Molecular Alterations with Immune Response in Melanoma. *Cancer.* 2017;123(S11):2130–2142. https://https://doi.org/.org/10.1002/cncr.30681.
21. Twitty C.G., Huppert L.A., Daud A.I. Prognostic Biomarkers for Melanoma Immunotherapy. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(3):25. https://doi.org/10.1007/s11912-020-0886-z.
22. Benlalam H., Labarrière N., Linard B., Derré L., Diez E., Pandolfino M.C. et al. Comprehensive Analysis of the Frequency of Recognition of Melanoma-Associated Antigen (MAA) by CD8 Melanoma Infiltrating Lymphocytes (TIL): Implications for Immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2001;31(7):2007–2015. https://doi.org/10.1002/1521-4141(200107)31:7<2007::aid-immu2007>3.0.co;2-s.
23. Rohaan M.W., van den Berg J.H., Kvistborg P., Haanen J.B.A.G. Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Melanoma: A Viable Treatment Option. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):102. https://doi.org/10.1186/s40425-018-0391-14.
24. Motofei I.G. Melanoma and Autoimmunity: Spontaneous Regressions as a Possible Model for New Therapeutic Approaches. *Melanoma Res*. 2019;29(3):231–236. https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000573.
25. Hua C., Boussemart 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.
26. 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.
27. Kulik L., El-Serag H.B. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroen Terology*. 2019;156(2):477.e1–491.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065.
28. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–1290. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126.
29. Jonasch E. Updates to the Management of Kidney Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5S):639–641. https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0039.
30. Brown L.C., Desai K., Zhang T., Ornstein M.C. The Immunotherapy Landscape in Renal Cell Carcinoma. *BioDrugs*. 2020;34(6):733–748. https://doi.org/10.1007/s40259-020-00449-4.

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; https://orcid.org/0000-0002-9558-5579; 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; https://orcid.org/0000-0002-7281-3591; vlyadov@gmail.com

Пардабекова Олеся Анатольевна, врач-онколог отделения химиотерапии, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1; Olesya.pardabekova@mail.ru

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-9864-3837; pokia@mail.ru

Иванников Михаил Евгеньевич, врач-онколог консультативно-диагностического отделения, Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6; amimail@mail.ru

Королева Яна Владимировна, старший администратор онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1; kenny-2@yandex.ru
Чернышова Екатерина Сергеевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-1544-4857; 79265616105@yandex.ru
Лядов Константин Викторович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1; https://orcid.org/0000-0001-5468-5074; klyadov@mail.ru

Information about the authors:

Marina A. Lyadova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9558-5579; dr.lyadova@gmail.com
Vladimir K. Lyadov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, 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 Oncological Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7281-3591; vlyadov@gmail.com
Olesya A. Pardabekova, Oncologist, Chemotherapy Department, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; Oncology Department of Anticancer Drug Therapy, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; Olesya.pardabekova@mail.ru
Ilya A. Pokataev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapeutic Treatment Service, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9864-3837; pokia@mail.ru
Mikhail E. Ivannikov, Oncologist, Consultative and Diagnostic Department, Moscow Regional Oncological Dispensary; 6, Karbyshev St., Moscow region, Balashikha, 143900, Russia; amimail@mail.ru
Yana V. Koroleva, Senior Administrator of the Oncology Department of Anticancer Drug Therapy, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; kenny-2@yandex.ru
Ekaterina S. Chernysheva, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Work, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; https://orcid.org/0000-0002-1544-4857; 79265616105@yandex.ru
Konstantin V. Lyadov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5468-5074; klyadov@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-25-34

Обзорная статья / Review article

Роль преметастатической ниши в органоспецифичности метастазирования рака молочной железы. Влияние на метастатический потенциал как основа эффективности CDK4/6-ингибирования в ранней линии терапии диссеминированного гормон-рецептор-позитивного заболевания

А.И. Стукань[1,2]✉, jolie86@bk.ru, **А.Ю. Горяинова**[1,2], **Е.В. Лымарь**[1], **С.В. Шаров**[1,2], **Д.В. Андреев**[1,2], **В.В. Антипова**[1,2]

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

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

Резюме

Влияние на преметастатическую нишу является весьма перспективной стратегией терапии рака как способ предотвращения формирования метастазов. Обнаружено, что клетки-предшественники из костного мозга и опухолевые клетки, секретирующие биологические соединения, являются ключевыми компонентами в формировании преметастатической ниши. Главным типом клеток костного мозга в преметастатических нишах являются миелоидные супрессорные клетки (МСК). При этом именно хроническое воспаление, ассоциированное с опухолью, индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов, запускающих дифференцировку миелоидных клеток в миелоидные супрессивные клетки. При выходе циркулирующих опухолевых клеток в циркуляторное русло наблюдается их взаимодействие с иммунными клетками, что дополнительно влияет на подготовку преметастатического очага. В исследованиях показано, что весь спектр иммунных клеток способен влиять на формирование метастаза циркулирующими опухолевыми клетками. Установлено, что эпителиально-мезенхимальный переход с образованием транспортной формы опухолевой клетки связан с функцией белка ZEB1. Его активность регулируется многочисленными сигнальными механизмами на транскрипционном уровне с участием трансформирующего фактора роста β (TGFβ), Wnt и Notch. Это ведет к запуску процесса ЭМП на клетках РМЖ. В исследовании Z. Zhang et al. доказано, что блокирование циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) реализуется снижением стабильности протеина ZEB1, что препятствует метастизированию при РМЖ *in vitro* и *in vivo*. Более того, деубиквитиназа USP51 идентифицирована как мишень циклин-зависимых киназ CDK4/6. На молекулярном уровне CDK4/6 фосфорилируют и активируют USP51, которая затем влияет на деубиквитинирование и стабилизацию ZEB1. Также продемонстрирована позитивная корреляция между экспрессией p-RB (индикатора активности CDK4/6), p-USP51 и ZEB1 в образцах РМЖ. Таким образом, ось CDK4/6-USP51-ZEB1 может играть ключевую роль в метастазировании РМЖ. На клетках РМЖ было показано, что ингибирование CDK4/6 повышало экспрессию E-cadherin, однако снижало экспрессию мезенхимальных маркеров, снижая миграционную способность и инвазивность клеточных линий РМЖ. Подобное биологическое действие также может служить объяснением клинической эффективности CDK4/6-ингибирования абемациклибом в ранних линиях терапии метастатического РМЖ, а также в составе адъювантной комбинированной гормонотерапии в отношении профилактики метастатического поражения у больных с высоким риском рецидива и прогрессирования процесса в исследовании MONARCH E. Кроме этого, в исследования CDK4/6-ингибиторов при РМЖ не обнаружены предикторы ответа, и остается невыясненным, влияет ли очаг метастаза на эффективность этой группы препаратов. На примере клинических случаев показано, что абемациклиб демонстрирует клиническую эффективность в отношении всех очагов метастатического поражения.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастатический очаг, преметастатическая ниша, CDK4/6-ингибиторы, абемациклиб, эпителиально-мезенхимальный переход, циркулирующие опухолевые клетки

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Андреев Д.В., Антипова В.В. Роль преметастатической ниши в органоспецифичности метастазирования рака молочной железы. Влияние на метастатический потенциал как основа эффективности CDK4/6-ингибирования в ранней линии терапии диссеминированного гормон-рецептор-позитивного заболевания. *Медицинский совет*. 2021;(20):25–34. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-25-34.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Андреев Д.В., Антипова В.В., 2021

Role of pre-metastatic niche in organ specificity of breast cancer metastasis. Influence on metastatic potential as a basis for CDK4/6-inhibition efficacy in early therapy of disseminated hormone-receptor-positive disease

Anastasia I. Stukan[1,2]✉, jolie86@bk.ru, **Alla Yu. Goryainova**[1,2], **Elena V. Lymar**[1], **Sergey V. Sharov**[1,2], **Dmitriy V. Andreev**[1,2], **Viktoriya V. Antipova**[1,2]

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

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

Abstract

Influencing the pre-metastatic niche is a very perspective cancer treatment strategy in order of preventing metastases formation. It was found that bone marrow progenitor cells and tumor cells secreting biological compounds are key components in the formation of the pre-metastatic niche. Myeloid suppressor cells (MSCs) are the main type of bone marrow cells in pre-metastatic niches. At the same time, tumor-associated chronic inflammation induces the expression of proinflammatory cytokines triggering myeloid cells differentiation into myeloid suppressor cells. When circulating tumor cells enter the circulatory channel, their interaction with immune cells is observed, which additionally influences the pre-metastatic site preparation. Studies have shown that the entire spectrum of immune cells is capable of influencing the metastasis formation by circulating tumor cells. The epithelial-mesenchymal transition with the tumor cell transporting form appearence was found to be related to the function of the ZEB1 protein. Its activity is regulated by numerous signaling mechanisms at the transcriptional level, including TGFβ, Wnt and Notch. This initiates epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells. Zhang Z.et al. proved that CDK4/6 blocking leads ZEB1 protein stability decreasing, preventing metastasis in breast cancer *in vitro* and *in vivo*. Moreover, USP51 deubiquitinase has been identified as a target of cyclin-dependent 4/6 kinases. At the molecular level, CDK4/6 phosphorylate and activates USP51, which then influences ZEB1 deubiquitination and stabilization. A positive correlation was demonstrated between the expression of p-RB (an indicator of CDK4/6 activity), p-USP51 and ZEB1 in breast cancer samples. Thus, the CDK4/6-USP51-ZEB1 axis may play a key role in the metastasis of breast cancer. In breast cancer cells, inhibition of CDK4/6 was shown to increase the expression of E-cadherin but decrease the expression of mesenchymal markers, reducing the migratory ability and invasiveness of breast cancer cell lines. This biological effect may also explain the clinical efficacy of the CDK4/6 inhibitor Abemaciclib in early-line therapy of metastatic breast cancer as well as in adjuvant combination hormone therapy for the prevention of metastatic lesions in patients at high risk of recurrence and progression in the MONARCH E study. Besides, there were no response predictors evaluated in trials investigating CDK4/6 in breast cancer treatment and it is unknown if there any differences in treatment response according to the metastatic site. The clinical cases demonstrate abemaciclib clinical efficacy in metastatic breast cancer treatment regardless of metastatic site.

Keywords: breast cancer, metastatic focus, pre-metastatic niche, CDK4/6-inhibitors, abemaciclib, epithelial-mesenchymal transition, circulating tumor cells

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Y., Lymar E.V., Sharov S.V., Andreev D.V., Antipova V.V. Role of pre-metastatic niche in organ specificity of breast cancer metastasis. Influence on metastatic potential as a basis for CDK4/6-inhibition efficacy in early therapy of disseminated hormone-receptor-positive disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):25–34. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-25-34.

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

ВВЕДЕНИЕ

Свойство избирательности метастатического поражения органов при раке молочной железы (РМЖ) регулируется способностью циркулирующих опухолевых клеток к выживанию, прикреплению к эндотелию и зависит от строения сосудистой сети метастатического очага и предопухолевой ниши. Предполагается что опухолевые клетки РМЖ демонстрируют различное поведение в зависимости от микроокружения опухоли. Именно поэтому молекулярный анализ циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) весьма интересен для понимания органоспецифичности метастатического поражения и разработки таргетной терапии для профилактики формирования метастаза [1]. В настоящее время широко обсуждается именно роль микроокружения в формировании метастазов, что имеет определенную связь с генетическими и эпигенетическими характеристиками опухолевой клетки [2, 3]. Ключевым звеном в формировании опухолевого метастаза является экстравазация ЦОК в орган-мишень и их адаптация к новым условиям. Именно поэтому взаимодействия между диссеминированными опухолевыми клетками и средой органа-мишени являются определяющими в реализации метастаза и его росте. Показано, что клетки первичной опухоли управляют метастатическим процессом путем секреции биологических соединений, мобилизацией и рекрутированием различных типов клеток в преметастатические сайты. Также опухолевые клет-

ки нарушают экспрессию матриксных протеинов и организацию экстрацеллюлярного матрикса в органах поражения. Все эти изменения помогают в создании т.н. преметастатической ниши (ПМН), подходящей для внедрения метастазирующих опухолевых клеток.

ПРЕМЕТАСТАТИЧЕСКАЯ НИША В ОРГАНОСПЕЦИФИЧНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ МЕТАСТАЗА

Концепция ПМН была предложена в 2005 г. доктором D. Lyden [4]. С тех пор влияние на ПМН для предотвращения формирования метастазов является весьма перспективной стратегией терапии рака. Тем не менее многое остается неизвестным о роли предикторов специфичности органа метастатического поражения. Возможно, клетки-предшественники из костного мозга и опухолевые клетки, секретирующие биологические соединения, являются ключевыми компонентами в формировании преметастатической ниши. Главным типом клеток костного мозга в преметастатических нишах являются миелоидные супрессорные клетки (МСК). Установлено, что хроническое воспаление, ассоциированное с опухолью, индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов, запускающих дифференцировку миелоидных клеток в миелоидные супрессивные клетки. Миелоидные супрессорные клетки представляют собой гетерогенную популяцию миелоидных клеток и включают макрофаги, гранулоциты, нейтрофилы и дендритные клетки. Показано, что в опухолевом микроокружении МСК ингибируют пролиферацию и активность Т-киллеров, промотируют ангиогенез и повышают выживаемость клетки, приводя к опухолевой инвазии и метастазированию [5]. Кроме рекрутированных МСК стромальный компонент ПМН включает фибробласты, эндотелиальные клетки и экстрацеллюлярный матрикс. Растворимые факторы первичной опухоли – цитокины, хемокины, факторы роста и внеклеточные везикулы – играют важнейшую роль в подготовке органа-мишени к формированию преметастатической ниши [6]. Опухолевые провоспалительные цитокины привлекают регуляторные и супрессивные иммунные клетки в преметастатические очаги для реализации и формирования локальной среды. Таким образом, вероятно, формирование метастатического очага включает эпителиально-мезенхимальный переход опухолевых клеток для возможности выхода в сосудистое русло и приобретения фенотипа ЦОК. Далее ЦОК непосредственно в органе-мишени ввиду сложных взаимодействий претерпевает обратный мезенхимально-эпителиальный переход под влиянием окружающей среды органа-мишени.

На ксенографтной модели клеток РМЖ линии MDA-MB-231 показано, что опухолевые клетки индуцируют рекрутирование CD11b-позитивных иммунных супрессивных миелоидных клеток в преметастатический очаг в легких путем секреции лизил окидазы (LOX). Гипоксия в первичной опухоли РМЖ также способна индуцировать накопление CD11b+/Ly6Cmed/Ly6G+ миелоидных клеток и редуцировать способность натуральных киллеров (НК-клеток) к цитотоксичности в преметастатической нише легкого. Более того, рекрутирование функциональных моноцитов/макрофагов при коагуляции, опосредованной тканевым фактором, является обязательным условием для выживания метастатической клетки и формирования преметастатической ниши в легком [7]. Также при выходе ЦОК в циркуляторное русло наблюдается их взаимодействие с иммунными клетками, что дополнительно влияет на подготовку преметастатического очага. В исследованиях показано, что нейтрофилы могут способствовать формированию метастаза циркулирующими опухолевыми клетками. В ответ на воспаление нейтрофилы высвобождают своеобразные «ловушки» (neutrophil extracellular traps (NETs), которые захватывают ЦОК и формируют микрометастаз [8]. К тому же сами метастатические клетки РМЖ также промотируют ЦОК первичной опухоли создавать NETs и поддерживать колонизацию легких [9]. Однако нейтрофилы, захваченные метастатическими опухолевыми клетками, ингибируют отсевы в легкие путем генерации H_2O_2 при активации секретируемым хемокином CCL2 (chemokine ligand 2). Это может быть связано с поляризацией нейтрофилов (N1 и N2), которые регулируются специфическими опухолевыми факторами, такими как TGFβ. При изучении рака легкого показано, что нейтрофилы промотируют метастазы в печени путем нейтрофильно-макрофагальных взаимодействий hage-1 (Mac-1) с внутриклеточной адгезионной молекулой 1 в ЦОК, а также путем влияний прикрепленных нейтрофилов на ЦОК [7]. Однако окончательно роль нейтрофилов в метастазировании РМЖ не установлена. Т-лимфоциты также участвуют в регуляции органотропности метастазов. Показано, что gamma delta (γδ) Т-клетки, продуцирующие ИЛ-17, активируют экспансию и поляризацию нейтрофилов. Это, в свою очередь, супрессирует цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты и приводит к образованию метастазов в легкие [10]. Экспрессируемая Т-клетками пролигидроксилаза модулирует микроокружение в легких, способствуя их колонизации и формированию метастазов путем снижения Т-хелперных функций, индуцируя активацию Т-регуляторных лимфоцитов и снижая активность CD8+ Т-лимфоцитов [11]. Более того, Т-регуляторные лимфоциты, экспрессирующие CCR4, необходимы для формирования метастаза в легких, ввиду прямого элиминирования опухоль-супрессирующих НК-клеток с помощью beta-галактозид-связывающего протеина [7].

При формировании костных метастазов РМЖ опухоль-специфические Т-лимфоциты, экспрессирующие RANKL, индуцируют образование преметастатических остеолитических костных очагов и способствуют появлению метастаза [12]. Регуляторные В-клетки РМЖ способствуют образованию метастаза в легких путем конверсии CD4+ Т-лимфоцитов в иммуносупрессивные T-reg клетки [13]. При этом блокирование дифференцировки макрофагов в М2-фенотип под влиянием ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ2) снижало возможность образовывать метастазы в легкие в эксперименте [14]. Для костных метастазов РМЖ в клинических исследованиях и на мышиных

моделях показано, что молчание сигнального пути регуляторного фактора интерферона (IFN, regulatory factor Irf7) при РМЖ промотирует образование костных метастазов путем уклонения от иммунного надзора [15].

ИНГИБИРОВАНИЕ CDK 4/6 КАК СТРАТЕГИЯ БЛОКИРОВАНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА И ОБРАЗОВАНИЯ ТРАСПОРТНОЙ ФОРМЫ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ – ЦОК

Во многих исследованиях показано, что эпителиально-мезенхимальный переход с образованием транспортной формы опухолевой клетки и субстраса метастатического поражения – ЦОК – связан с функцией белка ZEB1. Его активность регулируется многочисленными сигнальными путями на транскрипционном уровне, такими как (TGFβ), Wnt и Notch [16, 17]. К примеру, субъединица p65 ядерного фактора κB (NF-κB) способна активировать транскрипцию ZEB1 путем связывания с его промоутером. Это ведет к запуску процесса ЭМП на клетках РМЖ линии MCF-10A [17]. В исследованиях показано, что убиквитин-конъюгированный энзим E2 C (UBE2C) функционирует как онкоген, промотирующий ЭМП путем прямого влияния на 5′-UTR транскрипт, кодирующий ZEB1 [18]. В дополнение к этому, экспрессия ZEB1 регулируется разнообразными микроРНК на посттранскрипционном уровне [19–21]. Установлено, что семейство микроРНК miR-200 (miR-141, miR-200a и miR-200c) усиливает деградацию мРНК ZEB1 путем прямого связывания 3′-UTR. Это проявляется в формировании различных опухолевых фенотипов, таких как стволовые опухолевые клетки и формирующие метастазы опухолевые клетки [17, 21]. Лишь в нескольких исследованиях выявлены механизмы посттрансляционной модификации ZEB1. Исследователи W. Chen et al. обнаружили, что убиквитиновая лигаза Siah снижала стабильность протеина ZEB1 с участием убиквитин-протеасомного механизма, что оказывало эффект на процесс ЭМП в клетках рака [22]. Более того, показано, что гиперактивация мутированной киназы атаксии- телеангиэктазии (ATM) фосфорилирует и стабилизирует ZEB1 в ответ на повреждение ДНК в радиорезистентных клетка РМЖ [23]. Вероятно, снижение экспрессии ZEB1 путем посттрансляционных влияний ляжет в основу стратегий преодоления метастазирования и резистентности к терапии при онкологическом процессе.

Деубиквитирующие энзимы являются ключевыми компонентами убиквитин-протеасомной системы (UPS), которая удаляет убиквитиновые цепочки с их протеиновых субстратов [24]. Накоплены данные о дисфункции DUBs при различных патологиях, в т.ч. при метастатическом онкологическом процессе [17, 25, 26]. Таким образом, DUBs могут выступать мишенью в метастатическом каскаде при раке. В исследовании Z. Zhang et al. доказано, что блокирование CDK 4/6 реализуется снижением стабильности протеина ZEB1, что препятствует метастазированию при РМЖ *in vitro* и *in vivo*. Более того, деубиквитиназа USP51 идентифицирована как мишень циклин-зависимых киназ CDK 4/6. На молекулярном уровне CDK 4/6 фосфорилируют и активирует USP51, которая затем влияет на деубиквитинирование и стабилизацию ZEB1.

Также продемонстрирована позитивная корреляция между экспрессией p-RB (индикатора активности CDK4/6), p-USP51 и ZEB1 в образцах РМЖ. Таким образом, ось CDK 4/6-USP51-ZEB1 может играть ключевую роль в метастазировании РМЖ. Именно на этом предположении могут разрабатываться терапевтические стратегии терапии метастатических опухолей. На клетках РМЖ было показано, что ингибирование CDK 4/6 повышало экспрессию E-cadherin, однако снижало экспрессию виментина и N-cadherin (мезенхимальных маркеров). При этом наблюдалось ингибирование миграционной способности и инвазивности на клеточных линиях РМЖ MDA-MB-231 и SUM-159. Также изучена способность CDK4/6-ингибиторов блокировать метастазирование клеток опухоли на ксенографтах метастатических моделей РМЖ. Однако стоит отметить, что эти эффекты ослаблялись восстановлением экспрессии ZEB1 [17].

ЕСТЬ ЛИ РАЗЛИЧИЯ В ЭФФЕКТИВНОСТИ CDK 4/6-ИНГИБИТОРА АБЕМАЦИКЛИБА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОЧАГА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПРИ МРМЖ?

Комбинация эндокринотерапии (ЭТ) с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6 демонстрирует существенную эффективность в отношении контроля над метастатическим гормон-рецептор-положительным, HER2neu-негативным РМЖ. Эта стратегия является предпочтительной в ранних линиях терапии метастатического процесса и может быть использована даже в случае висцерального криза, включая метастазы в печени и легкие. Однако это оправдано в случае отсутствия резистентности к гормонотерапии и без необходимости быстрого достижения контроля над заболеванием при висцеральном кризе [27–30]. В исследовании MONARCH-2 с включением 669 больных мРМЖ показано, что добавление абемациклиба к фульвестранту существенно повышает эффективность терапии, независимо от менопаузального статуса в отношении медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) ($p < 0.001$) при медиане наблюдения 19,5 мес. [31]. Обновленные данные при медиане наблюдения 47,7 мес. показали, что добавление абемациклиба связано со снижением риска смерти на 24% (медиана ОВ = 46,7 против 37,3 мес.; HR = 0,757 [95% ДИ = 0,606–0,945], p = 0,01) [32]. Также промежуточные анализы исследования 3 фазы MONARCHplus показало, что применение абемациклиба в когорте китайских больных в постменопаузе с мГР+/HER2– РМЖ связано с преимуществом ВБП, что согласовывается с данными MONARCH-2 и MONARCH-3. Среди участников исследования (n = 306) применение абемациклиба с ЭТ в качестве 1-й линии было связано с увеличением ВБП (медиана не достигнута в сравнении с 14,73 мес. в случае применения гормонотерапии); HR = 0,499 [95% ДИ = 0,346–0,719]) [30]. У больных с резистентностью к эндокринотерапии (n = 157) применение абемациклиба в комбинации

с фульвестрантом при прогрессировании на эндокринотерапии также коррелировало с увеличением ВБП (медиана 11,47 в сравнении 5,59 мес. в случае применения фульвестранта) (HR = 0,376 [95% ДИ = 0,240–0,588]) [33].

В подгрупповых анализах клинических исследований выигрыш в показателях выживаемости в случае использования комбинированной терапии не зависел от возраста, органа поражения (при включении в исследование), предшествующей гормонотерапии, времени без проявления заболевания, общесоматического статуса, наличия только костного поражения, предшествующей химиотерапии и гистологических характеристик опухоли. Подгрупповой анализ эффективности комбинации эндокринотерапии совместно с CDK 4/6-ингибитором абемациклибом в исследованиях MONARCH 2 и 3 показал, что пациенты с плохим прогнозом – метастазы в печени, отсутствие экспрессии прогестерона, низкой степени дифференцировки и коротким периодом до прогрессирования – также выигрывали от добавления препарата к ЭТ [34].

Кроме этого известны результаты анализа клинического исследования 3-й фазы MONARCHE. Изучена эффективность комбинированной гормонотерапии с абемациклибом, в сравнении со стандартной гормонотерапией у больных ГР-позитивным HER2neu-негативным РМЖ, при наличии неблагоприятных факторов прогноза в отношении безрецидивной выживаемости. Ко вторичным точкам относилась выживаемость без отдаленного метастазирования, общая выживаемость и оценка безопасности. Включено 5637 пациентов, из которых 43,5% были в пременопаузе и 56,5% – в постменопаузе. Комбинированная гормонотерапия продемонстрировала эффективность в отношении выживаемости без прогрессирования в сравнении с адъювантной гормонотерапией ($p < 0,01$; HR 0,75; 95% ДИ, 0,60–0,93). При этом 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 92,2% против 88,7% соответственно [35, 36].

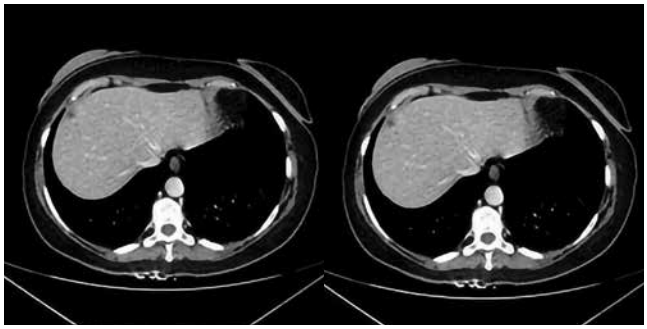
Далее будет рассмотрено клиническое течение гормон-рецептор-позитивного HER2neu-негативного РМЖ и эффективность CDK 4/6-ингибирования абемациклибом в ранней линии терапии заболевания с различными вариантами метастатического поражения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1: РМЖ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ И ПЕЧЕНЬ

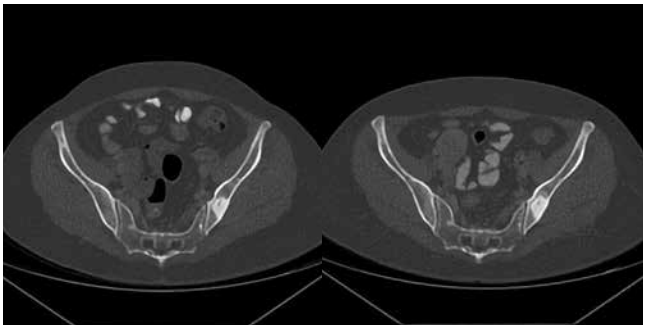
Пациентка, 1965 г.р., считает себя больной с 2019 г., когда самостоятельно обнаружила опухоль в правой молочной железе. По результатам маммографии было обнаружено образование правой молочной железы размером 2,5 х 2,7 см. При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлены. По результатам УЗИ метастатический процесс в органах брюшной полости не обнаружен. Выполнена трепан-биопсия образования. ПГИ: умеренно-дифференцированная карцинома молочной железы неспецифического типа, ER+, PR+, Her 2 neu отр, Ki 67– 15%, люминальный А-подтип. В июле 2019 г. выполнено оперативное лечение – радикальная мастэктомия. Гистологически – умеренно-дифференцированная карцинома молочной железы неспецифического типа, в 13 из 17 лимфоузлах метастазы карциномы. От проведения химиотерапии пациентка отказалась. Проведена послеоперационная лучевая терапия (ДЛТ). В сентябре 2019 г. назначена гормонотерапия ингибитором ароматазы летрозолом 1 мг/сут ГМ и остеомодифицирующим агентом (ОМА) деносумабом 120 мг 1 раз в 28 дней. Выполнено облучение малого таза с целью овариальной супрессии. По КТ головного мозга (ГМ), органов грудной клетки, ОГК, брюшной полости (ОБП), малого таза (ОМТ) в марте 2019 г. выявлен диссеминированный костный мтс-процесс со склеротизацией. Послелучевые изменения в правом легком. Патологии головного мозга не обнаружено.

При КТ ОГК, ОБП, ОМТ, выполненном в сентябре 2020 г., отмечены возникшие в динамике метастазы в печени. Стабильный диссеминированный костный метастатический процесс со склеротизацией. Выполнен анализ на мутацию PIK3CA методом ПЦР с отрицательным результатом. Назначена комбинированная терапия второй линии фульвестрант совместно с абемациклибом 300 мг/сут. Ввиду пременопаузальных уровней гормонов назначены аЛГРГ. При контрольном обследовании по КТ в декабре 2020 г. отмечена стабилизация по критериям RECIST 1.1. МРТ печени от 14.07.2021 г. показало мультифокальное поражение печени – стабильная картина. На момент среза данных пациентка получает комбинированную гормонотерапию фульвестрантом совместно с абемациклибом со стабилизацией процесса с декабря 2020 г. в течение 12 мес. (*рис. 1*, *рис. 2*).

● ***Рисунок 1.*** Динамика мтс-очага в печени по КТ от 24.09.2020 и 28.12.2020
● ***Figure 1.*** CT images (24.09.2020 and 28.12.2020) show dynamic changes in the mts focus in the liver



● ***Рисунок 2.*** Динамика костных метастатических очагов по КТ от 24.09.2020 и 28.12.2020
● ***Figure 2.*** CT images (24.09.2020 and 28.12.2020) show dynamic changes in the bone metastatic foci



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2: РМЖ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Пациентка, 1961 г.р., считает себя больной с августа 2020 г., когда самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе. При обследовании выполнено УЗИ молочных желез, где выявлено узловое образование правой молочной железы размером 3,5 см и увеличение подмышечных лимфоузлов справа размером 1,5 см. Результаты маммографии: округлые мягкотканные тени, фиброзно-кистозная мастопатия. Трепанобиопсия правой молочной железы. ПГИ: инфильтрирующая неспецифированная карцинома. ER-100%, PR-отр., Her 2 neu-отр, Ki-67 – 5%. Люминальный В – тип. По результатам МРТ грудного отдела позвоночника обнаружены очаговые образования тел Th6 (предположительно, вторичного литического характера). В сентябре 2020 г. выполнены КТ ГМ, ОГК, ОБП, ОМТ с контрастированием – выявлены метатуберкулезные изменения правого легкого, распространенный литический костный метастатический процесс. Ввиду высокого риска остеогенных осложнений проведено 4 цикла полихимиотерапии (эпирубицин + циклофосфан) на фоне ОМА золедроновой кислотой (4 мг в/в ежемесячно). С паллиативной целью назначена лучевая терапия костных метастазов (СОД 30 Гр). По результатам КТ ОГК, ОБП, ОМТ в декабре 2020 г. отмечена положительная динамика образования правой молочной железы. Метатуберкулезные изменения правого легкого. Стеатогепатоз. Распространенный полифокальный литический костный метастатический процесс скелета – без динамики. Назначена комбинированная гормонотерапия совместно с абемациклибом (300 мг/сут). При контрольном осмотре по КТ головного мозга, ОГК, ОБП, ОМТ в апреле 2021 г. отмечена положительная динамика бластомы правой молочной железы. Распространенный костный литический мтс-процесс – без динамики. В апреле 2021 г. проведен 1 курс радионуклидной терапии Sm-153, оксабифор. По КТ ГМ, ОГК, ОБП, ОМТ в июне 2021 г. обнаружена возникшая в динамике консолидация в легких с вероятным поствоспалительным характером. Стабилизация костного метастатического процесса. Метатуберкулезные изменения правого легкого. На момент среза данных получает комбинированную гормонотерапию летрозолом (1 мг/сут) совместно с абемациклибом (300 мг/сут) в 1-й линии эндокринотерапии после применения химиотерапевтического режима со стабилизацией процесса и отсутствием болевого синдрома с декабря 2020 г. в течение 9 мес. (*рис. 3, рис. 4*).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3: РМЖ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНИ И БРЮШИНУ

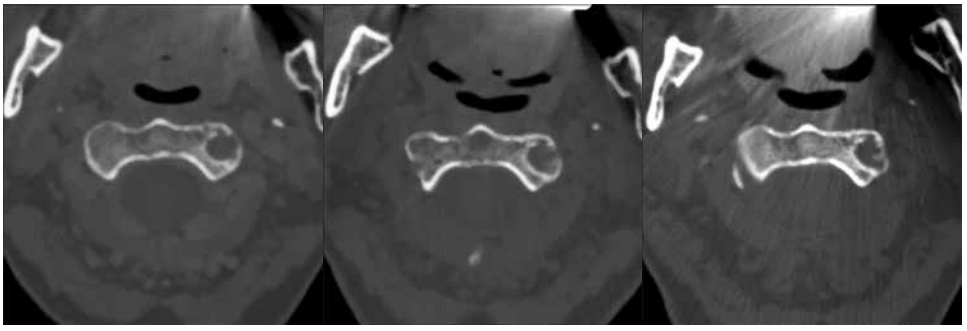
Пациентка, 1946 г.р., считает себя больной с 2004 г., когда по причине рака левой молочной железы была выполнена радикальная мастэктомия по Маддену. Гистологически – инфильтративный дольковый рак скирозного строения G2, в 7-ми л/узлах, мтс нет.

Проведен курс ДГТ СОД 45 Гр, затем 6 курсов ПХТ CMF. Принимала тамоксифен в течение 6 лет. В 2016 г. выявлен метастаз недифференцированного рака в печень. ЭР 40%, ПР 30%, Her2neu – отрицательно, Ki-67 – 5%. Выполнена чрескожная радиочастотная абляция метастаза в печени под контролем УЗИ. Затем проведено 6 курсов химиотерапии АС. В последующем получала ингибиторы ароматазы анастрозол. По результатам обследований данных о прогрессировании не получено. В июле 2020 г. выполнила ПЭТ/КТ, где были выявлены:

- инфильтрация большого сальника без гиперфиксации РФП, не исключен метаболически неактивный канцероматоз брюшной полости, S IV печени гиподенсивное очаговое образование с повышенным уровнем захвата РФП (возможно, вторичного генеза) и ФДГ-негативное гиподенсивное образование (состояние после РЧА);

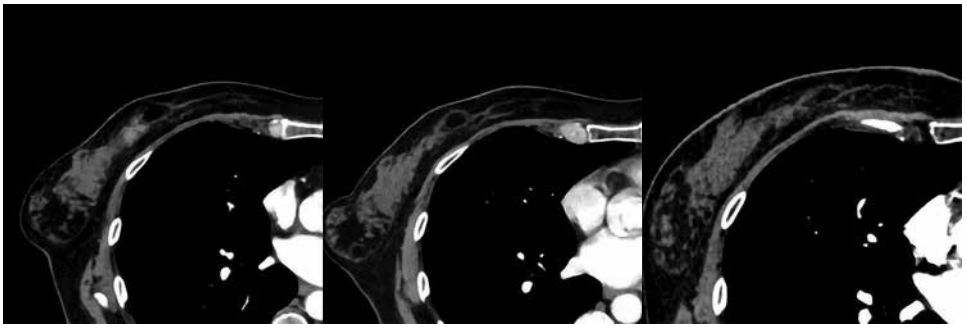
● ***Рисунок 3.*** Распространенный полифокальный литический костный метастатический процесс скелета по КТ от 01.12.2021, 20.04.2021, 20.07.2021

● ***Figure 3.*** CT images (01.12.2021, 20.04.2021, 20.07.2021) show an advanced polyfocal lytic bone metastatic process in the skeleton



● ***Рисунок 4.*** Динамика первичной опухоли правой молочной железы по КТ от 01.12.2021, 20.04.2021, 20.07.2021

● ***Figure 4.*** CT images (12.01.2021, 20.04.2021, 20.07.2021) show dynamic changes in the primary tumour in the right breast



■ очаговые уплотнения в левом легком прежних размеров без видимой метаболической активности, рекомендован КТ-контроль. С июля 2020 г. назначена комбинированная гормонотерапия фульвестрантом с абемациклибом (300 мг/сут).

При обследовании в октябре 2020 г. по ПЭТ/КТ от 16.11.2020 г., в сравнении с ПЭТ/КТ от 27.07.2020 г., определяются:

■ инфильтрация большого сальника без гиперфиксации РФП, не исключен метаболически неактивный канцероматоз брюшной полости;

■ в S IV печени сохраняются гиподенсивное очаговое образование с повышенным уровнем захвата РФП (возможно, вторичного генеза) и ФДГ-негативное гиподенсивное образование (состояние после РЧА);

■ очаговые уплотнения в левом легком прежних размеров без видимой метаболической активности, рекомендован КТ контроль.

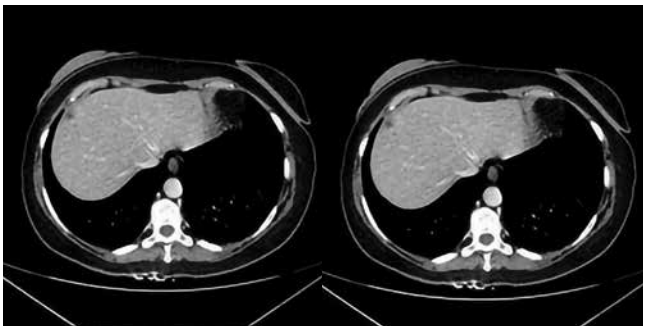
По КТ ОГК, ОБП, ОМТ в марте 2021 г. выявлены диффузно-сетчатые изменения большого сальника (вероятно, обусловлены перитонеальными изменениями), на КТ от 09.10.2020 г. – с минимальным тазовым гидроперитонеумом при данном исследовании регрессии последнего. При выполнении ПЭТ/КТ с ФДГ в марте и июне 2021 г. отмечается положительная динамика в виде отсутствия патологической фиксации РФП в гиподенсном образовании правой доли печени. Отмечен частичный ответ по таргетным очагам. На момент среза данных получает комбинированную гормонотерапию 2 линии фульвестрантом совместно с абемациклибом после химиотерапии 1-й линии с частичным ответом с декабря 2020 г. в течение 16 мес. (*рис. 5, рис. 6*).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 4: РМЖ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

У пациентки, 1957 г.р., рак молочной железы T2 N0 M0 был установлен в 1996 г. Проведено комплексное лечение с преоперационной ДЛТ. В адъювантном режиме назначена ПХТ по схеме CMF. В 2019 г. выявлен рецидив в области послеоперационного рубца. Выполнено хирургическое лечение с последующим назначением 4 курсов ХТ (АС). В дальнейшем получала ингибиторы ароматазы. В феврале 2021 г. при контрольном обследовании выполнено КТ головного мозга, ОГК, ОБП, ОМТ, где выявлены метастатическое поражение печени и фибротические изменения легких поствоспалительного характера. Выполнена биопсия метастаза в печени. ПГИ: морфологическая картина и иммунофенотип соответствует метастазу карциномы молочной железы. ЭР 100%, ПР 70%, HER2/neu 1+ Ki-67 – 20%. Люминальный А подтип. С февраля 2021 г. назначена 2-я линия комбинированной гормонотерапия фульвестрантом совместно абемациклибом. В апреле 2021 г. по КТ ГМ, ОГК, ОБП, ОМТ отмечаются метастазы печени с кистозной (предположительно, некротической) трансформацией в центральных отделах большинства очагов и нарастающей перифокальной реакцией, прилежащей к очагам

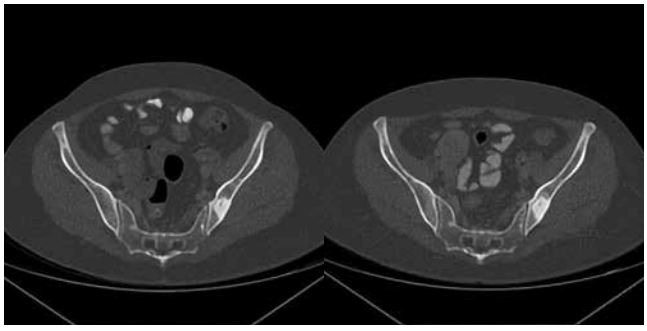
● ***Рисунок 5.*** В S IV печени сохраняются гиподенсивное очаговое образование, гиподенсивное образование (состояние после РЧА) по КТ от 04.03.2021 и 24.06.2021

● ***Figure 5.*** CT images (04.03.2021 and 24.06.2021) show a hypodense mass lesion, hypodense lesion (state after RFA) preserved in the S IV liver



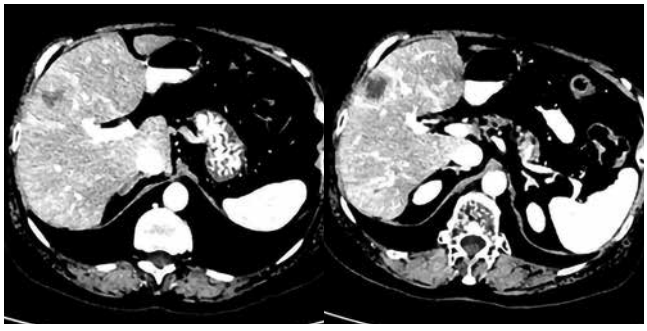
● ***Рисунок 6.*** Диффузно-сетчатые изменения большого сальника (вероятно, обусловлены перитонеальными изменениями), на КТ от 09.10.2020 – с минимальным тазовым гидроперитонеумом при данном исследовании регрессии последнего (КТ от 04.03.2021 и 24.06.2021)

● ***Figure 6.*** CT images (10.09.2020) show diffuse-reticular changes in the greater omentum (probably due to peritoneal changes) with minimal pelvic hydroperitoneum in this examination of the regression of the latter (CT images dated 03.04.2021 and 24.06.2021)



● ***Рисунок 7.*** Динамика метастазов в печени по КТ от 19.02.2021 и 29.06.2021

● ***Figure 7.*** CT images (19.02.2021 and 29.06.2021) show dynamic changes in the metastases in the liver



паренхимы печени. По критериям RECIST 1.1 – стабилизация. По КТ ОГК, ОБП, МТ в июне 2021 г. – частичный ответ по критериям RECIST 1.1 (уменьшение таргетных очагов на 34%). На момент среза данных пациентка получает комбинированную гормонотерапию 2-й линии: фульвестрант совместно с абемациклибом со стабилизацией процесса с декабря 2020 г. в течение 7 мес. (*рис. 7*).

● ***Рисунок 8***. Стабильные очаговые образования в S9 и многочисленных очаговых образований в обоих легких по КТ от 18.05.2020, 24.09.2021, 28.01.2021
● ***Figure 8***. CT images (18.05.2020, 24.09.2021, 28.01.2021) show stable focal lesions in S9 and numerous focal lesions in both lungs



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 5: РМЖ С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ И КОСТИ

Пациентка, 1965 г.р., считает себя больной с 2018 г. Самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе. Выполнено обследование, установлен диагноз рак правой молочной железы T4N0M0 III B st. Проведено комплексное лечение. Выполнено КТ ОГК, ОБП, МТ – выявлен диссеминированный литический костный опухолевый процесс. Назначены ингибиторы ароматазы по м/ж. Далее при контрольном осмотре выявлено прогрессирование. По КТ в мае 2020 г. обнаружено появление многочисленных очаговых образований в обоих легких, соответствующих метастазам. Стабильные очаговые образования позвонков Th2 и Th10, рукоятки грудины и подвздошных костей. С мая 2021 г. назначена 2-я линия комбинированной гормонотерапия фульвестрантом совместно с абемациклибом. При контрольном осмотре в августе 2020 г. по КТ возник в динамике правосторонний тромбоз нижнедолевой артерии, отмечена положительная динамика тромбоза легочной артерии, уменьшение размеров многочисленных очаговых образований в обоих легких, стабильные очаговые образования позвонков Th2 и Th10, рукоятки грудины и подвздошных костей. По критериям RECIST 1.1 – стабилизация процесса по таргетным очагам. По КТ ОГК в октябре 2020 г. выявлена положительная динамика правостороннего тромбоза нижнедолевой ветви легочной артерии с регрессией в A10A9 сегментах справа на фоне антикоагулянтной терапии. Стабильные очаговые образования в S9 и многочисленных очаговых образований в обоих легких. Стабильные очаговые образования позвонков Th2 и Th10, рукоятки грудины. Терапия продолжена. При промежуточных обследованиях сохраняется стабилизация заболевания. На момент среза данных по КТ ГМ, ОГК, ОБП, ОМТ, ГМ в сентябре 2021 г. – сохраняется стабилизация процесса по таргетным очагам, пациентка имеет удовлетворительное качество жизни и отсутствие болевого синдрома (*рис. 8*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последнее десятилетие ознаменовалось существенными успехами в понимании биологии метастатического опухолевого процесса. Эти данные открыли специфичные механизмы формирования первичной опухоли и формирования метастатического поражения. Известно, что микроокружение опухоли является значимым регулятором поведения опухолевой клетки, в то время как преметастатическая ниша характеризуется весьма специфичной средой. Однако, вероятно, процесс формирования метастатического очага является итогом сложного взаимодействия опухолевой клетки и преметастатической ниши. Очевидно, что циркулирующие опухолевые клетки являются перспективной мишенью лекарственной терапии, и необходима идентификация их фенотипа для разработки стратегий лечения. Тем не менее в реализации метастаза огромное значение приобретают сложные взаимодействия ЦОК клетки с преметастатической нишей. Это сопровождается изменением ее фенотипа под влиянием цитокинов. Именно процессы эпителиально-мезенхимального и обратного, мезенхимально-эпителиального, переходов привлекают внимание исследователей во всем мире. Кроме этого, появляются данные о дополнительных механизмах влияния зарегистрированных онкологических препаратов, которые *in vitro* и *in vivo* демонстрируют эффективность в отношении способности опухолевой клетки к реализации метастатического фенотипа.

Исходя из данных клинических исследований, остается непонятным, какие биомаркеры могут служить предиктором длительной эффективности терапии CDK 4/6-ингибиторами в отношении метастатического процесса, и есть ли различия в результатах лечения в зависимости от локализации метастазов. В биологических работах показано, что ингибиторы циклин-зависимых киназ, вероятно, способны не только вызывать сенесцентность опухолевых клеток, модулировать микрокружение опухоли, но также влиять на эпителиально-мезенхимальный переход и формирование фенотипа метастазирующей клетки (ЦОК). На этом может быть основана их эффективность в отношении различных метастатических очагов при РМЖ, что может быть обусловлено влиянием на механизмы метастатического процесса. Подобное биологическое действие также может служить объяснением эффективности CDK 4/6-ингибирования абемациклибом в составе адъювантной комбинированной гормонотерапии в отношении профилактики метастатического поражения. На примере клинических случаев с различными очагами метастазирования показано, что абемациклиб демонстрирует эффективность на ранних линиях терапии при разных метастазах. Тем не менее непосредственные результаты лечения с объективным ответом лучше при метастазах в печени и сальнике, первичной опухоли, в то время как при костных метастазах отмечена их склеротизация и отсутствие появления новых костных очагов. При метастатическом поражении легких препарат продемонстрировал стабилизацию заболевания.

Поступила / Received 28.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2021
Принята в печать / Accepted 21.10.2021

Список литературы / References

1. Baccelli I., Schneeweiss A., Riethdorf S., Stenzinger A., Schillert A., Vogel V. et al. Identification of a population of blood circulating tumor cells from breast cancer patients that initiates metastasis in a xenograft assay. *Nat Biotechnol*. 2013;31(6):539–544. https://doi.org/10.1038/nbt.2576.
2. Vanharanta S., Massagué J. Origins of metastatic traits. *Cancer Cell*. 2013;24(4):410–421. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.09.007.
3. Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):239–252. https://doi.org/10.1038/nrc2618.
4. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S., Bramley A.H., Vincent L., Costa C. et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*. 2005;438(7069):820-827. https://doi.org/10.1038/nature04186.
5. Law A.M.K., Valdes-Mora F., Gallego-Ortega D. Myeloid-Derived Suppressor Cells as a Therapeutic Target for Cancer. *Cells*. 2020;9(3):561. https://doi.org/10.3390/cells9030561.
6. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(1):11-22. https://doi.org/10.1038/nrc1252.
7. Chen W., Hoffmann AD, Liu H, Liu X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *NPJ Precis Oncol*. 2018;2(1):4. https://doi.org/10.1038/s41698-018-0047-0.
8. Najmeh S., Cools-Lartigue J., Rayes R., Gowing S., Vourtzoumis P., Bourdeau F. et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via β1-integrin mediated interactions. *Int J Cancer*. 2017;140(10):2321–2330. https://doi.org/10.1002/ijc.30635.
9. Wculek S.K., Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature*. 2015;528(7582):413–417. https://doi.org/10.1038/nature16140.
10. Coffelt S.B. Kersten K., Doornebal C.W., Weiden J., Vrijland K., Hauet C.S. et al. IL-17-producing γδ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2015;522(7556):345–348. https://doi.org/10.1038/nature14282.
11. Clever D., Roychoudhuri R., Constantinides M.G., Askenase M.H., Sukumar M., Klebanoff C.A. et al. Oxygen Sensing by T Cells Establishes an Immunologically Tolerant Metastatic Niche. *Cell*. 2016;166(5):1117–1131.e14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.032.
12. Monteiro A.C., Leal A.C., Gonçalves-Silva T., Mercadante A.C.T., Kestelman F., Chaves S.B. et al. T cells induce pre-metastatic osteolytic disease and help bone metastases establishment in a mouse model of metastatic breast cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e68171. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068171.
13. Olkhanud P.B., Damdinsuren B., Bodogai M., Gress R.E., Sen R., Wejksza K. et al. Tumor-evoked regulatory B cells promote breast cancer metastasis by converting resting $CD4^+$ T cells to T-regulatory cells. *Cancer Res*. 2011;71(10):3505–3515. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-4316.
14. Na Y.R., Yoon Y.N., Son D.I., Seok S.H. Cyclooxygenase-2 inhibition blocks M2 macrophage differentiation and suppresses metastasis in murine breast cancer model. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e63451. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063451.
15. Bidwell B.N., Slaney C.Y., Withana N.P., Forster S., Cao Y., Loi S. et al. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape. *Nat Med*. 2012;18(8):1224–1231. https://doi.org/10.1038/nm.2830.
16. Inoue Y., Itoh Y., Sato K., Kawasaki F., Sumita C., Tanaka T. et al. Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition by E3 Ubiquitin Ligases and Deubiquitinase in Cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2016;16(2):110–118. https://doi.org/10.2174/1568009616666151112122126.
17. Zhang Z., Li J., Ou Y., Yang G., Deng K., Wang Q. et al. DK4/6 inhibition blocks cancer metastasis through a USP51-ZEB1-dependent deubiquitination mechanism. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):25. https://doi.org/10.1038/s41392-020-0118-x.
18. Du X., Song H., Shen N., Hua R., Yang G. The Molecular Basis of Ubiquitin-Conjugating Enzymes (E2s) as a Potential Target for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3440. https://doi.org/10.3390/ijms22073440.
19. Wang W., Wu D., He X., Hu X., Hu C., Shen Z. et al. CCL18-induced HOTAIR upregulation promotes malignant progression in esophageal squamous cell carcinoma through the miR-130a-5p-ZEB1 axis. *Cancer Lett*. 2019;460:18–28. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.06.009.
20. Kim K.S., Jeong D., Sari I.N., Wijaya Y.T., Jun N., Lee S. et al. miR551b Regulates Colorectal Cancer Progression by Targeting the ZEB1 Signaling Axis. *Cancers (Basel)*. 2019;11(5):735. https://doi.org/10.3390/cancers11050735.
21. Title A.C., Hong S-J., Pires N.D., Hasenöhrl L., Godbersen S., Stokar-Regenscheit N. et al. Genetic dissection of the miR-200-Zeb1 axis reveals its importance in tumor differentiation and invasion. *Nat Commun*. 2018;9(1):4671. https://doi.org/10.1038/s41467-018-07130-z.
22. Chen A., Wong C.S., Liu M.C., House C.M., Sceneay J., Bowtell D.D., Thompson E.W., Möller A. The ubiquitin ligase Siah is a novel regulator of Zeb1 in breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(2):862–873. https://doi.org/10.18632/oncotarget.2696.
23. Zhang P., Wei Y., Wang L., Debeb B.G., Yuan Y., Zhang J. et al. ATM-mediated stabilization of ZEB1 promotes DNA damage response and radioresistance through CHK1. *Nat Cell Biol*. 2014;16(9):864–875. https://doi.org/10.1038/ncb3013.
24. Clague M.J., Urbé S., Komander D. Breaking the chains: deubiquitylating enzyme specificity begets function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(6):338–352. https://doi.org/10.1038/s41580-019-0099-1.
25. Harris I.S., Endress J.E., Coloff J.L., Selfors L.M., McBrayer S.K., Rosenbluth J.M. et al. Deubiquitinases Maintain Protein Homeostasis and Survival of Cancer Cells upon Glutathione Depletion. *Cell Metab*. 2019;29(5):1166–1181.e6. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.020.
26. Zhang Q., Zhang Z.Y., Du H., Li S.Z., Tu R., Jia Y.F. et al. DUB3 deubiquitinates and stabilizes NRF2 in chemotherapy resistance of colorectal cancer. *Cell Death Differ*. 2019;26(11):2300–2313. https://doi.org/10.1038/s41418-019-0303-z.
27. Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634–1657. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192.
28. Thomssen C., Lüftner D., Untch M., Haidinger R., Würstlein R., Harbeck N. et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus - Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care (Basel)*. 2020;15(1):82–95. https://doi.org/10.1159/000505957.
29. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Partridge A.H., Abulkhair O., Azim H.A. Jr., Bianchi-Micheli G. et al. ESO-ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol*. 2020;31(6):674–696. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.284.
30. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069–3103. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487.
31. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875–2884. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585.
32. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):116–124. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782.
33. Jiang Z., Hu X., Zhang Q., Sun T., Yin Y., Li H. et al. MONARCHplus: A phase III trial of abemaciclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) or fulvestrant (F) for women with HR1/HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2019;30(5 Suppl.):v863. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.014.
34. Leo A.D., O'Shaughnessy J., Sledge G.W. Jr., Martin M., Lin Y., Frenzel M. et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. *NPJ Breast Cancer*. 2018;4:41. https://doi.org/10.1038/s41523-018-0094-2.
35. Johnston S.R.D., Harbeck N., Hegg R., Toi M., Martin M., Shao Z.M. et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987–3998. https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514.
36. Paluch-Shimon S., Lueck H., Beith J., Tokunaga E., Reyes Contreras J., de Sant'Ana R.O. et al. 153P Adjuvant endocrine therapy combined with abemaciclib in monarchE patients with high-risk early breast cancer: Disease characteristics and endocrine therapy choice by menopausal status. *Ann Oncol*. 2021;32(5 Suppl.):S427–S428. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.434.

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; https://orcid.org/0000-0002-0698-7710; 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; https://orcid.org/0000-0001-7127-7945; mashelueva@yandex.ru

Лымарь Елена Владимировна, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; https://orcid.org/0000-0002-6866-1425; tsari29@mail.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; https://orcid.org/0000-0002-8715-2992

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; https://orcid.org/0000-0003-3041-520X; dva72dva@gmail.com

Антипова Виктория Валериевна, врач-стажер 9-го онкологического отделения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-0006-3306; viktoryant@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; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0698-7710; 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; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7127-7945; mashelueva@yandex.ru

Elena V. Lymar, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6866-1425; tsari29@mail.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; https://orcid.org/0000-0002-8715-2992

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; https://orcid.org/0000-0003-3041-520X; dva72dva@gmail.com

Viktoriya V. Antipova, Medical Intern at the 9th Oncology Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar 350040, Russia; Postgraduate Student of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0006-3306; viktoryant@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-36-46

Оригинальная статья / Original article

Комбинация эрибулина с трастузумабом при метастатическом HER2-положительном раке молочной железы: обновленные результаты российского наблюдательного исследования

Е.И. Коваленко[1]✉, eikovalenko@mail.ru, **Е.В. Артамонова**[1], **Л.В. Болотина**[2], **Л.А. Жиляева**[3], **Д.М. Пономаренко**[4], **Е.В. Карабина**[5], **Г.З. Мухаметшина**[6], **А.И. Хасанова**[7], **Е.Ю. Ратнер**[6], **А.Р. Сафарова**[6], **А.Г. Манихас**[8], **Н.О. Попова**[9], **И.В. Евстигнеева**[10], **Л.Ю. Владимирова**[11], **Л.В. Крамская**[12], **Т.В. Карандеева**[12], **И.Р. Суслова**[13], **О.В. Романчук**[13], **В.Е. Шикина**[14], **А.Ю. Повышев**[15], **М.А. Осипов**[16], **Е.М. Чернякова**[16], **А.С. Дергунов**[17], **М.В. Волконский**[18], **И.С. Чернов**[19], **И.Э. Шумская**[20], **М.М. Фаель**[21], **В.И. Гарифуллина**[22], **И.Е. Гудкова**[23]

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

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

[3] Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова; 305524, Россия, Курская обл., Курский р-он, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1

[4] Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32

[5] Тульский областной онкологический диспансер; 300053, Россия, Тула, ул. Яблочкова, д. 1б

[6] Республиканский клинический онкологический диспансер; 420029, Россия, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29

[7] Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального (Приволжского) университета; 420012, Россия, Казань, ул. Волкова, д. 18

[8] Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56

[9] Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5

[10] Тверской областной клинический онкологический диспансер; 170008, Россия, Тверь, ул. 15 лет Октября, д. 57/37

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

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

[13] Городская клиническая больница №40, Центр амбулаторной онкологической помощи; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7

[14] Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

[15] Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Тюменская обл., Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40

[16] Ленинградский областной онкологический диспансер; Россия, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 37

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

[18] Центр амбулаторной онкологической помощи Московской городской онкологической больницы №62; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 6

[19] Центр амбулаторной онкологической помощи Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова; 109451, Россия, Москва, Перервинский бульвар, д. 5, корп. 1

[20] Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

[21] Городская поликлиника №11; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, д. 14

[22] Консультативно-диагностическая поликлиника №121; 117042, Россия, Москва, Плавский проезд, д. 3

[23] Троицкая городская больница; 108840, Россия, Москва, Троицк, Октябрьский проспект, д. 5

Резюме

Введение. Общепринятым стандартом терапии первой линии HER2+-метастатического рака молочной железы является двойная блокада – «трастузумаб + пертузумаб + таксан», второй – «трастузумаб + эмтазин». Стандартов дальнейшего лечения, равно как и оптимальной последовательности применения препаратов, не существует. Расширение арсенала терапевтических возможностей, применение новых комбинаций позволит улучшить результаты лечения этой категории больных и увеличить продолжительность их жизни.

Цель – оценить эффективность и переносимость эрибулина и трастузумаба у пациенток с HER2+ мРМЖ в рутинной клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включено 100 пациенток, получивших минимум два курса эрибулина в комбинации с трастузумабом в 23 центрах Российской Федерации в период с января 2014 г. по сентябрь 2019 г. Средний возраст составил

© Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Жиляева Л.А., Пономаренко Д.М., Карабина Е.В. и др., 2021

55 (31–80) лет, статус по ECOG 0–3, 67% пациентов имели висцеральные метастазы. Эрибулин вводили в качестве 1–2-й линии 23 (23%) пациентам, 3-й линии – 31 (31%), 4-й линии и более – 46 (46%). Среднее число циклов эрибулина в комбинации с трастузумабом – 5 (2–27).

Результаты. Частота объективного ответа составила 12%, стабилизация заболевания – 72%, стабилизация более 6 мес. – 23%, прогрессирование – 16%. Частота клинической эффективности (ПР + ЧР + СЗ > 6 мес.) достигла 35%. ЧОО в группе люминального подтипа РЭ/РП + HER2+ составила 18,8%, СЗ – 72,9%, при подтипе с гиперэкспрессией HER2 (РЭ-РП-HER2+) – 5,8 и 71,2% соответственно, прогрессирование заболевания регистрировалось почти в три раза чаще – 23,8% против 8,3% в группе люминального подтипа. Медиана ВБП у пациенток с HER2+ мРМЖ составила 5,07 мес. (95% ДИ 4,02–6,12 мес.), при люминальном подтипе – 6,97 мес. (95% ДИ 3,92–10,02 мес.), при нелюминальном – 4,67 мес. (95% ДИ 3,84–5,5 мес.) (p = 0,3). Лечение в целом переносилось удовлетворительно, снижение дозы потребовалось 12% пациентам, отмена из-за токсичности – 4%. Наиболее частым нежелательным явлением была нейтропения III–IV ст. – у 14 (14%) пациентов. Периферическая полинейропатия III степени отмечена у 5 (5%) пациентов. Кардиотоксичности не отмечено.

Выводы. Результаты нашего наблюдательного исследования свидетельствуют о том, что комбинация эрибулина с трастузумабом может быть обоснованным и эффективным вариантом лечения для пациентов с HER2-положительным мРМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, эрибулин, трастузумаб, эффективность, переносимость

Для цитирования: Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Болотина Л.В., Жиляева Л.А., Пономаренко Д.М., Карабина Е.В., Мухаметшина Г.З., Хасанова А.И., Ратнер Е.Ю., Сафарова А.Р., Манихас А.Г., Попова Н.О., Евстигнеева И.В., Владимирова Л.Ю., Крамская Л.В., Карандеева Т.В., Суслова И.Р., Романчук О.В., Шикина В.Е., Повышев А.Ю., Осипов М.А., Чернякова Е.М., Дергунов А.С., Волконский М.В., Чернов И.С., Шумская И.Э., Фаель М.М., Гарифуллина В.И., Гудкова И.Е. Комбинация эрибулина с трастузумабом при метастатическом HER2-положительном раке молочной железы: обновленные результаты российского наблюдательного исследования. *Медицинский совет*. 2021;(20):36–46. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-36-46.

Благодарности: данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, несмотря на полученное финансирование.

Eribulin-trastuzumab combination in HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from a Russian observational study

Elena I. Kovalenko[1]✉, eikovalenko@mail.ru**, Elena V. Artamonova[1], Larisa V. Bolotina[2], Larisa A. Zhiliaeva[3], Dmitriy M. Ponomarenko[4], Elena V. Karabina[5], Guzel Z. Mukhametshina[6], Alfiya I. Khasanova[7], Ekaterina Yu. Ratner[6], Alfiya R. Safarova[6], Aleksei G. Manikhas[8], Nataliya O. Popova[9], Irina V. Evstigneeva[10], Lubov Yu. Vladimirova[11], Liudmila V. Kramskaya[12], Tatiana V. Karandeeva[12], Irina R. Suslova[13], Olga V. Romanchuk[13], Valentina E. Shikina[14], Anton Yu. Povyshev[15], Mikhail A. Osipov[16], Elena M. Cherniakova[17], Alexandr S. Dergunov[10], Mikhail V. Volkonskiy[18], Igor S. Chernov[19], Irina E. Shumskaya[20], Mustafa M. Fael[21], Venera I. Garifullina[22], Irina E. Gudkova[23]**

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

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

[3] Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center; 1, Eliseev St., Khutor Kislino, Ryshkovsky Selsoviet, Kursky District, Kursk Oblast, 305524, Russia

[4] Irkutsk Regional Cancer Center; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

[5] Tula Regional Oncology Center; 1B, Yablochkov St., Tula, 300053, Russia

[6] Republican Clinical Oncology Center; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia

[7] Scientific and Clinical Center of Precision and Regenerative Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Volkov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

[8] City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

[9] Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativnyi Lane, Tomsk, 634009, Russia

[10] Tver Regional Clinical Oncology Center; 57/37, 15 Let Oktyabrya St., Tver, 170008, Russia

[11] National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia

[12] Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11-ya Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

[13] City Clinical Hospital No. 40, Outpatient Cancer Center; 7, Medikov St., Moscow, 115304, Russia

[14] Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

[15] District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiisk Autonomous District – Yugra, Tyumen District, 628012, Russia

[16] Leningrad Regional Oncology Dispensary; 37, Liteinyi Ave., St Petersburg, Russia
[17] St Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia
[18] Outpatient Oncology Care Center of Moscow City Oncology Hospital No. 62; 6, Staropetrovskii Road, Moscow,125130, Russia
[19] Outpatient Oncology Care Center of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Block 1, Bldg. 4, Perervinskii Boulevard, Moscow, 109451, Russia
[20] City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/ 1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia
[21] City Polyclinic No. 1; 14, Kravchenko St., Moscow, 119331, Russia
[22] Consultative and Diagnostic Center No. 121; 3, Plavskii Road, Moscow, 117042, Russia
[23] Troitsk City Hospital; 5, Oktyabrsky Ave., Troitsk, Moscow, 108840, Russia

Abstract

Introduction. The standard of 1st line treatment of HER2+ metastatic breast cancer (mBC) is double blockade with trastuzumab and pertuzumab + taxane, 2nd line – Trastuzumab-emtazine. There are no standards for further treatment, as well as the optimal drug sequence. Expansion of the arsenal of therapeutic possibilities and the use of new combinations will certainly improve the results of treatment of this category of patients and increase their life expectancy.

Aim. We sought to describe treatment patterns of eribulin and clinical outcomes of metastatic HER2-positive breast cancer treated with eribulin plus trastuzumab combination in academic institutions and community oncology practices across the Russian Federation.

Materials and methods. Patients treated with eribulin anytime between Jan, 2014 and Sep, 2019 with a diagnosis of MBC were identified by 23 providers from Russia. Providers retrospectively reviewed the health records and abstracted selected data points into an electronic case report form for each eligible patient.

Results. 100 HER2-positive pts received eribulin in combination with trastuzumab. Median age was 55 (31–80) yrs and ECOG status 0–3. 67% pts had visceral metastases. Eribulin was administered as 1st and 2nd line to 23 (23%) pts, 3rd line to 31 (31%) pts, 4th line and later to 46 (46%). Median number of cycles was 5 (2–27). ORR was 12%, SD – 72%, SD > 6 months – 23%, PD – 16%. Clinical efficacy rate achieved in 35%. Median PFS was 5.07 months (95% CI 4.021–6.119). According to the ER-status the response to eribulin and trastuzumab was different. ORR was 18.8%, SD 72.9% in pts with ER-positive MBC (n = 48) and 5.8% and 71.2% respectively in ER-negative MBC (n = 52). Median PFS was 6.97 months (95% CI 3.924–10.016) in pts with ER-positive MBC and 4.67 months (95% CI 3.841–5.499) in ER-negative MBC (p = 0.3). The combination was well tolerated: dose reductions were required in 12% pts, withdrawal due to toxicity in 4% pts. The most common type of toxicity was hematological with neutropenia Gr III-IV in 14 (14%) pts. Peripheral neuropathy Gr III was observed in 5 (5%) pts. No cardiotoxicity was detected.

Conclusions. This is the real-life data of clinical outcomes for patients receiving eribulin plus trastuzumab for HER2-positive MBC throughout the Russian Federation. Our experience with eribulin plus trastuzumab demonstrates that this combination may be a potential effective treatment option for HER-2 positive MBC patients.

Keywords: breast cancer, eribulin, trastuzumab, efficacy, tolerance

For citation: Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Bolotina L.V., Zhilyaeva L.A., Ponomarenko D.M., Karabina E.V., Mukhametshina G.Z., Khasanova A.I., Ratner E.Yu., Safarova A.R., Manikhas A.G., Popova N.O., Evstigneeva I.V., Vladimirova L.Yu., Kramskaya L.V., Karandeeva T.V., Suslova I.R., Romanchuk O.V., Shikina V.E., Povyshev A.Yu., Osipov M.A., Cherniakova E.M., Dergunov A.S., Volkonskiy M.V., Chernov I.S., Shumskaya I.E., Fael M.M., Garifullina V.I., Gudkova I.E. Eribulin-trastuzumab combination in HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from a Russian observational study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):36–46. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-36-46.

Acknowledgments: This publication has been produced with the financial support of *Eisay*. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interests though they have received funding for their research.

ВВЕДЕНИЕ

Клиническое течение рака молочной железы (РМЖ), наиболее социально значимого заболевания, занимающего лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин[1], определяется принадлежностью к тому или иному молекулярно-биологическому подтипу. Около 15–25% всех случаев РМЖ относятся к HER2-позитивной форме, которая связана с гиперэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста HER-2/neu или амплификацией гена HER2/neu (выявляется FISH или CISH-реакцией). В зависимости от наличия на злокачественных клетках гормональных рецепторов HER2-позитивные опухоли подразделяются на два подтипа: люминальный В с положительными ЭР+ и/или ПР+ и HER2-позитивный (ЭР – ПР – HER2/neu+). Несколько десятилетий назад, до открытия специфического лечения, заключающегося в блокаде рецептора HER2, клиническое течение HER2+ РМЖ характеризовалось крайне высокой агрессивностью, относительной химио- и гормонорезистентностью и низкой продолжительностью жизни пациенток [1]. Открытие в 1980-х гг. амплификации гена HER2/neu, изучение его прогностической значимости и одобрение применения трастузумаба в 1998 г. – моноклонального антиHER2-антитела совершило революцию в лечении РМЖ и принципиально изменило прогноз пациенток. В первом же рандомизированном исследовании III фазы добавление трастузумаба

[1] Globocan 2020. Available at: https://gco.iarc.fr.

к режимам химиотерапии (ХТ) первой линии при HER2+-метастатическом РМЖ (мРМЖ) достоверно увеличило все оцениваемые показатели, включая время до прогрессирования (ВДП), частоту и длительность ответа, а также общую выживаемость (ОВ) [2]. В дальнейшем особенности нежелательных явлений (кардиотоксичность при одновременном применении препарата с антрациклинами) и результаты других клинических исследований привели к тому, что стандартом первой линии лечения HER2+ мРМЖ стал трастузумаб в комбинации с безантрациклиновыми режимами ХТ, в первую очередь, с таксанами [3, 4]. Комбинации с другими цитостатиками, такими как винорельбин, гемцитабин, капецитабин, также показали свою эффективность и удовлетворительную переносимость [5, 6].

В настоящее время для лечения HER2+ мРМЖ широко применяются четыре антиHER2-препарата: моноклональные антитела к рецептору HER2 трастузумаб, Пертузумаб, ингибитор киназ HER1 (EGFR) и HER2 лапатиниб и конъюгат, состоящий из трастузумаба, связанного с цитостатиком DM1, трастузумаб эмтанзин (T-DM1). При этом активно изучаются новые препараты с различным механизмом действия и новые комбинации.

Пертузумаб является гуманизированным моноклональным антителом, связывающимся с HER2 на внеклеточном домене II, отличном от домена трастузумаба, предотвращая образование гомо- и гетеродимеров и блокируя один из самых мощных гетеродимеров HER2/HER3, который активирует несколько внутриклеточных сигнальных каскадов, включая пролиферацию и выживание клеток. В исследовании III фазы CLEOPATRA добавление пертузумаба к комбинации трастузумаба и таксана по сравнению с терапией таксаном и трастузумабом в качестве терапии первой линии позволило достичь улучшения не только ВБП, но и ОВ почти на 16 мес. с медианой ОВ около 5 лет, что превратило эту комбинацию в самый предпочтительный режим первой линии [7]. Лапатиниб, пероральный ингибитор тирозинкиназ HER1 (EGFR) и HER2, был вторым после трастузумаба антиHER2-препаратом, включенным в клиническую практику. Одобрение лапатиниба было основано на данных исследования III фазы, в котором было показано улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе лапатиниба в сочетании с капецитабином против монотерапии капецитабином, хотя улучшения ОВ отмечено не было [8]. На основании этого исследования комбинация лапатиниба с капецитабином на какое-то время превратилась в стандарт второй линии терапии, но вскоре была вытеснена с этой позиции препаратом трастузумаб эмтазин – конъюгатом, состоящим из трастузумаба, ковалентно связанного с производным мейтанзина (DM1) – антимикротрубочковым агентом, высвобождающимся внутри опухолевых клеток после интренализации конъюгата [9, 10]. Трастузумаб эмтазин (T-DM1) значительно улучшил как ВБП, так и ОВ по сравнению с лапатинибом и капецитабином в качестве лечения второй линии [11] и в более поздних линиях у пациентов, ранее получавших трастузумаб, по сравнению с терапией по выбору исследователя [12]. На основании этих результатов в настоящее время T-DM1 является стандартом терапии второй линии.

В декабре 2019 г. Food and Drug Administration (FDA) одобрило трастузумаб дерукстекан (Enhertu) для пациентов, которые ранее получали две и более линии антиHER2-терапии. Трастузумаб дерукстекан представляет собой конъюгат трастузумаба и мощного цитостатика – ингибитора топоизомеразы I, связанных посредством расщепляемого тетрапептидного линкера. Одобрение препарата было основано на результатах однорукавного исследования II фазы DESTINY-Breast01, включившего 184 пациентки, которые ранее получали в среднем шесть линий терапии [13]. Первичной конечной точкой исследования была частота объективного ответа (ЧОО), которая составила 60,9%. Уровень контроля заболевания достиг 97,3%, медиана ВБП – 16,4 мес., а средняя продолжительность ответа – 14,8 мес. Средняя ОВ не была достигнута. В настоящее время активно идут исследования, оценивающие эффективность трастузумаб дерукстекана против трастузумаб эмтазина (DESTINY-Breast03), против капецитабина и трастузумаба или лапатиниба (DESTINY-Breast02) и ряд других.

На основании результатов исследования HER2CLIMB в 2020 г. был одобрен другой новый антиHER2-агент тукатиниб [14]. Он представляет собой пероральный высокоселективный низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы HER2, который связывается с внутренним доменом белка HER2. За счет своей селективности тукатиниб вызывает минимальное ингибирование EGFR и, следовательно, является менее токсичным, чем другие ингибиторы тирозинкиназ. В исследовании HER2CLIMB пациенты с ранее леченным HER2+ местно-распространенным или мРМЖ получали тукатиниб + трастузумаб + капецитабин или плацебо + трастузумаб + капецитабин. Также включались пациенты с нелеченными, но бессимптомными метастазами в головной мозг. Комбинированная терапия с включением тукатиниба показала статистически значимое улучшение одногодичной ВБП (первичная конечная точка) с 12,3 до 33,1%, а также 2-летней ОВ с 26,6 до 44,9%. Среди пациентов с метастазами в головной мозг одногодичная ВБП составила 24,9% в группе тукатиниба и 0% в группе плацебо.

Учитывая высокую эффективность, трастузумаб дерукстекан и комбинации с включением тукатиниба являются на сегодняшний момент наиболее перспективными видами терапии для предлеченных пациентов с HER2+ мРМЖ. В настоящее время множество других агентов с различной структурой и механизмом действия проходят клинические испытания: конъюгат трастузумаб дуокармазин и ряд других, моноклональное антитело с модифицированным Fc-фрагментом магрентуксимаб, ингибиторы тирозинкиназ (Нератиниб и др.). Учитывая активно идущие исследования с новыми препаратами, в ближайшем будущем можно ожидать изменение стандартов терапии 2-й и более линии лечения HER2+ мРМЖ и появление новых лекарственных опций для больных с метастатическим поражением головного мозга.

На сегодняшний же день пока не существует стандартного лечения и оптимальной последовательности применения препаратов для пациентов после лечения трастузумабом, пертузумабом и T-DM1. Варианты лечения на этом этапе включают лапатиниб плюс капецитабин, комбинации трастузумаба с другими цитостатиками (такими как винорельбин, капецитабин, гемцитабин) или двойную блокаду – трастузумаба с лапатинибом без химиотерапии, или эндокринную терапию в комбинации с трастузумабом и/или лапатинибом у пациенток с люминальным HER2-положительным РМЖ. На протяжении всего течения болезни должна продолжаться антиHER2-блокада, что существенно замедляет пролиферацию клеток даже при прогрессировании болезни [15].

Эрибулин – цитостатик с антимикротрубочковым механизмом действия, прочно вошедший в клиническую практику в терапии мРМЖ с 2010 г. в мире, а с 2013 г. – и в России. Его эффективность подтверждена двумя рандомизированными исследованиями III фазы (305 – EMBRACE и 301) у пациенток, предлеченных антрациклинами и таксанами. В обоих этих исследованиях, а также в последующих объединенных анализах получено достоверное увеличение ОВ в группе эрибулина против терапии сравнения у пациенток с HER2-негативным и тройным негативным мРМЖ [16–18]. В этих исследованиях не было получено данных об эффективности эрибулина при HER2-положительном РМЖ, т. к. препарат применялся в монотерапии, но было показано, что безопасность и переносимость эрибулина были аналогичны таковым для других химиотерапевтических препаратов. Этот факт послужил основанием для инициализации исследования II фазы (208), в котором была оценена эффективность и переносимость комбинации эрибулина с трастузумабом в 1-й линии ХТ HER2-положительного мРМЖ. В исследование включено 52 пациентки, прогрессирование заболевания у которых наступило в сроки не менее 12 мес. после окончания нео/адъювантной ХТ [19]. Комбинация продемонстрировала высокую эффективность: у 96,2% пациенток отмечено уменьшение измеряемых очагов, объективный ответ достигнут в 71,2% наблюдений (полные регрессии – в 5,8%, частичные – в 65,4%). Частота клинической эффективности составила 84,6%, медиана ВБП – 11,6 мес. Комбинация эрибулина и трастузумаба характеризовалась приемлемым профилем безопасности, соответствующим профилю безопасности каждого из данных препаратов в отдельности, что нашло отражение в инструкции по применению эрибулина[2]. Таким образом, эрибулин в комбинации с трастузумабом могут рассматриваться как вариант выбора терапии HER2+ мРМЖ. Эффективность двойной антиHER2-блокады пертузумабом и трастузумабом в комбинации с эрибулином в 1-й линии терапии мРМЖ изучена в японском исследовании 2-й фазы на 25 пациентках [20]. Медиана ВБП составила 23,1 мес. (95% ДИ 14,4–31,8 мес.), ЧОО – 80,0% (95% ДИ 59,3–93,2%), а частота клинической эффективности – 84,0% (95% ДИ 63,9–95,5%). Комбинация показала приемлемый профиль токсичности и может рассматриваться в качестве эффективной лечебной опции. В настоящее время в Японии инициировано рандомизированное исследование III фазы с дизайном non-inferiority по сравнению таксанов с двойной блокадой и эрибулина с двойной блокадой в первой линии лечения HER2+ мРМЖ [21]. Что же касается применения эрибулина у предлеченных пациенток с HER2+ мРМЖ, то его эффективность в сочетании с трастузумабом оценена в итальянском ретроспективном наблюдательном мультицентровом исследовании, которое включило 24 интенсивно предлеченных пациентки (медиана предшествующих линий – 3, диапазон 2–9). ЧОО составила 41,7%, медиана ВБП – 5,4 мес., медиана ОВ – 8 мес. Наиболее частым нежелательным явлением 3–4-й степени была нейтропения (16,7%) [22].

Таким образом, эрибулин в сочетании с антиHER2-препаратами продемонстрировал удовлетворительную переносимость и многообещающую эффективность. Несмотря на это, применение этого препарата при HER2+ мРМЖ не является общепринятым и не поддерживается в ряде стран в связи с отсутствием соответствующих показаний в инструкции к применению препарата и одобрения регуляторными органами. В связи с этим для практикующих врачей представляет большой интерес обобщенный опыт 23 российских лечебных учреждений по применению эрибулина в комбинации с трастузумабом в различных линиях лечения HER2+ мРМЖ в рутинной клинической практике.

Основной **целью** данного ретроспективного наблюдательного исследования было оценить эффективность и переносимость эрибулина и трастузумаба у пациенток с HER2+ мРМЖ, предлеченных антрациклинами и таксанами. Уникальность этого исследования заключается в том, что на большом клиническом материале с позиций реальной клинической практики изучен весьма перспективный режим лечения, не использующийся рутинно в целом ряде стран, подтверждена его эффективность и удовлетворительная переносимость. Ранее мы уже сообщали о предварительных результатах применения этой комбинации на 60 больных [23]. В данной работе приведены обновленные результаты лечения на большем числе пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включались пациентки с метастатическим РМЖ, получившие минимум два курса эрибулина в комбинации с трастузумабом. Пациентки, не получавшие антиHER2-терапию, в исследование включены не были. Сбор данных проводился с января 2014 г. по сентябрь 2019 г. и включал 100 пациенток, наблюдавшихся как в онкологических диспансерах, так и в федеральных научных центрах. Всего в исследовании приняли участие 23 центра Российской Федерации. Лечащие врачи запол-

[2] Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, утвержденная МЗ РФ 15.06.2016.

няли на пациентов специальные электронные формы, которые затем сводились в единую электронную базу и анализировались в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина». Все включенные больные имели морфологическую (гистологическую) верификацию диагноза, подтвержденный HER-положительный статус по данным иммуногистохимического исследования (ИГХ) или FISH-реакции, удовлетворительную функцию костного мозга (абсолютное содержание гранулоцитов более 1,5 тыс/мм^3, тромбоцитов более 100 тыс/мм^3, гемоглобина более 10,0 г/дл), печени и почек. До начала лечения трастузумабом всем больным выполнялась ЭхоКГ. Характеристики больных и особенности опухолевого процесса представлены в *табл. 1*.

Средний возраст пациенток составил 55 лет (31–80), состояние по ECOG 0–3 (98% пациенток имели статус ECOG 0–2). В 48 (48%) случаях опухоли экспрессировали рецепторы эстрогенов/прогестерона (ЭР/РП), т. е. имели люминальный (В) HER2-положительный фенотип, в 52 (52%) – подтип определялся как нелюминальный HER2-позитивный. У большинства больных (67%) выявлены висцеральные метастазы, поражение трех и более зон отмечено в 42 (42%) случаях. Метастатическое поражение легких и плевры отмечено у 47 (47%) пациенток, печени – у 35 (35%), костей – у 31 (31%), кожи и мягких тканей – у 14 (23,3%), лимфатических узлов – у 16 (16%). В исследование также включено 6 (6%) пациенток с метастатическим поражением головного мозга, ранее уже получивших лучевую терапию на эту область.

У включенных в исследование больных число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8 (медиана 3). Варианты предшествующего лечения представлены в *табл. 2*.

Практически все пациентки (93%) ранее получали химиотерапию таксанами и антрациклинами, а 46% получали также капецитабин в комбинации с трастузумабом или лапатинибом. АнтиHER2-терапия ранее проводилась в 82 (82%) случаях. Препарат TDM-1 получали 17% пациенток.

Во всех центрах лечение эрибулином проводилось в стандартном режиме, препарат вводился в дозе 1,4 мг/м^2 в виде 2–5-минутной инфузии в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла, трастузумаб вводился один раз в 21 день в стандартной дозе. При метастатическом поражении костей назначалась терапия остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты, деносумаб).

В качестве 1-й линии лечение получили 3 (3%) пациентки, в качестве 2-й – 20 (20%), в качестве 3-й – 31 (31%), в качестве 4-й и более – 46 (46%) больных. Таким образом, чуть более половины пациенток (53,3%) получили лечение в ранних линиях (1–3-я), остальные – в более поздних. Среднее число циклов эрибулина в комбинации с трастузумабом составило 5 (2–27). На момент анализа 16 (16%) пациенток продолжали лечение.

Лечение эрибулином и трастузумабом проводили до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или невозможности введения препарата по любой другой причине, включая отказ от продолжения терапии или отсутствие препарата. Оценка эффективности проводилась после каждых двух курсов лечения согласно критериям RECIST (версия 1.1). Также оценивалась выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП). Оценка безопасности лечения осуществлялась согласно критериям NCI-CTC (версия 5.0). ВБП рассчитывалась по методу Каплана – Майера, сравнение кривых выживаемости – с помощью лог-ранк-теста.

Таблица 1. Характеристика больных (n = 100)
Table 1. Characteristics of patients (n = 100)

Параметр	Значение
Медиана возраста (диапазон)	55 (31–80)
Статус по шкале ECOG 0–1, n (%)	86 (86)
Статус по шкале ECOG 2, n (%)	12 (12)
Статус по шкале ECOG 2, n (%)	2 (2)
ER/PR статус, n (%) Положительный Отрицательный	 48 (48) 52 (52)
Число зон поражения, медиана (диапазон)	2 (1–5)
⩾3 зон поражения, n (%)	42 (42)
Висцеральные метастазы, n (%)	67 (67)
Линия лечения, медиана (мин. – макс.) 1-я, n (%) 2-я, n (%) 3-я, n (%) 4-я и более, n (%)	4 (1–9) 3 (3) 20 (20) 31 (31) 46 (46)

Таблица 2. Предшествующие режимы химиотерапии (n = 100)
Table 2. Prior chemotherapy lines (n = 100)

Параметр	Значение
Медиана числа предшествующих линий ХТ (диапазон)	3 (0–8)
Предшествующая химиотерапия	
Антрациклины, таксаны, n (%)	93 (93)*
Только таксаны, n (%)	5 (5)
Только антрациклины, n (%)	2 (2)
Капецитабин, n (%)	46 (46)
T-DM1, n (%)	17 (17)

* Эрибулин показан пациентам с местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы, получившим ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания, за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения была оценена у всех пациенток, а также в зависимости от подтипа опухоли – люминальный/нелюминальный.

Полные регрессии достигнуты у 2 (2%) больных, частичные – у 10 (10%), стабилизация заболевания – у 72 (72%), стабилизация более 6 мес. – у 23 (23%), прогрессирование выявлено у 16 (16%). Частота объективно-

● ***Таблица 3.*** Эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы (n = 100)
● ***Table 3.*** Efficacy of eribulin-trastuzumab combination in HER2-positive metastatic breast cancer (n = 100)

Параметр	Вся группа n = 100
Полная регрессия (ПР), n (%)	2 (2)
Частичная регрессия (ЧР), n (%)	10 (10)
Стабилизация заболевания, n (%) Стабилизация заболевания > 6 мес., n (%)	72 (72) 23 (23)
Прогрессирование, n (%)	16 (16)
Частота объективного ответа, n (%)	12 (12)
Частота клинической эффективности, n (%)	35 (35)

● ***Таблица 4.*** Эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы в зависимости от подтипа (n = 100)
● ***Table 4.*** Efficacy of eribulin-trastuzumab combination in HER2-positive metastatic breast cancer depending on the disease subtype (n = 100)

Параметр	РЭ/РП + HER2+ n = 48	РЭ/РП + HER2+ n = 52
Полная регрессия, n (%)	1 (2,1)	1 (1,9)
Частичная регрессия, n (%)	8 (16,7)	2 (3,8)
Стабилизация заболевания, n (%)	35 (72,9)	37 (71,2)
Прогрессирование, n (%)	4 (8,3)	12 (23,8)
Частота объективного ответа, n (%)	9 (18,8)	3 (5,8)

го ответа (ЧОО) составила 12% во всей группе, частота клинической эффективности (ПР + ЧР + СЗ > 6 мес.) – 35% (*табл. 3*). Объективный эффект отмечался у больных с мтс в печень, легкие, отдаленные лимфоузлы, головной мозг (двое больных).

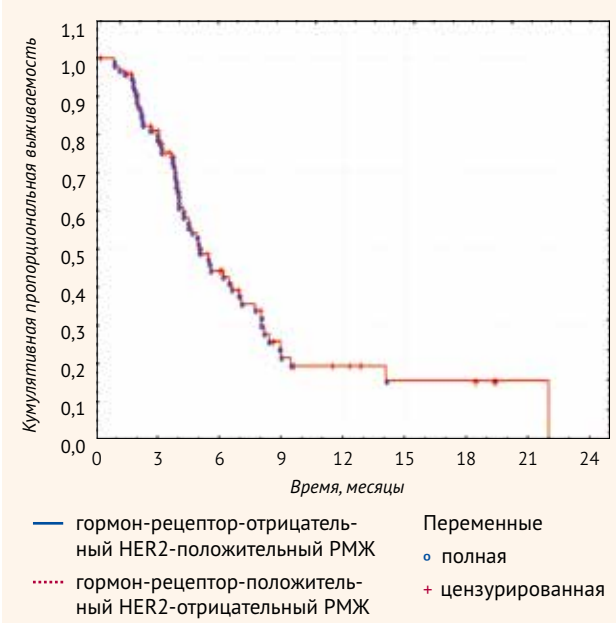
ЧОО в группе люминального подтипа РЭ/РП + HER2+ (n = 48) составила 18,8%, КРО – 91,7%, при подтипе с гиперэкспрессией HER2 (РЭ/РП + HER2+) (n = 52) – 5,8 и 77% соответственно, прогрессирование заболевания регистрировалось почти в три раза чаще – 23,8% против 8,3% в группе люминального подтипа (*табл. 4*). При анализе степени предлеченности пациенток выявлено, что при нелюминальном подтипе число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8, медиана – 3, при этом 20 (38,5%) пациенток получали лечение в качестве 1–3-й линий (одна пациентка – в качестве 1-й линии), а 32 (61,5%) – в качестве 4-й и более. При люминальном подтипе пациентки были менее предлечены: число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 5, медиана – 2, 24 (50%) пациентки получали лечение в качестве 1–3-й линии (две пациентки получали лечение в 1-й линии) и 24 (50%) – в качестве 4-й и более.

Медиана ВБП у пациенток с HER2+ мРМЖ составила 5,07 мес. (95% ДИ 4,02–6,12 мес.), при люминальном подтипе – 6,97 мес. (95% ДИ 3,92–10,02 мес.), при нелюминальном – 4,67 мес. (95% ДИ 3,84–5,5 мес.), однако статистически значимых различий не получено (p = 0,3) (*рис. 1, 2*).

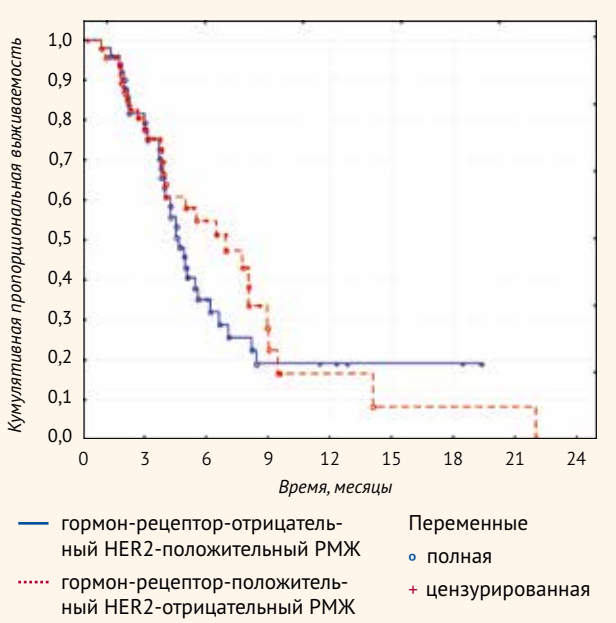
Нежелательные явления

Лечение эрибулином в целом переносилось удовлетворительно. Общее число нежелательных явлений оказалось невелико, а их спектр весьма ограничен. Наиболее частым видом токсичности была гематологическая: ней-

● ***Рисунок 1.*** Выживаемость без прогрессирования при HER2-положительном метастатическом раке молочной железы (n = 100)
● ***Figure 1.*** Progression-free survival in HER2-positive metastatic breast cancer (n = 100)



● ***Рисунок 2.*** Выживаемость без прогрессирования при люминальном и нелюминальном HER2-положительном метастатическом раке молочной железы
● ***Figure 2.*** Progression-free survival in luminal and non-luminal HER2-positive metastatic breast cancer



тропения 3–4-й степени зафиксирована у 14 (14%) больных, лейкопения 3–4-й степени – у 16 (16%). Фебрильной нейтропении не было. Периферическая полинейропатия 1–2-й степени отмечалась у 28 (28%) пациенток, 3–4-й степени – у 5 (5%). Случаев кардиотоксичности (симптомного или бессимптомного снижения фракции выброса левого желудочка) не зафиксировано. В 12 (12%) случаях потребовалась редукция дозы препарата до 1,1 мг/м^2 в связи с токсичностью, в 4 (4%) – отмена лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Признанным стандартом 1-й линии HER2+ мРМЖ является двойная блокада – «трастузумаб + пертузумаб + таксан», 2-й – T-DM1. Стандартов дальнейшего лечения, как и оптимальной последовательности применения препаратов, не существует. Очевидно, что расширение арсенала терапевтических возможностей позволит улучшить результаты лечения этой категории больных и увеличит продолжительность жизни. Активно проходящие клинические испытания новые перспективные антиHER2-препараты пока недоступны в клинической практике в Российской Федерации. Эрибулин – антимикротрубочковый агент, применяющийся в лечении HER2-негативного мРМЖ. Несмотря на доказанную высокую эффективность антимикротрубочковых препаратов (таксанов, винорельбина) в сочетании с трастузумабом в лечении HER2-позитивного РМЖ, применение эрибулина при этом подтипе не является общепринятым и не поддерживается в ряде стран в связи с отсутствием соответствующих показаний в инструкции к применению препарата и одобрения регуляторных органов. В нашем наблюдательном мультицентровом исследовании на внушительном клиническом материале оценена эффективность и переносимость комбинации эрибулина с трастузумабом при HER2+ мРМЖ у российских пациенток в условиях реальной клинической практики, что не может не представлять большой интерес для врачей.

Несмотря на интенсивно предлеченный контингент больных (почти половина из них получали эрибулин в качестве терапии 4-й и более линии, что является отражением предпочтений врачей в плане назначения препарата при данном подтипе РМЖ), удалось достичь объективного ответа у 12% пациенток, клинической эффективности – в 35% с медианой ВБП 5 мес. Объективный ответ отмечен в т. ч. у двух пациенток с метастатическим поражением головного мозга, которые ранее уже получали лучевую терапию. В подгруппе люминального HER2-положительного РМЖ отмечена большая частота объективных ответов на лечение (18,8% против 5,8%) и более длительная медиана ВБП (7,0 против 4,7 мес.), чем при нелюминальном фенотипе. Это может быть связано как с более благоприятным течением люминального подтипа и большей чувствительностью к проводимому лечению, так и с тем, что в этой подгруппе больные были в меньшей степени предлечены: число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 5, медиана – 2, 24 (50%) пациентки получали лечение в качестве 1–3-й линии и 24 (50%) – в качестве 4-й и более. При нелюминальном HER2+ РМЖ число предшествующих линий ХТ составило от 0 до 8, медиана – 3, при этом 20 (38,5%) пациенток получали лечение в качестве 1–3-й линий, а 32 (61,5%) – в качестве 4-й и более, при этом большая часть – в качестве 5–8-й линии. Тем не менее даже при этом подтипе удалось добиться стабилизации заболевания в 71% случаев.

При непрямом сравнении полученных нами результатов с данными исследования THERESA, в котором предлеченные больные, получившие минимум две линии ХТ, рандомизировались на терапию по выбору врача (в основном ХТ + трастузумаб) или T-DM1, можно отметить, что эффективность изучаемой нами комбинации в целом сопоставима с рукавом терапии по выбору врача. Так, в исследовании в этой подгруппе ЧОО составила 8,6%, медиана ВБП – 3,3 мес. [12]. Несмотря на отсутствие одобрения регуляторных органов, в мире постепенно накапливается опыт применения комбинации эрибулина и трастузумаба, появляются сообщения о наблюдательных исследованиях. В небольшом ретроспективном наблюдательном итальянском мультицентровом исследовании, включившем 24 предлеченных пациентки с медианой предшествующих линий ХТ 3, объективный ответ зафиксирован в 41,7% случаев, медиана ВБП составила 5,4 мес., ОВ – 8 мес. [22]. В ретроспективном исследовании в США оценено 59 пациентов, получивших лечение комбинацией, в основном также в качестве поздних линий. Репортируемая ЧОО составила 64,4%, средняя длительность лечения – 5,2 мес., медиана ОВ – 23,9 мес. [24]. В обоих наблюдательных исследованиях отмечена удовлетворительная переносимость лечения со спектром нежелательных явлений, характерных для эрибулина. Полученные нами данные по показателю ВБП полностью согласуются с результатами наблюдательных исследований, а также косвенно свидетельствуют о том, что изученная комбинация по эффективности сопоставима с общепризнанными, применяемыми в качестве терапии по выбору врача в исследовании THERESA (в 91% химиотерапевтический рукав был представлен винорельбином, гемцитабином, таксанами и другой ХТ) [25].

На момент среза данных 16% пациенток продолжали получать терапию. Переносимость режима в целом была удовлетворительной, наблюдаемые нежелательные явления были типичными для эрибулина. Новых сигналов по безопасности получено не было. Основным видом токсичности была гематологическая, частота нейтропении III–IV степени составила 14%, что значительно ниже, чем в рандомизированных исследованиях, и может быть связано с особенностями ведения и контроля пациентов в медицинских учреждениях вне рамок клинических исследований. Частота такой дозолимитирующей токсичности, как полинейропатия III–IV степени, составила 5%, что совпадает с международными данными. Редукция дозы потребовалась 12% пациентам, 4% – отмена из-за нежелательных явлений. Случаев кардиотоксичности не отмечено.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего наблюдательного исследования свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости уникальной комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном подтипе мРМЖ и при применении его в любой линии терапии. Число линий лечения, получаемое в современных условиях пациентками HER2+ мРМЖ, свидетельствует не только о хронизации этой болезни при эффективном последовательном применении антиHER2-препаратов в сочетании с цитостатиками, но и о необходимости внедрения в клиническую практику новых препаратов и комбинаций с целью максимального продления жизни пациентам. Комбинация эрибулина с трастузумабом может являться обоснованным вариантом выбора терапии, начиная с 3-й линии, после проведенного стандартного на сегодняшний момент лечения.

Поступила / Received 25.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021
Принята в печать / Accepted 21.10.2021

Список литературы / References

1. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177–182. https://doi.org/10.1126/science.3798106.
2. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783–792. https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101.
3. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K., Shak S., Paton V., Ashby M. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1215–1221. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1215.
4. Cortazar P., Justice R., Johnson J., Sridhara R., Keegan P., Pazdur R. US Food and Drug Administration approval overview in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1705–1711. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.2613.
5. Infante J.R., Yardley D.A., Burris H.A. 3rd, Greco F.A., Farley C.P., Webb C. et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(1):23–28. https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.004.
6. Livingston R.B., Barlow W.E., Kash J.J., Albain K.S., Gralow J.R., Lew D.L. et al. SWOG S0215: a phase II study of docetaxel and vinorelbine plus filgrastim with weekly trastuzumab for HER2-positive, stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(1):123–131. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1698-5.
7. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M. et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724–734. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513.
8. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D., Chan S., Romieu C.G., Pienkowski T. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733–2743. https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320.
9. Lewis Phillips G.D., Li G., Dugger D.L., Crocker L.M., Parsons K.L., Mai E. et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008;68(22):9280–9290. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1776.
10. Barok M., Tanner M., Köninki K., Isola J. Trastuzumab-DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab-resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):R46. https://doi.org/10.1186/bcr2868.
11. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J. et al.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783–1791. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124.
12. Krop I.E., Kim S.B., Martin A.G., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Badovinac-Crnjevic T. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):743–754. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3.
13. Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S., Tamura K. et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:610–621. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510.
14. Murthy R.K., Loi S., Okines A., Paplomata E., Hamilton E., Hurvitz S.A. et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:597–609. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609.
15. Giordano S.H., Temin S., Chandarlapaty S., Crews J.R., Esteva F.J., Kirshner J.J. et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(26):2736–2740. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.2697.
16. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C., Yelle L., Perez E.A., Velikova G. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594–601. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4892.
17. Twelves C., Cortes J., Vahdat L., Olivo M., He Y., Kaufman P.A., Awada A. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):553–561. https://doi.org/10.1007/s10549-014-3144-y.
18. Pivot X., Marmé F., Koenigsberg R., Guo M., Berrak E., Wolfer A. Pooled analyses of eribulin in metastatic breast cancer patients with at least one prior chemotherapy. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1525–1531. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw203.
19. Wilks S., Puhalla S., O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Berrak E., Song J. et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(6):405–412. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.04.004.
20. Inoue K., Ninomiya J., Saito T., Okubo K., Nakakuma T., Yamada H. et al.; SBCCSG-36 investigators. Eribulin, trastuzumab, and pertuzumab as first-line therapy for patients with HER2-positive metastatic breast cancer: a phase II, multicenter, collaborative, open-label, single-arm clinical trial. *Invest New Drugs.* 2019;37(3):538–547. https://doi.org/10.1007/s10637-019-00755-x.
21. Yamashita T., Masuda N., Saji S., Araki K., Ito Y., Takano T. et al. Trastuzumab, pertuzumab, and eribulin mesylate versus trastuzumab, pertuzumab, and a taxane as a first-line or second-line treatment for HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: study protocol for a randomized controlled, non-inferiority, phase III trial in Japan (JBCRG-M06/EMERALD). *Trials.* 2020;21(1):391. https://doi.org/10.1186/s13063-020-04341-y.
22. Lutrino E.S., Orlando L., Febbraro A., Giampaglia M., Zamagni C., Schiavone P. et al. Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. *Tumori.* 2020;106(4):301–305. https://doi.org/10.1177/0300891619887225.
23. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Карабина Е.В., Андреяшкина И.И., Прокофьева Е.А., Попова Н.О. и др. Эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба при HER2-положительном диссеминированном раке молочной железы: результаты российского наблюдательного исследования. *Современная онкология.* 2020;22(1):29–35. https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200058.
Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Karabina E.V., Andreiashkina I.I., Prokof'eva E.A., Popova N.O. et al. The efficacy of the combination of eribulin and trastuzumab in advanced HER2-positive breast cancer: the results of Russian observational study. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology.* 2020;22(1):29–35. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200058.
24. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Smitt M. et al.; TH3RESA study collaborators. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689–699. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
25. Mougalian S.S., Copher R., McAllister L., Radtchenko J., Wang E.C., Broscious M. et al. Outcomes of real-world use of eribulin plus trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4–8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA)AACR. *Cancer Res.* 2019;79(4 Suppl.):17–28. https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-17-28.

Информация об авторах:

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0003-4763-7992; eikovalenko@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0001-7728-9533; artamonovae@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, стр. 2; https://orcid.org/0000-0003-4879-2687; lbolotina@yandex.ru

Жиляева Лариса Анатольевна, заведующая отделением, Курский онкологический научно-клинический центр имени Г.Е. Островерхова; 305524, Россия, Курская обл., Курский р-он, Рышковский с/с, х. Кислино, ул. Елисеева, д. 1

Пономаренко Дмитрий Михайлович, к.м.н., заведующий отделением, Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; ponomarenkodm@gmail.com

Карабина Елена Владимировна, заведующая отделением, Тульский областной онкологический диспансер; 300053, Россия, Тула, ул. Яблочкова, д. 1б; https://orcid.org/0000-0001-6062-5318; kev-251@yandex.ru

Мухаметшина Гузель Зиннуровна, к.м.н., врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; gzm_kazan@mail.ru

Хасанова Альфия Ирековна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального (Приволжского) университета; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Волкова, д. 18; https://orcid.org/0000-0003-4249-5518

Ратнер Екатерина Юрьевна, врач-онколог, Республиканский клинический онкологический диспансер; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; katyratner@gmail.com

Сафарова Альфия Риядовна, заведующая отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер; 423461, Россия, Республика Татарстан, Альметьевск, проспект Строителей, д. 30

Манихас Алексей Георгиевич, д.м.н., заведующий отделением, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, д. 56

Попова Наталия Олеговна, к.м.н., старший научный сотрудник, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5; https://orcid.org/0000-0001-5294-778X; popova75tomsk@mail.ru

Евстигнеева Ирина Владимировна, заведующая отделением, Тверской областной клинический онкологический диспансер; 170008, Россия, Тверь, ул. 15 лет Октября, д. 57/37; irevst@yandex.ru

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63; https://orcid.org/0000-0003-4236-6476; vlu@aaanet.ru

Крамская Людмила Викторовна, врач-онколог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Карандеева Татьяна Вадимовна, врач-онколог, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Суслова Ирина Рудольфовна, заведующая дневным стационаром, Городская клиническая больница №40, Центр амбулаторной онкологической помощи; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7

Романчук Ольга Викторовна, заведующая отделением, Городская клиническая больница №40, Центр амбулаторной онкологической помощи; 115304, Россия, Москва, ул. Медиков, д. 7

Шикина Валентина Евгеньевна, к.м.н., заместитель директора по онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; https://orcid.org/0000-0002-6672-4269

Повышев Антон Юрьевич, врач-онколог, Окружная клиническая больница; 628012, Россия, Тюменская обл., Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40; hospital@okbhmao.ru

Осипов Михаил Анатольевич, врач-онколог, Ленинградский областной онкологический диспансер; Россия, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 37

Чернякова Елена Михайловна, к.м.н., заведующая дневным стационаром, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

Дергунов Александр Сергеевич, заведующий отделением, Тверской областной клинический онкологический диспансер; 170008, Россия, Тверь, ул. 15 лет Октября, д. 57/37; a.dergunov87@yandex.ru

Волконский Михаил Викторович, к.м.н., заведующий отделением, Центр амбулаторной онкологической помощи Московской городской онкологической больницы №62; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 6; https://orcid.org/0000-0003-4060-5015; mux19@yandex.ru

Чернов Игорь Софрониевич, к.м.н., врач-онколог, Центр амбулаторной онкологической помощи Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова; 109451, Россия, Москва, Перервинский бульвар, д. 5, корп. 1

Шумская Ирина Эрнестовна, заведующая отделением, Городская клиническая онкологическая больница №1; 105005, Россия, Москва, ул. Бауманская, д. 17/1

Фаель Мустафа Мохамедович, к.м.н., врач-онколог, Городская поликлиника №11; 119331, Россия, Москва, ул. Кравченко, д. 14; https://orcid.org/0000-0001-7588-665X

Гарифуллина Венера Ильфатовна, заведующая отделением, Консультативно-диагностическая поликлиника №121; 117042, Россия, Москва, Плавский проезд, д. 3

Гудкова Ирина Евгеньевна, заведующая отделением, Троицкая городская больница; 108840, Россия, Москва, Троицк, Октябрьский проспект, д. 5; i.gudkova@list.ru

Information about the authors:

Elena I. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4763-7992; eikovalenko@mail.ru

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7728-9533; artamonovae@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; https://orcid.org/0000-0003-4879-2687; lbolotina@yandex.ru

Larisa A. Zhiliaeva, Head of Department, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center; 1, Eliseev St., Khutor Kislino, Ryshkovsky Selsoviet, Kursky District, Kursk Oblast, 305524, Russia

Dmitriy M. Ponomarenko, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Irkutsk Regional Cancer Center; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; ponomarenkodm@gmail.com

Elena V. Karabina, Head of Department, Tula Regional Oncology Center; 1B, Yablochkov St., Tula, 300053, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6062-5318; kev-251@yandex.ru

Guzel Z. Mukhametshina, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Republican Clinical Oncology Center; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; gzm_kazan@mail.ru

Alfiya I. Khasanova, Cand. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Scientific and Clinical Center of Precision and Regenerative Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Volkova St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4249-5518

Ekaterina Yu. Ratner, Oncologist, Republican Clinical Oncology Center; 29, Sibirskiy Trakt St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420029, Russia; katyratner@gmail.com

Alfiya R. Safarova, Head of Department, Republican Clinical Oncology Center; 30, Stroitelei Ave., Almetevsk, Republic of Tatarstan, 423461, Russia

Aleksei G. Manikhas, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

Nataliya O. Popova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativnyi Lane, Tomsk, 634009, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5294-778X; popova75tomsk@mail.ru

Irina V. Evstigneeva, Head of Department, Tver Regional Clinical Oncology Center; 57/37, 15 Let Oktyabrya St., Tver, 170008, Russia; irevst@yandex.ru

Lubov Yu. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14-ya Liniya, Rostov-on-Don, 344037, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4236-6476; vlu@aaanet.ru

Liudmila V. Kramskaya, Oncologist, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11-ya Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Tatiana V. Karandeeva, Oncologist, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11-ya Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Irina R. Suslova, Head of Day Patient Department, City Clinical Hospital No. 40, Outpatient Oncology Care Center; 7, Medikov St., Moscow, 115304, Russia

Olga V. Romanchuk, Head of Department, City Clinical Hospital No. 40, Outpatient Oncology Care Center; 7, Medikov St., Moscow, 115304, Russia

Valentina E. Shikina, Cand. Sci. (Med.), Head of Director of Oncology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6672-4269

Anton Yu. Povyshev, Oncologist, District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiisk Autonomous District – Yugra, Tyumen District, 628012, Russia; hospital@okbhmao.ru

Mikhail A. Osipov, Oncologist, Leningrad Regional Oncology Dispensary; 37, Liteinyi Prospect, St Petersburg, Russia

Elena M. Cherniakova, Cand. Sci. (Med.), Head of Day Patient Department, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology); 68a, Leningradskaya St., Pesochny Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

Alexandr S. Dergunov, Head of Department, Tver Regional Clinical Oncology Center; 57/37, 15 Let Oktyabrya St., Tver, 170008, Russia; a.dergunov87@yandex.ru

Mikhail V. Volkonskiy, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Outpatient Oncology Care Center of Moscow City Oncology Hospital No. 62; 6, Staropetrovskii Road, Moscow,125130, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4060-5015; mux19@yandex.ru

Igor S. Chernov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Outpatient Oncology Care Center of the Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Block 1, Bldg. 4, Perervinskii Boulevard, Moscow, 109451, Russia

Irina E. Shumskaya, Head of Department, City Clinical Oncology Hospital No. 1; 17/1, Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

Mustafa M. Fael, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, City Polyclinic No. 11; 14, Kravchenko St., Moscow, 119331, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7588-665X

Venera I. Garifullina, Head of Department, Consultative and Diagnostic Center No. 121; 3, Plavskii Road, Moscow, 117042, Russia

Irina E. Gudkova, Head of Department, Troitsk City Hospital; 5, Oktyabrsky Prospect, Troitsk, Moscow, 108840, Russia; i.gudkova@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-47-52

Обзорная статья / Review article

Третья линия терапии рефрактерного метастатического колоректального рака: оптимальное решение (по материалам клинических исследований CORRECT и CONCUR)

Р.Т. Аюпов[1], А.А. Измайлов[1,2], К.В. Меньшиков[1,2], А.В. Султанбаев[1], А.Ф. Насретдинов[1]✉, rkodrb@yandex.ru, **Р.Р. Рахимов[1], Ш.И. Мусин[1], Н.И. Султанбаева[1]**

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

[2] Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Терапия рака толстой кишки в настоящее время насчитывает как минимум 3 цитостатических агента и 6 таргетных препаратов, комбинации которых составляют множество различных схем лечения. Тем не менее, как показывают клинические исследования, основным остается применение оксалиплатин-, иринотекан- и фторпиримидин-содержащих режимов совместно с моноклональными таргетными препаратами. После прогрессирования на основных линиях терапии и регистрации рефрактерного заболевания остается не так много стандартных опций, имеющих статистическую достоверность в плане улучшения показателей выживаемости, для 3-й линии лечения. Были сделаны попытки поиска генетических абберраций для таргетной терапии, предикторов эффективности иммунотерапии, применения режимов re-introduction (повторное применение схемы, которую пациент прекратил принимать из-за явлений непереносимости) и re-challenge (применение предыдущих схем, на которые сначала был зарегистрирован противоопухолевый ответ, а только затем развилось прогрессирование), а изобилие решений могло ограничиваться лишь воображением исследователя. Однако с появлением нового мультикиназного ингибитора регорафениба рекомендации по лечению претерпели изменения. Препарат получил показание для применения в 3-й линии терапии рефрактерного колоректального рака. Проведен обзор существующих вариантов таргетной терапии и анализ исследований разных режимов в 3-й линии терапии в сравнении с регорафенибом. Установлено, что регорафениб в настоящее время является оптимальной опцией в 3-й линии терапии метастатического колоректального рака, независимо от предшествующих линий и мутационного статуса, и имеет удовлетворительный спектр побочных явлений, многие из которых могут служить предикторами эффективности терапии.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, третья линия терапии, регорафениб, таргетная терапия, антиEGFR, бевацизумаб, панитумумаб, цетуксимаб, афлиберцепт

Для цитирования: Аюпов Р.Т., Измайлов А.А., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Рахимов Р.Р., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И. Третья линия терапии рефрактерного метастатического колоректального рака: оптимальное решение (по материалам клинических исследований CORRECT и CONCUR). *Медицинский совет*. 2021;(20):47–52. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-47-52.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimal solutions in the third line therapy for refractory metastatic colorectal cancer. CORRECTness and CONCURency

Rustam T. Ayupov [1], Adel A. Izmailov[1,2], Konstantin V. Menshikov[1,2], Alexander V. Sultanbaev[1], Ainur F. Nasretdinov[1]✉, rkodrb@yandex.ru, **Radmir R. Rakhimov[1], Shamil I. Musin[1], Nadezda I. Sultanbaeva[1]**

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

[2] Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

Abstract

Colon cancer therapy currently includes at least 3 cytostatic agents and 6 targeted drugs, combinations of which constitute many different treatment regimens. Nevertheless, as shown by various clinical studies, the use of oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine regimens in conjunction with monoclonal targeted drugs remains the main one. After progression on the main lines of therapy and registration of refractory disease, there are not many standard options for treatment in the 3rd line that have statistical confidence in terms of improving survival rates. There have been attempts to search for genetic aberrations for targeted therapy, predictors of the effectiveness of immunotherapy, the use of re-introduction regimens (re-application of a regimen that the patient stopped taking due to intolerance phenomena) and re-challenge (use of previous regimens, with response at first

© Аюпов Р.Т., Измайлов А.А., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Рахимов Р.Р. и др., 2021

time, and then developed progression), and the abundance of solutions could only be limited by the imagination of the researcher. However, with the advent of the new multi-kinase inhibitor regorafenib, recommendations for the treatment of colorectal cancer have changed. The drug has received indications for use in the third line of therapy for refractory colorectal cancer. A review of the existing options for targeted therapy and an analysis of studies of different regimens in the 3rd line of therapy in comparison with regorafenib was carried out. It has been established that regorafenib is currently the optimal option for the treatment of metastatic colorectal cancer in the third line of therapy, regardless of previous lines of therapy and mutational status, and has a satisfactory spectrum of side effects, many of which may be predictors of therapy efficacy.

Keywords: metastatic colorectal cancer, third line therapy, regorafenib, targeted therapy, antiEGFR, bevacizumab, panitumumab, cetuximab, aflibercept

For citation: Ayupov R.T., Izmailov A.A., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Nasretdinov A.F., Rakhimov R.R., Musin S.I., Sultanbaeva N.I. Optimal solutions in the third line therapy for refractory metastatic colorectal cancer. CORRECTness and CONCURency. *Meditsinskiy sovet* = *Medical Council*. 2021;(20):47–52. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-47-52.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. в России было зарегистрировано 48 996 заболевших раком кишечника, что определило место данной патологии в первой тройке лидеров по онкологической заболеваемости [1]. Почти половину всех выявленных больных составляют пациенты с болезнью 3-й и 4-й стадий, т. е. кандидаты на противоопухолевую лекарственную терапию. В случае, когда радикальное лечение неприменимо, системная терапия может дополняться таргетными препаратами, в изобилии представленными в зарубежных и отечественных рекомендациях.

С 1990-х г. фторпиримидины являлись основным компонентом химиотерапевтического лечения, добавление оксалиплатина и иринотекана в 1-й и 2-й линиях терапии позволило улучшить показатели выживаемости [2]. При этом было отмечено, что использование всех указанных цитостатических препаратов в течение болезни достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов [3]. Одним из первых доступных таргетных препаратов был бевацизумаб – моноклональное антитело, направленное против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Патологический ангиогенез – ключевой компонент развития опухоли и опухолевого метастазирования [4, 5]. Добавление бевацизумаба к цитотоксическим агентам позволило улучшить показатели выживаемости пациентов. Кроме этого, способы его использования чрезвычайно разнообразны: и в монорежиме, и в 1-й, и во 2-й линиях, и как продолжение терапии после прогрессии. Бевацизумаб буквально открыл новую эру в лечении колоректального рака и занял прочную позицию в этой области [6–10]. Дальнейший поиск возможных мишеней для противоопухолевого воздействия привел исследователей к препаратам антиEGFR (рецептор эпидермального фактора роста) ряда: блокада EGFR не позволяла осуществлять активацию сигнальных путей RAS/RAF/MAPK, STAT и PI3K/AKT, тем самым подавляя процессы пролиферации, адгезии, миграции и выживания клетки [11–13]. Представителями антиEGFR препаратов являются панитумумаб и цетуксимаб. Пантитумумаб продемонстрировал улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в 1-й линии лечения метастатического колоректального рака (9,6 против 8,0 мес. соответственно; отношение рисков [ОР], 0,80; 95% ДИ – доверительный интервал, 0,66 к 0,97; p = 0,02) [14] и добился увеличения ВБП во 2-й линии терапии совместно со схемой FOLFIRI – 5,9 мес. против 3,9 мес. ([ОР] = 0,73; 95% ДИ, 0,59 к 0,90; p = 0,004) [15]. Цетуксимаб, по данным S. Qin et al., увеличивал медиану ВБП у пациентов с метастатическим колоректальным раком (ОР, 0,69; 95% ДИ, 0,54 к 0.89; p = 0,004; медиана, 9,2 против 7,4 мес.) [16]. Однако следует помнить, что применение препаратов антиEGFR ряда ограничено наличием KRAS мутации, при ведущих KRAS абберациях опухоль становится независимой от активации EGFR, делая препараты вышеупомянутой группы малоэффективными [17, 18].

Таргетной опцией при иринотекан-содержащих режимах стал также афлиберцепт – рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся VEGF частей внеклеточных доменов рецептора VEGF-1 и VEGF-2, связанных с доменом Fc IgG1 человека. Афлиберцепт подавляет активность VEGFA, VEGFB и плацентарного фактора роста, выступая в качестве высокоафинной лиганд-ловушки, предотвращая связывание этих лигандов со своими эндогенными рецепторами [19]. Добавление афлиберцепта к комбинации FOLFIRI позволило улучшить беспрогрессивную выживаемость: 6,9 мес. против 4,67 мес. (ОР, 0,817; 95,34% ДИ, 0,713 к 0,937; p = 0,0032), общую выживаемость: 13,5 мес. против 12,06 мес. (ОР, 0,817; 95,34% ДИ, 0,713 к 0.937; p = 0,0032), а также увеличить частоту объективных ответов до 19,8% (95% ДИ, 16,4% к 23,2%) [20].

Вариант антиEGFR также возможен и в монорежиме после прогрессирования на оксалиплатине и иринотекан-содержащих линиях – здесь панитумумаб показал улучшение в ВБП по сравнению с наилучшей симптоматической поддержкой (НСП) (ОР, 0,54; 95% ДИ, 0,44 к 0,66, [p < 0,0001]) [21], а цетуксимаб обладал преимуществом по сравнению с НСП в общей выживаемости пациентов (медиана 9,5 против 4,8 мес.; ОР для смерти, 0,55; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,41 к 0,74; p < 0,001) [18].

ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Однако рано или поздно на каждом из режимов лечения развивается прогрессирование онкологического процесса и остается все меньше вариантов лечения рефрактерного колоректального рака. При удовлетворительном статусе ECOG на практике могли применяться и локальные методы контроля, и возврат к предыдущим схемам лечения. В современных реалиях находки в виде BRAF мутации или MSI-H статуса позволяют прибегнуть к специфическим препаратам антиBRAF или препаратам иммуноонкологического ряда [22–26], но такие случаи не распространяются на всех больных колоректальным раком: BRAF мутация встречается примерно в 10–20% случаев, MSI-H – до 15% [27], так что у большинства пациентов нет такой возможности. В условиях ограниченности лечебных опций появление мультикиназного ингибитора тирозинкиназы регорафениба стало новым стандартом для пациентов, прогрессировавших на цитостатической терапии. Механизм действия регорафениба в целом направлен на подавление ангиогенеза, ключевых факторов развития нормальной и опухолевой сосудистой сети: рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 2, тирозинкиназы с иммуноглобулином и гомологического домена 2, эпидермального фактора роста. Кроме того, регорафениб способен воздействовать на дополнительные ангиогенные киназы – на VEGFR1/3 (рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста), тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов 1 и на мутантные онкогенные киназы KIT, RET и BRAF [28–31].

В международном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы CORRECT регорафениб показывал преимущество в общей выживаемости (ОВ) по сравнению с плацебо (6,4 против 5,0 мес.; ОР 0,77; односторонний p = 0,0052) у пациентов, получивших все стандартные линии лечения, включая бевацизумаб и антиEGFR терапию при отсутствии KRAS мутации. При этом преимущество регорафениба наблюдалось во всех подгруппах пациентов, независимо от вида предшествующей терапии, числа линий и мутационного статуса. Регорафениб показал выигрыш и в выживаемости без прогрессирования – в абсолютных значениях незначительный, однако при статистической оценке риск прогрессирования и смерти снижался на 51% (ОР 0,49; 95% ДИ 0,42–0,58; p < 0,0001) [32].

Другое крупное исследование 3-й фазы CONCUR, в целом очень похожее на первое, подтвердило эффективность регорафениба по сравнению с плацебо в группе азиатской популяции: 8,8 мес. против 6,3 мес. соответственно (ОР 0,55; 95% ДИ; 0,40–0,77, односторонний p = 0,00016) [33]. Наконец, проспективное исследование CONSIGN изучало безопасность терапии регорафенибом в широкой популяции пациентов, прогрессировавших после терапии с использованием оксалиплатина, иринотекана, фторпиримидинов и антиEGFR терапии при диком типе KRAS. Результаты исследования показали, что самыми частыми нежелательными явлениями >3-й степени токсичности являлись гипертензия (15%), ладонно-подошвенный синдром (14%), слабость (13%), диарея (5%), гипофосфатемия (5%), при этом результаты оценки ВБП показали медиану выживаемости (95% ДИ) в 2,7 мес. для общей популяции, 2,8 мес. для пациентов с диким типом KRAS и 2,5 мес. для пациентов с KRAS-мутированными опухолями. Для пациентов со статусом ECOG 0 медиана была выше – 3,0 мес. против 2,3 мес. у пациентов с ECOG 1, а для пациентов >65 и >75 лет – 2,6 и 2,5 мес. соответственно [34].

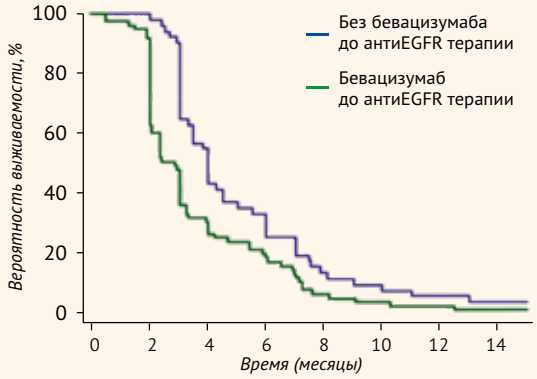
Стоит отметить, что нежелательные явления на фоне применения регорафениба могут быть предикторами общей выживаемости пациентов. Так, в работе A. Grothey et al. развитие ладонно-подошвенного синдрома у пациентов, принимающих регорафениб, было связано с увеличением ОВ (9,5 мес. против 4,7 мес. соответственно; ОР 0,41, 95% ДИ, 0,32–0,53) [32, 35].

Таким образом, в своей нише регорафениб в настоящее время в лечебных учреждениях Российской Федерации является практически незаменимым препаратом, а широкий спектр применения регорафениба делает его оптимальным выбором в 3-й и 4-й линиях системной терапии у пациентов с метастатическим колоректальном раком.

Остается вопрос о повторном применении антиEGFR терапии после прогрессирования на данных режимах при отсутствии мутации в генах семейства RAS. Стоит ли повторять прием EGFR блокаторов или лучше использовать регорафениб? Ответить на этот вопрос помогает исследование CRICKET, в котором изучалось повторное применение цетуксимаба с иринотеканом (Re-challenge) в 3-й линии. При этом в 1-й линии уже использовались препараты антиEGFR с иринотеканом. Исследователи C. Cremolini, S. Chiara et al. посчитали оптимальной опцией режим re-challenge (возврат к ранее используемому режиму) для 3-й линии терапии колоректального рака – с медианой ВБП 3,4 мес. и ОВ – 9,8 мес. Однако было отмечено, что необходим тщательный отбор пациентов, в том числе необходим малодоступный в реальной практике анализ на отсутствие мутации KRAS по данным цоДНК (циркулирующая опухолевая ДНК) [36]. Таким образом, результатом работы стало доказанное преимущество назначения регорафениба в 3-й линии перед антиEGFR препаратами.

Еще более убедительным это утверждение делают результаты исследования CONCUR, где регорафениб показал лучшие результаты у менее предлеченных пациентов. Кроме того, в настоящее время имеются данные о том, что назначение после режимов, содержащих бевацизумаб, антиEGFR препаратов, наиболее распространенных в первых линиях терапии, ведет к ухудшению показателей беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов [37, 38] (*рис.*), что опять приводит нас к заключению о преимуществах регорафениба в 3-й линии терапии метастатического КРР.

● ***Рисунок.*** Кривые Каплана–Майера ВБП при терапии антиEGFR с бевацизумабом и без бевацизумаба в предыдущей линии [38]
● ***Figure.*** Kaplan – Meyer PFS curves of patients on anti-EGFR therapy with and without bevacizumab in the prior-line of treatment [38]



Без бевацизумаба до антиEGFR терапии	52	50	22	13	7	4	3	2
Бевацизумаб до антиEGFR терапии	76	47	20	14	5	3	2	1

ОБСУЖДЕНИЕ

Регорафениб является оптимальной опцией для 3-й линии терапии метастатического рефракторного колоректального рака, это доказывают результаты сразу нескольких исследований не только с плацебо, но и с активными режимами, содержащими другие цитостатические и таргетные агенты. Эффективность препарата, по сравнению с плацебо, не зависела ни от мутационного статуса, ни от проведенной ранее терапии. Повторное назначение раннее используемых препаратов в 3-й линии возможно, но в ряде случаев уступает новой терапии, что в целом отражено в разных клинических рекомендациях. Несмотря на существование других возможных режимов, не уступающих регорафенибу по эффективности, доступность регорафениба и широкие показания для применения препарата при разных онкопатологиях выгодно его отличают от конкурентов. Назначение антиBRAF терапии и иммуноонкологических препаратов возможно, но требует дополнительных молекулярно-генетических тестов и не может быть применено во всей популяции. Переносимость препарата остается удовлетворительной и поддается коррекции, однако требует тщательного контроля для своевременной регистрации развивающихся нежелательных явлений, тем не менее даже побочные эффекты могут служить предикторами эффективности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение регорафениба в 3-й линии терапии после прогрессирования на оксалиплатин-, иринотекан-, фторпиримидин-содержащих режимах, независимо от применения таргетных агентов, оправдано и упоминается во всех клинических рекомендациях. Препарат предпочтительнее других вариантов возможной терапии, в том числе re-introduction и re-challenge. Действие регорафениба универсально, не зависит от мутационного статуса или вида предшествующей терапии.

Поступила / Received 23.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2021
Принята в печать / Accepted 22.10.2021

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
2. da Silva W.C., de Araujo V.E., Lima E.M.EA., Santos J.B.R.D., da Silva M.R.R., Almeida P.H.R.F. et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monoclonal Antibodies (Bevacizumab, Cetuximab, and Panitumumab) in Combination with Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2018;32(6):585–606. https://doi.org/10.1007/s40259-018-0322-1.
3. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1209–1214. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.037.
4. Verheul H.M.W., Voest E.E., Schlingemann R.O. Are tumours angiogenesis-dependent? *J Pathol*. 2004;*202*(1):5–13. https://doi.org/10.1002/path.1473.
5. Zetter B.R. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med*. 1998;49:407–424. https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.407.
6. Rosen L.S., Jacobs I.A., Burkes R.L. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Target Oncol*. 2017;12(5):599–610. https://doi.org/10.1007/s11523-017-0518-1.
7. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–2342. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032691.
8. Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J., O'Dwyer P.J., Mitchell E.P., Alberts S.R. et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539–1544. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305.
9. Stathopoulos G.P., Batziou C., Trafalis D., Koutantos J., Batzios S., Stathopoulos J. et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology*. 2010;78(5–6):376–381. https://doi.org/10.1159/000320520.
10. Masi G., Salvatore L., Boni L., Loupakis F., Cremolini C., Fornaro L. et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol*. 2015;26(4):724–730. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv012.
11. Mendelsohn J., Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol*. 2006;33(4):369–385. https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2006.04.003.
12. Hynes N.E., Lane H.A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(5):341–354. https://doi.org/10.1038/nrc1609.
13. Zhao B., Wang L., Qiu H., Zhang M., Sun L., Peng P. et al. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(3):3980–4000. https://doi.org/10.18632/oncotarget.14012.

14. Douillard J.Y., Siena S., Cassidy J., Tabernero J., Burkes R., Barugel M. et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697–4705. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860.
15. Peeters M., Price T.J., Cervantes A., Sobrero A.F., Ducreux M., Hotko Y. et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4706–4713. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6055.
16. Qin S., Li J., Wang L., Xu J., Cheng Y., Bai Y. et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With *RAS* Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(30):3031–3039. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.3183.
17. Douillard J.Y., Oliner K.S., Siena S., Tabernero J., Burkes R., Barugel M. et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023–1034. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305275.
18. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C. et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1757–1765. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804385.
19. Rudge J.S., Holash J., Hylton D., Russell M., Jiang S., Leidich R. et al. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(47):18363–18370. https://doi.org/10.1073/pnas.0708865104.
20. Cutsem E.V., Tabernero J., Lakomy R., Prenen H., Prausová J., Macarulla T. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499–3506. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201.
21. Cutsem E.V., Peeters M, Siena S., Humblet Y., Hendlisz A.,Neyns B. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1658–1664. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1620.
22. André T., Shiu K.K., Kim T.W., Jensen B.V., Jensen L.H., Punt C. et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207–2218. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699.
23. Ganesh K., Stadler Z.K., Cercek A., Mendelsohn R.B., Shia J., Segal N.H., Diaz Jr L.A. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):361–375. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x.
24. Sanz-Garcia E., Argiles G., Elez E., Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2648–2657. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx401.
25. Cohen R., Cervera P., Svrcek M., Pellat A., Dreyer C., de Gramont A., André, T. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: What Is the Optimal Strategy for Treatment? *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(2):9. https://doi.org/10.1007/s11864-017-0453-5.
26. Bernabe-Ramirez C., Patel R., Chahal J., Saif M.W. Treatment options in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer. *Anticancer Drugs.* 2020;31(6):545–557. https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000940.
27. Lochhead P., Kuchiba A., Imamura Y., Liao X., Yamauchi M., Nishihara R. et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(15):1151–1156. https://doi.org/10.1093/jnci/djt173.
28. Wilhelm S.M., Dumas J., Adnane L., Lynch M., Carter C.A., Schütz G. et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 2011;129(1):245–255. https://doi.org/10.1002/ijc.25864.
29. Abou-Elkacem L., Arns S., Brix G., Gremse F., Zopf D., Kiessling F., Lederle W. Regorafenib inhibits growth, angiogenesis, and metastasis in a highly aggressive, orthotopic colon cancer model. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(7):1322–1331. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1162.
30. Zopf D., Fichtner I., Bhargava A., Steinke W., Thierauch K.H., Diefenbach K. et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metabolites of regorafenib in preclinical models. *Cancer Med.* 2016;5(11):3176–3185. https://doi.org/10.1002/cam4.883.
31. Schmieder R., Hoffmann J., Becker M., Bhargava A., Müller T., Kahmann N. et al. Regorafenib (BAY 73-4506): antitumor and antimetastatic activities in preclinical models of colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2014;135(6):1487–1496. https://doi.org/10.1002/ijc.28669.
32. Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A., Siena S., Falcone A., Ychou M. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303–312. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
33. Li J., Qin S., Xu R., Yau T.C., Ma B., Pan H. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619–629. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
34. Van Cutsem E., Martinelli E., Cascinu S., Sobrero A., Banzi M., Seitz J.F. et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *Oncologist.* 2019;24(2):185–192. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0072.
35. Grothey A., George S., van Cutsem E., Blay J.Y., Sobrero A., Demetri G.D. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist.* 2014;19(6):669–680. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821824/.
36. Cremolini C., Rossini D., Dell'Aquila E., Lonardi S., Conca E., Del Re M. et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncology.* 2019;5(3):343–350. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080.
37. Bennouna J., Hiret S., Bertaut A., Bouché O., Deplanque G., Borel C. et al. Continuation of Bevacizumab vs Cetuximab Plus Chemotherapy After First Progression in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The UNICANCER PRODIGE18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):83–90. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4465.
38. Derangère V., Fumet J.D., Boidot R., Bengrine L., Limagne E., Chevriaux A. et al. Does bevacizumab impact anti-EGFR therapy efficacy in metastatic colorectal cancer? *Oncotarget.* 2016;7(8):9309–9321. https://doi.org/10.18632/oncotarget.7008.

Информация об авторах:

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

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; профессор кафедры урологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-8461-9243; UFA.RKOD@doctorrb.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог, отдел химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru

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

Насретдинов Айнур Фанутович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0001-8340-7962; rkodrb@yandex.ru

Рахимов Радмир Радимович, к.м.н., врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0002-2488-597X; radmir-rr@mail.ru
Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-1185-977X; musin_shamil@mail.ru
Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог, отделение противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0001-5926-0446; nd.sultan@rambler.ru

Information about the authors:

Rustam T. Ayupov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, , Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6769-7194; ru2003@bk.ru
Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Professor of the Department of Urology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8461-9243; ufa.rkod@doctorrb.ru
Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist at the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru
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; https://orcid.org/0000-0003-0996-5995; rkodrb@yandex.ru
Ainur F. Nasretdinov, Oncologist, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8340-7962; rkodrb@yandex.ru
Radmir R. Rakhimov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2488-597X; radmir-rr@mail.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 Department of Oncology with courses oncology and pathological anatomy, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1185-977X; musin_shamil@mail.ru
Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy No.1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5926-0446; nd.sultan@rambler.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-54-61

Обзорная статья / Review article

Изучение молекулярных характеристик метастатических очагов как основа индивидуализации лечения при диссеминированном раке молочной железы. Есть ли место CDK4/6-ингибиторам в поздних линиях терапии после химиотерапевтических режимов?

А.И. Стукань[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0698-7710, jolie86@bk.ru
А.Ю. Горяинова[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru
Е.В. Лымарь[1], https://orcid.org/0000-0002-6866-1425, tsari29@mail.ru
С.В. Шаров[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8715-2992
В.В. Антипова[1,2], https://orcid.org/0000-0002-0006-3306, viktoryant@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
Проблема терапии метастатического рака молочной железы неразрывно связана с клональной селекцией как в процессе эволюции опухоли, так и под воздействием предшествующего лечения. При этом существенное значение для индивидуализации лечения приобретает изучение характера микроокружения метастатической ниши и молекулярно-генетические особенности метастазов. Установлено, что клетки первичной опухоли и циркулирующие опухолевые клетки оказывают непосредственное влияние на подготовку преметастатической ниши. При этом характер взаимодействия зависит от органа метастатического поражения. В нескольких исследованиях показаны различия экспрессии эстрогеновых рецепторов, прогестероновых рецепторов и рецептора эпидермального фактора роста (HER2neu) между первичной опухолью и метастатическим очагом. В исследованиях выявлены преимущества комбинированной гормонотерапии (КГТ) совместно с ингибиторами CDK4/6 в сравнении с гормонотерапией (ГТ) с увеличением показателей выживаемости в 1-й и 2-й линиях ГТ, а также после 1-й линии химиотерапии (ХТ). Однако имеются лишь некоторые данные о пациентах с предлеченностью несколькими линиями химиотерапии, несмотря на доказанную эффективность монотерапии абемациклибом в поздних линиях лечения после химиотерапии. В представленном ретроспективном исследовании более чем у половины больных до ингибиторов CDK4/6 была назначена паллиативная ХТ при прогрессировании. Основные метастатические очаги при биопсии представляли люминальные типы, однако была отмечена утрата экспрессии рецептора прогестерона при изначальном люминальном А-подтипе. На момент среза данных у большинства пациентов отмечается длительный клинический эффект, улучшение самочувствия и уменьшение болевого синдрома, в т.ч. в поздних линиях терапии после химиотерапевтических режимов. На основании представленного ретроспективного исследования возможно рассматривать назначение CDK4/6-ингибиторов как дополнительную опцию для поздних линий терапии диссеминированного процесса при доказанном гормонрецептор-положительном HER2neu-негативном рецепторном статусе метастатического очага.

Ключевые слова: рецепторный статус, метастатический очаг, дискордантность, преметастатическая ниша, рак молочной железы, комбинированная гормонотерапия, CDK4/6-ингибиторы

Для цитирования: Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Антипова В.В. Изучение молекулярных характеристик метастатических очагов как основа индивидуализации лечения при диссеминированном раке молочной железы. Есть ли место CDK4/6-ингибиторам в поздних линиях терапии после химиотерапевтических режимов? *Медицинский совет*. 2021;(20):54–61. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-54-61.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular features evaluation of metastatic foci as the basis for metastatic breast cancer treatment personalization. Is there a place of CDK4/6-inhibitors in late-line therapy after chemotherapeutic regimens?

Anastasia I. Stukan[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-0698-7710, jolie86@bk.ru
Alla Y. Goryainova[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7127-7945, mashelueva@yandex.ru
Elena V. Lymar[1], https://orcid.org/0000-0002-6866-1425, tsari29@mail.ru
Sergey V. Sharov[1,2], https://orcid.org/0000-0002-8715-2992
Viktoria V. Antipova[1,2], https://orcid.org/0000-0002-0006-3306, viktoryant@mail.ru

© Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В., Шаров С.В., Антипова В.В., 2021

[1] Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrova St., Krasnodar, 350040, Russia
[2] Kuban State Medical University; 4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract
The problem of metastatic breast cancer treatment is linked with clonal selection both in the process of tumor evolution and under the influence of previous treatment. The analysis of metastatic niche microenvironment and the molecular genetic features become essential for treatment individualization. Studies demonstrate hormonal expression and epidermal growth factor receptor (HER2neu) discordance between the primary tumor and the metastatic focus. The advantages of combined hormone therapy (CHT) with CDK4/6 inhibitors were revealed in comparison with hormone therapy (HT) with survival rates benefits in the 1st and 2nd lines of HT, as well as after the 1st line of chemotherapy in clinical trials. However, there are lack of data on patients with multiple lines of chemotherapy. In the present retrospective study, more than half of the patients were treated palliative chemotherapy before administration of CDK4/6 inhibitors. Main metastatic foci represented luminal types after biopsy, however, loss of progesterone receptor expression was noted with the initial luminal A-subtype. At the time of the data cut-off, most patients have a long-term clinical effect, improvement conditions and reduction of pain, including the cases of late line CHT setting after chemotherapeutic regimens. Taking into account the heterogeneity of metastatic breast cancer, clonal selection and phenotype discordance there is the crucial need for molecular and genetic characteristics of the metastatic process. At the same time it is possible to consider the appointment of combined hormone therapy with CDK4/6 inhibitors as additional option for late-line treatment of the disseminated process. Prospective studies on combined hormonal therapy with CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer in late lines of therapy with proven HR+HER2neu-negative receptor status of the metastatic focus are strongly recommended.

Keywords: receptor status, metastatic focus, discordance, premetastatic niche, breast cancer, combined hormonal therapy, CDK4/6 inhibitors

For citation: Stukan A.I., Goryainova A.Y., Lymar E.V., Sharov S.V., Antipova V.V. Molecular features evaluation of metastatic foci as the basis for metastatic breast cancer treatment personalization. Is there a place of CDK4/6-inhibitors in late-line therapy after chemotherapeutic regimens? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(20):54–61. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-54-61.

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

ВВЕДЕНИЕ

На момент установления диагноза метастатического рака молочной железы около 5% больных имеют синхронные метастазы. При этом у 20% пациентов с ранним РМЖ рецидив или метастатическое заболевание будет установлено в течение 20 лет от момента установления диагноза. Частота изменения экспрессии гормональных рецепторов (ГР) и рецептора эпидермального фактора роста (HER2-neu), по литературным данным, варьирует в широком диапазоне с репортированием дискордантности в 10–56% для рецептора эстрогена (РЭ), в 25–49% для рецептора прогестерона (РП) и 3–16% для HER2-neu [1–7]. На основании этих результатов в клинических рекомендациях подчеркивается необходимость повторных биопсий метастатических сайтов [8, 9]. Внутриопухолевая гетерогенность и клональная селекция при прогрессировании заболевания, а также под воздействием лечения также диктуют необходимость повторных биопсий для индивидуализации плана лечения. В недавнее исследование Jui-Yin et al. было включено 185 пациентов с метастатическим РМЖ за период с 1999 по 2019 г. Частота изменения экспрессии РЭ, РП и HER2-neu составила 18,65, 30,57 и 16,06% соответственно. Изменение фенотипа зафиксировано в 31,62% случаев, которое достоверно характеризовалось потерей экспрессии РЭ ($p = 0,029$) и РП ($p < 0,001$). Зачастую утрачивалась экспрессия РП (26,96%) [10]. Многоцентровое исследование, проведенное во Франции, ESME-MBC (Epidemio-Strategy-Medical-Economical) является ретроспективным, однако проспективно пополняется базой данных о метастатическом раке молочной железы с длительным периодом наблюдения [11, 12]. Сравнивались иммунофенотипические профили первичной опухоли и метастатических очагов, а также влияние дискордантности на клинические исходы. Установлено изменение статуса гормональных рецепторов в 14,2% случаев (от позитивного к негативному и наоборот). При этом потеря экспрессии выявлена в 72,5%, появление экспрессии – в 27,5% и HER2neu-статуса – в 7,8% случаев с потерей амплификации (в 45,2%). К факторам, ассоциированным с ГР-дискордантностью, относились метастазы в костях, фенотипы ГР+/HER2– и HER2+, а также проведение адъювантной гормонотерапии в анамнезе. Для рецептора HER2neu факторами, связанными с дискордантностью, являются фенотип ГР+/HER2– и HER2neu-фенотип, а также ГТ в адъювантном режиме. Показано, что потеря экспрессии ГР связана с неблагоприятным прогнозом и снижением общей выживаемости. Несмотря на данные описанного метаанализа, где частота дискордантности РЭ, РП и HER2 составила 19,3, 30,9 и 10,3% случаев соответственно, частота различий в исследовании ESME-MBC отмечена в меньшем проценте случаев, что, возможно, связано с оценкой дискордантности в первые 6 мес. от момента регистрации метастатического поражения. Также частота различий после первого прогрессирования была выше и приближена к опубликованным данным. Это свидетельствует об эволюции фенотипического профиля во время непрерывного прогрессирования на фоне терапии. В отношении молекулярного подтипа 53% метастазов опухолей с фенотипом ГР+/HER2+ демонстрировали изменение ИГХ-статуса. При этом частота дискордантности выше при первом прогрессировании. Таким образом, выявление рецепторного статуса метастатического очага является обязательным условием персонализации лечения метастатического РМЖ [13].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНОТРОПНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЯ РЕЦЕПТОРНОГО СТАТУСА

В процессе формирования метастаза важную роль играет подготовленная преметастатическая ниша, наличие которой является неотъемлемым условием для взаимодействия с опухолевой клеткой. Вероятно, в этой подготовке принимают участие циркулирующие фибробласты, которые способны покидать первичный опухолевый очаг для колонизации других органов. Показано, что больные метастатическим РМЖ имеют высокие показатели опухолевых циркулирующих фибробластов, которые способны циркулировать как отдельно, так и в комплексе друг с другом и опухолевыми клетками. Предполагается, что именно эти клетки ответственны за формирование благоприятного микроокружения метастаза [14]. Однако далее в преметастатической нише мигрировавшие опухолевые клетки продолжают менять микроокружение.

Показано, что метастатические очаги и рецидивные опухоли РМЖ имеют большую мутационную нагрузку в отличие от первичной опухоли ввиду инактивации сигнальных путей SWI/SNF (SWItch/sucrose non-fermentable) и JAK2-STAT3 [14]. Генетические повреждения в метастазах печени разных раков включают мутации/хромосомные инверсии генов сигнального пути Notch, мутации/реарранжировки в *FHIT* (*fragile histidine triad gene*), который регулирует метаболизм пурина. Также выявлены другие мутации в генах, влияющие на противоопухолевый иммунный ответ [15]. Поэтому органоспецифичные метастазы различных опухолей могут иметь одинаковые генетические нарушения для адаптации к метаболическим особенностям окружающей среды. Тканеспецифичная генетическая характеристика и сигнальные пути идентифицированы путем сравнения опухолевых клеток в первичном сайте и в очаге поражения при РМЖ на биологической модели животных. Эти молекулярные особенности предсказывают метастатическую органоспецифичность циркулирующих опухолевых клеток. К примеру, транскриптомный профиль костных и легочных метастазов различен, согласуясь лишь по некоторым генам.

Весьма интересна роль экзосом в формировании метастаза. Экзосомы представляют собой везикулы, покрытые частью мембраны (30–100 nm), содержащие биомолекулы (включая протеины, РНК, ДНК и липиды), способные горизонтально транспортироваться в другие клетки [16]. Lyden et al. показали, что экзосомы, полученные из органотропных метастатических клеток, избирательно поглощаются специфичными клетками организма для подготовки преметастатической ниши. Протеомика экзосом определяет различный паттерн экспрессии генов органотропных метастазов опухолевых клеток рака молочной железы. При этом интегрин αvβ5 экзосом связывается с купферовскими клетками, формируя метастазы в печени, а экзосомальные интегрины α6β4 и α6β1 связываются с резидентными фибробластами легких и эпителиальными клетками, подготавливая появление метастазов в легких. Влияние на интегрины α6β4 и αvβ5 снижает захват экзосом, а следовательно, и формирование метастазов в легких и печени соответственно. Также выяснено, что экзосомальные интегрины путем эндоцитоза проникают в органоспецифичные резидентные клетки для появления преметастатической ниши путем активации Src и экспрессии провоспалительного фактора S100 [17].

Малые некодирующие молекулы РНК, MiRs играют центральную роль в регуляции экспрессии генов множества сигнальных путей, ассоциированных с раком. Было обнаружено, что повышенная экспрессия miR-10b в неметастатическом РМЖ может инициировать инвазивность и метастазирование путем повышения экспрессии прометастатического гена *RHOC* (Ras homolog gene family, member C). В недавних исследованиях показано, что miRs регулируют органотропные метастазы путем перепрограммирования преметастатической ниши, влияя на окружение и регулируя функции стволовых клеток. Так, miR- 122 промотирует метастазирование РМЖ в головной мозг и легкие путем измененения метаболизма глюкозы в преметастатической нише [18]. Экспрессия miR-23b/27b/24-кластера промотирует метастазы в легких, влияя на метастаз-супрессивный ген *prosaposin* (*PSAP*), который имеет обратную связь с метастатическим прогрессированием у больных РМЖ [19]. В эндотелиоцитах экзосомально-опосредованный трансфер секретируемого раковыми клетками miR-105 разрушает эндотелиальный барьер путем влияния на сцепление белком Zonula occludens (ZO-1), приводя к появлению метастазов в легких и головном мозге [20, 21]. Эти данные позволяют предположить, что экзосомы способны напрямую регулировать или выполнять функцию средств доставки молекул, включая микроРНК для промотирования образования метастазов в специфичных органах. В дополнение к этому микроРНК регулируют способность опухолевых стволовых клеток (ОСК) влиять на метастазирование. MiR-30c и члены этого семейства ассоциированы с благоприятным прогнозом в отношении безметастатической выживаемости больных РМЖ, влияя на медиатор эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) TWF1, что ингибирует метастазы в легких и резистентность к терапии, обусловленные ОСК [22]. Популяция ОСК CD24–/CD44+/ESA+-клеток, изолированных из клеточных линий метастатического РМЖ, обладает высоким метастатическим потенциалом в отношении метастазов в кости и головной мозг и экспрессирует низкие уровни miR-7, который ослабляет инвазивность и самообновление ОСК, влияя на функцию KLF4 [23]. MiR-199a способна промотировать нормальные и раковые клетки молочной железы путем снижения активности ядерного рецептора LCOR, который запускает сигнальный механизм интерферонового ответа (IFN) [24].

КОСТНЫЕ МЕТАСТАЗЫ

Наиболее частым органом-мишенью при мРМЖ является костная система с частотой метастазирования более 70% случаев. Комплексы интегринов играют значимую роль в костном метастазировании при РМЖ. В исследова-

ниях показано, что гиперэкспрессия интегринов αvβ3 в опухолевых клетках промотирует метастазирование в кости путем модулирования адгезии опухолевых клеток и передачу сигнала для опухолевой прогрессии [25]. Полностью активированный интегриновый комплекс αvβ3 обязателен в процессе продукции LPA, что может быть индуцировано ATX и сопровождается активностью факторов роста [26]. Другой интегриновый комплекс α4β1 экспрессирован на прогениторных клетках остеокластов, которые способны промотировать активацию остеолитических индолентных костных метастазов [27]. В исследовании Van de Vijver et al. идентифицировано 15 генов, ассоциированных с развитием костных метастазов при РМЖ: *APOBEC3B, ATL2, BBS1, C6orf61, C6orf167, MMS22L, KCNS1, MFAP3L, NIP7, NUP155, PALM2, PH-4, PGD5, SFT2D2* и *STEAP3*, которые кодируют мембранно-связанные молекулы. Уровень экспрессии генов (*NAT1, BBS1* и *PH-4*) коррелировал со статусом эпителиально-мезенхимального перехода [28]. Опухолевые факторы, такие как остеопонтин, паратиреоидный гормон-ассоциированный пептид (PTHrP), гепараназа, IL-1, IL-6 и простагландин E2 (PGE2), повышают активность образования остеокластов и вызывают резорбцию костной ткани. Разрушенные кости высвобождают костные факторы роста IGF1, PDGF, и TGFβ, а также кальций, стимулирующий рост опухоли в костной системе. Этот порочный цикл уменьшает костную плотность и способствует дальнейшему росту опухоли. Опухолевая клетка, достигая костного микроокружения, секретирует PTHrP для инициации остеолизиса и стимулирует остеобласты. В ответ активированными остеобластами повышается экспрессия RANKL и происходит связь с рецептором RANK для формирования сигнального механизма RANKL-RANK, который вовлечен в активацию дифференцировки остеокластов, приводя к резорбции костной ткани. Активированные остеокласты разрушают матрикс костей путем секреции ионов водорода для закисления среды, а также выделяют протеиназы-cathepsin-K (cat-K), MMP-9 и MMP-13 [27].

МЕТАСТАЗЫ В ЛЕГКИЕ

К молекулярным характеристикам метастазов в легких можно отнести изменение экспрессии генов лиганда эпидермального фактор роста, ЦОГ2, MMP-1 и MMP-2, которые, усиливая ангиогенез, приводят к экстравазации опухолевых клеток в циркуляторное русло. Соответственно, ингибирование EGFR и COX2 минимизирует возможность развития легочных метастазов. [27]. В исследованиях также показано, что деацетилаза SIRT7 является антагонистом сигнального механизма TGFβ, ингибируя развитие легочных метастазов [29].

Формирование метастазов в легких включает некоторые особенности функционирования ОСК, метаболические нарушения и иммунный ответ. Метастазы в легких возникают под влиянием ОСК с экспрессией CD44hi CD36+, что предполагает повышенный метаболизм липидов [30]. Костный морфогенетический белок (bone morphogenetic proteins (BMPs) в легких выполняет антиметастатическую функцию, и опухолевым клеткам необходимо преодолеть этот эффект. Существуют данные о нескольких молекулах-кандидатах, промотирующих метастатазирование. Переход опухолевой стволовой клетки и ее реактивацию обеспечивает молекула Coco, которая ингибирует функцию BMP в образовании ОСК [31]. При действии полипептида N-acetylgalactosaminyl-transferase (GALNT) функция BMP также ингибируется, что обеспечивает формирование метастаза в легких при помощи свойств ОСК к самообновлению. Повышенная активация сигнального механизма KRAS-PI3K-c-JUN, GALNT14 также индуцирует инфильтрацию опухоль-промотирующими макрофагами и действует через макрофагальные факторы роста фибробластов [32]. Также GALNT14 может служить прогностическим маркером поражения метастазами ткани легкого у больных РМЖ [33].

МЕТАСТАЗЫ В ПЕЧЕНИ

Образование метастазов в печени связано со стволовостью и сигналами пролиферации, такими как beta-catenin-независисмый WNT-сигнальный путь и Ki-67, что говорит о плохом прогнозе [34]. CXCR4, наиболее значимый хемокиновый рецептор, определяющий формирование метастазов в печени. При этом активация лигандом CXCR4/CXCL12 участвует в экстравазации опухолевых клеток в печени на биологических моделях [35]. Цитокины также стимулируют макрофаги к продукции TNFα, который повышает экспрессию E-селектина и промотирует адгезию клеток к эндотелию. Нарушение экспрессии молекул клеточной адгезии N-cadherin и E-cadherin также влияет на метастазы РМЖ в печени. Опухолевые клетки с высоким уровнем экспрессии N-cadherin способны формировать метастазы в печени ввиду подвижности и инвазивности. Эти метастазы имеют высокий уровень IL-6, который снижает экспрессию E-cadherin, ингибирующего образование метастаза. Интегриновый комплекс α2β1 взаимодействует с ретикулярными коллагеновыми волокнами I-rich в строме печени, и ингибирование α2β1 блокирует прямое взаимодействие опухолевых клеток с другими компонентами матрикса, снижая возможность образования метастазов в печени. Claudin-2 усиливает клеточно-матриксное взаимодействие, повышая экспрессию комплексов интегринов α2β1 и α5β1 в опухолевых клетках рака молочной железы. Несмотря на то, что Claudin-2 слабо экспрессирован в первичной опухоли, он обнаружен во всех образцах метастазов печени, что говорит об активном взаимодействии между опухолевыми клетками и первичными гепатоцитами. Уровень экспрессии Claudin-2 в метастазах печени повышается при ингибировании сигнального механизма семейства киназ Src. Нейтрализующие антитела к α5β1 или α2β1 способны блокировать Claudin-2-опосредованную адгезию к фибронектину и коллагену IV типа, снижая способность клеток РМЖ к метастазированию в печень. Таким образом, комплексы α2β1 или α5β1 способны промотировать метастазирование клеток РМЖ в печень с помощью сигнального механизма клаудина. Трансмембранный адаптерный протеин DNAX-activating protein of 12 kD (DAP12)

способен активировать многочисленные сигнальные пути различных рецепторов. Экспрессия DAP12 в опухолевых клетках РМЖ коррелирует с высокой частотой метастазирования в кости и печень, предполагая плохой прогноз. Хоминг-эффект в печень клеток РМЖ сопровождается специфичными транскрипционными изменениями – снижением экспрессии генов экстрацеллюлярного матрикса (строма) с большей выраженностью, чем в первичной опухоли, и служит потенциальным прогностическим фактором метастатического поражения печени при ЭР+/N0 РМЖ [36]. Также β-catenin-независимый WNT-сигнальный механизм сопряжен с плохим прогнозом у больных с метастазами в печени [27].

При использовании 2-фотонной микроскопии Martin et al. изучили взаимодействие между опухолевой клеткой РМЖ и микроокружением на ранних этапах метастазирования РМЖ, а также сравнили опухолевые очаги в легких и печени. Большинство клеток опухоли продемонстрировали большую экстравазацию в печень (56%) в сравнении с легкими (22%) спустя 24 ч после инъекции опухолевых клеток и появление 2 типов очагов. Большинство из них были одинакового размера и состояли из нескольких клеток между 5 и 12 ч после инъекции, которые способны оставаться в дормантном состоянии в печени. Другой тип генерировал рост сосудистого русла, что приводило к формированию микрометастазов в микроокружении опухоли [36]. Это предполагает, что опухолевые клетки РМЖ демонстрируют различное поведение в зависимости от микроокружения.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ CDK 4/6 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ В 2020–2021 ГГ. ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ И В ПОЗДНИХ ЛИНИЯХ ЛЕЧЕНИЯ

Вопрос молекулярно-генетических различий и фенотипической дискордантности первичной опухоли и метастатического очага особенно остро стоит перед клиническим онкологом при наличии в анамнезе нескольких линий гормонотерапии и химиотерапевтических режимов. Проведенное лечение и процесс прогрессирования опухоли, несомненно, предполагают клональную селекцию и органотропность метастаза со специфичными молекулярно-генетическими особенностями, что необходимо учитывать при индивидуализации плана лечения диссеминированного процесса. Далее будет представлено ретроспективное исследование эффективности КГТ совместно с CDK4/6–ингибиторами при метастатическом РМЖ, в т.ч. в поздних линиях лечения, с подтвержденным люминальным HER2neu-негативным фенотипом. В исследование было включено 74 пациента, которым назначалась комбинированная гормональная терапия (КГТ) совместно с палбоциклибом (n = 19), рибоциклибом (n = 29) и абемациклибом (n = 26). Необходимо отметить, что назначение пероральных форм лекарственных препаратов в 2020–2021 гг. являлось предпочтительной стратегией амбулаторного лечения онкологических заболеваниях с целью предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 среди онкологических пациентов. Таким образом, при анализе данных установлено, что половина больных, включенных в исследование, получала линии паллиативной химиотерапии в анамнезе, в т.ч. более одной. Вероятно, на эти назначения повлиял рецепторный статус биопсийного гистоматериала из метастатического очага с доказанной гормонпозитивностью и отсутствием экспрессии HER2neu.

В общей группе больных средний возраст заболевания составил 48,24 года, медиана (Me) 46 лет (41–57). Люминальный А-тип (ЛА) был представлен у 43 (58,1%) пациентов, люминальный В (ЛВ) – у 31 (41,9%) больного. При анализе предшествующего лечения до назначения КГТ с CDK4/6-ингибиторами выявлено, что линии химиотерапии и гормонотерапии отсутствовали у 31 (42%) больного, 1-я линия гормонотерапии предшествовала у 11 (14,86%) человек, 1-я линия химиотерапии – у 22 (30%) пациентов и более 2 линий химиотерапии включительно – у 21 (28,3%) больного. При подгрупповом анализе в зависимости от полученного препарата было обнаружено, что в группе пациентов, получавших палбоциклиб в рамках ГТ, назначались ингибиторы ароматазы (ИА) 12 (63%) больным, из них совместно с овариальной супрессией – 6 больным, фульвестрант назначался 7 (37%) пациентам. При стадировании заболевания по TNM распространенность Т1 имел 1 пациент (3,4%), Т2 – 12 (41,4%) больных, Т3 – 4 (13,8%) пациента, Т4 – 2 (6,9%) человека. Без метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N0) были 4 (13,8%) пациента, N1 имели 13 (44,8%) человек, N2 – 1 (3,4%) больной, N3 – 1 (3,4%) пациент. Все больные были изначально без отдаленного метастатического поражения. Средний уровень экспрессии эстрогена составил 87,89%, рецепторов к прогестерону – 54,79%, средний уровень индекс-пролиферативной активности Ki-67 составил 21,05%. Люминальный А-тип выявлен у 11 (57,9%) человек, люминальный В – у 8 (42,1%) больных. Локализация метастатического поражения на момент назначения КГТ с CDK4/6-ингибитором: легкие и кости (ЛК) – 6 (20,7%) пациентов; легкие (Л) – 1 (3,4) больной; печень и легкие (ПЛ) – 6 (20,7) человек; кости (К) – 1 (3,4) пациент; ГМ 2 (6,4) человека; лимфоузлы (ЛУ) – 1 (3,4) пациент; кости и яичник (КЯ) – 1 (3,4) человек. Перед назначением КГТ с CDK4/6-ингибитором биопсия метастазов выполнена у 3 пациентов: ЛА-тип установлен в 100% случаев. До назначения КГТ при прогрессировании заболевания пациентам не назначались ХТ и ГТ в 9 (31%) случаях, проведена 1-я линия ГТ у 4 (21%) больных. Одна линия ПХТ назначалась в 5 (17,2%) случаях, 2 линии ХТ – в 3 (10,3%), 3 линии ХТ – в 2 (6,9%), более 4 линий ХТ – в 3 (10,3%) случаях.

В группе пациентов, принимавших рибоциклиб (n = 30), распространенность по классификации TNM: Т1 имели 7 (24,1%), Т2 – 17 (58,6%), Т3 – 2 (6,9%), Т4 – 3 (10,3%) пациента. Поражение регионарных лимфоузлов отсутствовало у 11 (37,9%) больных, N1 установлен у 12 (41,4%) человек, N2 – у 4 (13,8%), N3 – у 2 (6,9%)

● ***Таблица.*** Клинико-морфологические характеристики больных, получивших КГТ совместно с CDK 4/6-ингибиторами
● ***Table.*** Clinical and morphological characteristics of patients who received CHT combined with CDK 4/6 inhibitors

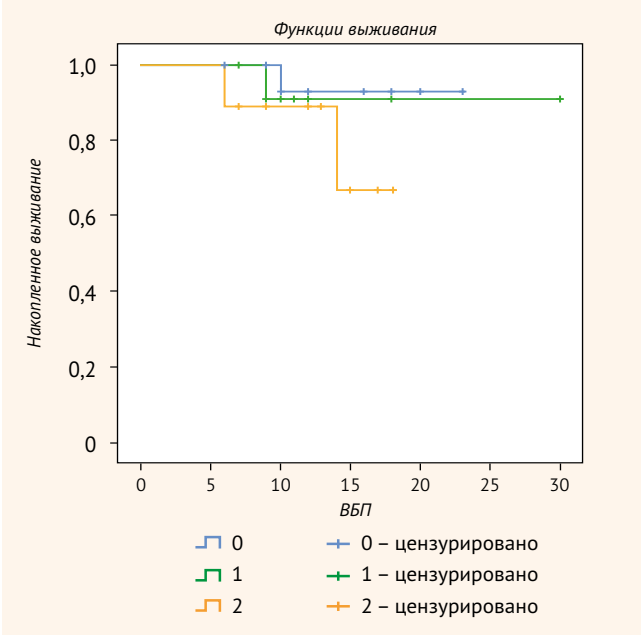
Признак	Кол-во больных (n = 74)		
	Палбоциклиб (n = 19)	Рибоциклиб (n = 29)	Абемациклиб (n= 26)
TNM • T1/T2/T3/T4 • N0/1/2/3 • M0/1	• 1 (3,4%)/12 (41;%)/4 (13,8%)/2 (6,9%) • 4 (13,8%)/13 (44,8%)/1 (3,4%)/1 (3,4%) • 19 (100%)	• 7 (24,1%)/17 (58,6%)/2 (6,9%)/3 (10,3%) • 11 (37,9%)/12 (41,4%)/4 (13,8%)/2 (6,9%) • 23 (79,3%)/6 (20,7%)	• 4 (13,3%)/9 (30%)/2 (6,9%)/1 (3,3%) • 10 (33,3%)/11 (36,7%)/2 (6,7%)/3 (10%) • 18 (60%)/8 (26,7%)
Экспрессия РЭ, ПР, Ki-67 • СУ и Me РЭ • СУ и Me РП • СУ и Me Ki-67	• СУ РЭ – 87,99%, Me – 100% • СУ РП – 54,79%, Me – 60% • СУ Ki-67 – 21%, Me – 20%	• СУ РЭ – 83,1%, Me – 90% • СУ РП – 49,83%, Me – 40% • СУ Ki-67 – 21,62%, Me – 15%	• СУ РЭ – 78%, Me – 25% • СУ РП – 37%, Me – 12% • СУ Ki-67 – 24,42%, Me – 20%
Суррогатный тип первичной опухоли • Люминальный А-тип (ЛА) • Люминальный В-тип (ЛВ)	• 11 (57,9%) • 8 (42,1%)	• 18 (62,1%) • 11 (37,9%)	• 14 (53,8%) • 12 (46,2%)
Локализация метастазов ЛК/Л/ПЛ/К/ГМ/ЛУ/КЯ	6 (20,7%)/1 (3,4)/6 (20,7)/1 (3,4)/2 (6,4)/1 (3,4)/1 (3,4)	8 (27,6%)/5 (17,2%)/7 (23,3%)/5 (17,2%)/0/2 (6,9%)/0	4 (13,3%)/2 (6,7%)/6 (23%)/1 (3,3%), 0/0/0/ плевра и кожа – 1 (3,3%), печень и яичники – 1 (3,3%), брюшина и лимфоузлы – 1 (3,3%)
Лечение до назначения КГТ • не было ХТ и ГТ/1лГТ • 1лХТ/2лХТ • 3лХТ/≥4лХТ	• 9 (31%)/4 (21%)/5 (17,2%)/3 (10,3%)/2 (6,9 %)/3 (10,3%)	• 15 (51,7%)/3 (10%) • 8 (27,6%)/1 (3,4%) • 1 (3,4%)/4 (13,3%)	• 10 (33,3%)/4 (15,3%) • 9 (30%)/4 (13,3%) • 3 (11,5%)/0
Суррогатный тип метастатического очага	Биопсия у 3 пациентов: ЛА-тип 100%	Биопсия у 12 пациентов: ЛА – 6 (50%), ЛВ – 6 (50%)	Биопсия у 10 пациентов: ЛА – 5 (50%), ЛВ – 5 (50%)

пациентов. Первичное отсутствие метастазов выявлено у 23 (79,3%) больных, М1 – у 6 (20,7%) человек. Средний уровень экспрессии ЭР – 83,1%, медиана – 90%, ПР – 49,83%, медиана – 40%. Средний уровень экспрессии Ki-67 – 21,62%, медиана – 15%. По рецепторному статусу первичной опухоли 18 (62,1%) пациентов имели люминальный А-тип, люминальный В-тип выявлен у 11 (37,9%) больных. При назначении КГТ с CDK4/6-ингибитором метастазы локализовались в ЛК у 8 (27,6%) пациентов, в Л – у 5 (17,2%), ПЛ – у 7 (23,3%), К – у 5 (17,2%), ЛУ – у 2 (6,9%) больных. Перед назначением препарата КГТ с CDK4/6-ингибитором выполнена биопсия метастазов у 12 пациентов. При этом люминальный А-тип выявлен в 50%, люминальный В – также в 50% случаев. Отмечена потеря экспрессии РП в 4 случаях, дискордантность типов составила 33%. По поводу прогрессирования до назначения исследуемой терапии не получали ХТ и ГТ 15 (51,7%) больных, 1-я линия ГТ назначалась 3 (10%), 1-я линия ХТ – 8 (27,6%) пациентам, 2 линии ХТ – 1 (3,4%) больному, 3 линии ХТ – 1 (3,4%), более 4 линий ХТ – 4 (13,3%) пациентам. В рамках ГТ назначались ингибиторы ароматазы в 20 (66,7%), фульвестрант – в 10 (33,3%) случаях. В группе абемациклиба (n = 26) в рамках ГТ ИА назначались 19 (73%), фульвестрант – 7 (27%) пациентам. По TNM первичную распространенность Т1 имели 4 (13,3%), Т2 – 9 (30%), Т3 – 2 (6,9%), Т4 – 1 (3,3%) пациент, не имели метастазов в регионарных лимфоузлах 10 (33,3%) больных, N1 встречалась в 11 (36,7%), N2 – в 2 (6,7%), N3 – в 3 (10%) случаях. Отдаленные метастазы отсутствовали (М0) у 18 (60%) больных, М1 было выявлено в 8 (26,7%) случаях. Средний уровень экспрессии ЭР – 78%, Me – 25%, средний уровень ПР – 37%, Me – 12%. Средний уровень Ki-67 составил 24,42%, Me – 20%. Люминальный А-тип выявлен у 14 (53,8%), ЛВ-тип – у 12 (46,2%) больных. Локализация метастазов: ЛК – 4 (13,3%), Л – 2 (6,7%), ПЛ – 6 (23%), кости – 1 (3,3%), плевра и кожа – 1 (3,3%), печень и яичники – 1 (3,3%), брюшина и лимфоузлы – 1 (3,3) случай. Биопсия метастатического очага выполнена у 10 пациентов. Люминальный А-тип выявлен у 50%, люминальный В-тип – у 50% больных. При прогрессировании до назначения КГТ с CDK4/6-ингибитором отсутствовали линии ХТ у 10 (33,3%) человек, 1-я линия ГТ назначалась 4, 1-я линия ХТ – 9 (30), 2 линии ХТ – 4 (13,3), более 3 линий ХТ – 3 (11,5) пациентам (*табл.*).

Для оценки эффективности проанализирован ответ на лечение 53 больных, получавших ингибиторы CDK4/6 более 3 мес. включительно. По RECICT 1.1 стабилизация таргетных очагов отмечена у 34 (64%), частичный ответ – у 19 (36%) человек. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) по методу кривых Каплана – Майера в течение 6 мес. изучена у 42 больных, начавших прием препарата в январе – декабре 2020 г. На момент среза данных в июне 2021 г. прогрессирование процесса выявлено у 4 больных. При повторной биопсии выявлен тройной негативный фенотип в 2 случаях метастазирования в легкие и 2 случая первичной опухоли печени – нейроэндокринная карцинома. В зависимости от предшествующих линий химиотерапии прогрессирование произошло у 1 из 20 пациентов без химиотерапии в анамнезе, у 1 из 13 больных, получивших 1 линию химиотерапии, и у 2 пациентов из 9, получивших более 2 линий химиотерапии.

На момент среза данных 6-месячная ВБП составила 90,47%. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для всех групп не достигнута вне зависимости от количества предшествующих линий ХТ и препарата.

● ***Рисунок.*** Кривые ВБП Каплана – Майера больных метастатическим РМЖ, получивших КГТ совместно с CDK 4/6-ингибиторами с учетом предшествующих линий химиотерапии
● ***Figure.*** Kaplan–Meier curves of progression-free survival (PFS) in patients with metastatic breast cancer who received CHT combined with CDK 4/6 inhibitors with due account for prior chemotherapy lines



Кривые ВБП больных, получивших 1 линию химиотерапии (n = 13) и более 2 линий включительно ХТ (n = 9), не имели статистически значимой разницы в сравнении с группой без предшествующих линий паллиативной химиотерапии (n = 20) (p = 0,757, p = 0,249 соответственно, Log-rank) (*рис.*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования (КИ) показали преимущества КГТ совместно с ингибиторами CDK4/6 в 1 и/или 2 линиях ГТ, а также после 1 линии химиотерапии, в сравнении с ГТ, с увеличением показателей ВБП и ОВ [37–41]. В представленном исследовании более чем у половины больных до ингибиторов CDK4/6 была назначена паллиативная ХТ при прогрессировании. Основные метастатические очаги – кости, легкие, печень – при биопсии представляли люминальные типы, однако была отмечена утрата экспрессии рецептора прогестерона. На момент среза данных у большинства пациентов отмечается длительный клинический эффект, улучшение самочувствия и уменьшение болевого синдрома, в т.ч. в поздних линиях терапии, после химиотерапевтических режимов. С учетом гетерогенности метастатического рака молочной железы, клональной селекции очевидна необходимость молекулярно-генетической характеристики метастазов, в частности, их биопсия. При этом с учетом эффективности ингибиторов CDK4/6 в поздних линиях в КИ и на основании представленного ретроспективного исследования очевидна возможность назначения CDK4/6-ингибиторов как дополнительная опция для диссеминированного процесса. Установлена необходимость проспективных исследований эффективности КГТ совместно с ингибиторами CDK4/6 при метастатическом ГР+HER2neu-негативном РМЖ в поздних линиях терапии при доказанном ГР+HER2neu-негативном рецепторном статусе метастатического очага.

Поступила / Received 27.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2021
Принята в печать / Accepted 25.10.2021

Список литературы / References

1. Gomez-Fernandez C., Daneshbod Y., Nassiri M., Milikowski C., Alvarez C., Nadji M. Immunohistochemically determined estrogen receptor phenotype remains stable in recurrent and metastatic breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(6):879–882. https://doi.org/10.1309/AJCPD1AO3YSYQYNW.
2. Aurilio G., Disalvatore D., Pruneri G., Bagnardi V., Viale G., Curigliano G. et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer.* 2014;50(2):277–289. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.10.004.
3. Schrijver W.A.M.E., Suijkerbuijk K.P.M., van Gils C.H., van der Wall E., Moelans C.B., van Diest P.J. Receptor conversion in distant breast cancer metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(6):568–580. https://doi.org/10.1093/jnci/djx273.
4. Lindström L.S., Karlsson E., Wilking U.M., Johansson U., Hartman J., Lidbrink E.K. et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2601–2608. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.2482.
5. Gong Y., Han E.Y., Guo M., Pusztai L., Sneige N. Stability of estrogen receptor status in breast carcinoma: a comparison between primary and metastatic tumors with regard to disease course and intervening systemic therapy. *Cancer.* 2011;117(4):705–713. https://doi.org/10.1002/cncr.25506.
6. Thompson A.M., Jordan L.B., Quinlan P., Anderson E., Skene A., Dewar J.A. et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R92. https://doi.org/10.1186/bcr2771.
7. Sperduto P.W., Mesko S., Li J., Cagney D., Aizer A., Lin N.U. et al. Estrogen/progesterone receptor and HER2 discordance between primary tumor and brain metastases in breast cancer and its effect on treatment and survival. *Neuro Oncol.* 2020;22(9):1359–1367. https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa025.
8. Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634–1657. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy192.
9. Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R., Blair S.L., Burstein H.J., Cyr A. et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(3):310–320. https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0012.
10. Kao J.-Y., Tsai J.-H.,Wu T.-Y., Wang C.-K., Kuo Y.-L. Receptor discordance and phenotype change in metastatic breast cancer. *Asian Journal of Surgery.* 2021;44(1):192–198. https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.05.032.
11. Deluche E., Antoine A., Bachelot T., Lardy-Cleaud A., Dieras V., Brain E. et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer.* 2020;129:60–70. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.016.
12. Pérol D., Robain M., Arveux P., Mathoulin-Pélissier S., Chamorey E., Asselain B. et al. The ongoing French metastatic breast cancer (MBC) cohort: the example-based methodology of the Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME). *BMJ Open.* 2019;9(2):e023568. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023568.
13. Bertucci F., Ng C.K.Y., Patsouris A., Droin N., Piscuoglio S., Carbuccia N. et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature.* 2019;569(7757):560–564. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1056-z.
14. Ao Z., Shah S.H., Machlin L.M., Parajuli R., Miller P.C., Rawal S. et al. Identification of cancer-associated fibroblasts in circulating blood from patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2015;75(22):4681–4687. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1633.
15. Yates L.R, Knappskog S., Wedge D., Farmery J.H.R., Gonzalez S., Martincorena I. et al. Genomic evolution of breast cancer metastasis and relapse. *Cancer Cell.* 2017;32(2):169–184.e7. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.005.
16. Colombo M., Raposo G., Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30:255–289. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101512-122326.
17. Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T-L., Rodrigues G., Hashimoto A., Mark M.T. et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature.* 2015;527(7578):329–335. https://doi.org/10.1038/nature15756.

18. Fong M.Y., Zhou W., Liu L., Alontaga A.Y., Chandra M., Ashby J. et al. Breast-cancer-secreted miR-122 reprograms glucose metabolism in premetastatic niche to promote metastasis. *Nat Cell Biol.* 2015;17(2):183–194. https://doi.org/10.1038/ncb3094.
19. Ell B., Qiu Q., Wei Y., Mercatali L., Ibrahim T., Amadori D., Kang Y. The microRNA-23b/27b/24 cluster promotes breast cancer lung metastasis by targeting metastasis-suppressive gene prosaposin. *J Biol Chem.* 2014;289(32):21888–21895. https://doi.org/10.1074/jbc.M114.582866.
20. Zhou W., Fong M.Y., Min Y., Somlo G., Liu L., Palomares M.R. et al. Cancer-secreted miR-105 destroys vascular endothelial barriers to promote metastasis. *Cancer Cell.* 2014;25(4):501–515. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.007.
21. Bockhorn J., Dalton R., Nwachukwu C., Huang S., Prat A., Yeeet K. et al. MicroRNA-30c inhibits human breast tumour chemotherapy resistance by regulating TWF1 and IL-11. *Nat Commun.* 2013;4:1393. https://doi.org/10.1038/ncomms2393.
22. Okuda H., Xing F., Pandey P.R., Sharma S., Watabe M., Paiet S.K. et al. miR-7 suppresses brain metastasis of breast cancer stem-like cells by modulating KLF4. *Cancer Res.* 2013;73(4):1434–1444. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2037.
23. Celia-Terrassa T., Liu D.D., Choudhury A., Hang X.,Wei Y., Jose Zamalloa et al. Normal and cancerous mammary stem cells evade interferon-induced constraint through the miR-199a-LCOR axis. *Nat Cell Biol.* 2017;19(6):711–723. https://doi.org/10.1038/ncb3533.
24. Kwakwa K.A., Sterling J.A. Integrin αvβ3 signaling in tumor-induced bone disease. *Cancers (Basel).* 2017;9(7):84. https://doi.org/10.3390/cancers9070084.
25. Leblanc R., Lee S.-C., David M., Bordet J.-C., Norman D.D., Patil R. et al. Interaction of platelet-derived autotaxin with tumor integrin αVβ3 controls metastasis of breast cancer cells to bone. *Blood.* 2014;124(20):3141–3150. https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-568683.
26. Zarrilli G., Businello G., Dieci M.V., Paccagnella S., Carraro V., Cappellesso R. et al. The tumor microenvironment of primitive and metastatic breast cancer: implications for novel therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8102. https://doi.org/10.3390/ijms21218102.
27. Bidwell B.N., Slaney C.Y., Withana N.P., Forster S., Cao Y., Loi S. et al. Silencing of Irf7 pathways in breast cancer cells promotes bone metastasis through immune escape. *Nat Med.* 2012;18(8):1224–1231. https://doi.org/10.1038/nm.2830.
28. Tang X., Shi L., Xie N., Liu Z., Qian M., Meng F. et al. SIRT7 antagonizes TGF-beta signaling and inhibits breast cancer metastasis. *Nat Commun.* 2017;8(1):318. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00396-9.
29. Pascual G., Avgustinova A., Mejetta S., Martín M., Castellanos A., Attolini C.S.O. et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. *Nature.* 2017;541(7635):41–45. https://doi.org/10.1038/nature20791.
30. Gao H., Chakraborty G., Lee-Lim A.P., Mo Q., Decker M., Vonica A. et al. The BMP inhibitor Coco reactivates breast cancer cells at lung metastatic sites. *Cell.* 2012;150(4):764–779. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.035.
31. Song K.H., Park M.S., Nandu T.S., Gadad S., Kim S.-C., Kim M.Y. GALNT14 promotes lung-specific breast cancer metastasis by modulating self-renewal and interaction with the lung microenvironment. *Nat Commun.* 2016;7:13796. https://doi.org/10.1038/ncomms13796.
32. Kim M.Y. Role of GALNT14 in lung metastasis of breast cancer. *BMB Rep.* 2017;50(5):233–234. https://doi.org/10.5483/bmbrep.2017.50.5.055.
33. Bleckmann A., Conradi L.-C., Menck K., Schmick N.A., Schubert A., Rietkötter E. et al. beta-catenin-independent WNT signaling and Ki-67 in contrast to the estrogen receptor status are prognostic and associated with poor prognosis in breast cancer liver metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2016;33(4):309–323. https://doi.org/10.1007/s10585-016-9780-3.
34. Kimbung S., Johansson I., Danielsson A., Veerla S., Brage S.E., Stolt M.F. et al. Transcriptional profiling of breast cancer metastases identifies liver metastasis-selective genes associated with adverse outcome in luminal a primary breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(1):146–157. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-0487.
35. Yang J., Wu N.-N., Huang D.-J., Luo Y.-C., Huang J.-Z., He H.-Y. et al. PPFIA1 is upregulated in liver metastasis of breast cancer and is a potential poor prognostic indicator of metastatic relapse. *Tumour Biol.* 2017;39:1010428317713492. https://doi.org/10.1177/1010428317713492.
36. Martin M.D., Kremers G.-J., Short K.W., Rocheleau J.V., Xu L., Piston D.W. et al. Rapid extravasation and establishment of breast cancer micrometastases in the liver microenvironment. *Mol Cancer Res.* 2010;8(10):1319–1327. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0551.
37. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., Laurentiis M.D, Imet S.A. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptorpositive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–2472. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909.
38. Sledge G.WJr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivotet X. al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy –MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;6(1):116–124. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782.
39. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbecket N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormonereceptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–915. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
40. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–1936. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303.
41. Rugo H.S., Finn R.S., Dieras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A. et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/ human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719–729. https://doi.org/10.1007/s10549-018-05125-4.

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

Лымарь Елена Владимировна, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; tsari29@mail.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

Антипова Виктория Валерьевна, врач-стажер 9-го онкологического отделения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; аспирант кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; viktoryant@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; 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 Y. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; mashelueva@yandex.ru

Elena V. Lymar, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; tsari29@mail.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

Viktoria V. Antipova, Medical Intern at the 9th Oncology Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Graduate Student of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; viktoryant@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-62-67

Оригинальная статья / Original article

Эффективность лорлатиниба в лечении пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого при прогрессировании на кризотинибе: собственный опыт применения

К.К. Лактионов, https://orcid.org/0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru
Е.В. Реутова, https://orcid.org/0000-0002-2154-3376, evreutova@rambler.ru
С.Ю. Крутелева✉**,** https://orcid.org/0000-0002-4573-8477, kruteleva2009@mail.ru
Е.Ю. Антонова, https://orcid.org/0000-0002-9740-3839, elenaantonova5@mail.ru
Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Лорлатиниб является ингибитором тирозинкиназы *ALK* третьего поколения. Еще в 2018 г. препарат прошел процедуру ускоренного одобрения FDA и был рекомендован для лечения больных *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого после прогрессирования на кризотинибе и еще одном ингибиторе *ALK*. Длительное время применение препарата в России было возможно только в рамках клинических исследований или программы расширенного доступа, однако в настоящий момент он становится доступным и в нашей стране.

Цель. Проанализировать общий и интракраниальный ответы на фоне терапии лорлатинибом, а также ее переносимость у пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого, ранее получавших кризотиниб и одну или несколько линий цитостатической терапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 39 пациентов в возрасте от 28 до 76 лет с диагнозом «немелкоклеточный рак легкого». У 36 пациентов была выявлена транслокация в гене *ALK*, у 3 – *ROS1*. До начала терапии лорлатинибом все пациенты успели получить таргетную терапию кризотинибом и одну или несколько линий химиотерапии. Все пациенты получали терапию лорлатинибом в дозировке 100 мг до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Результаты. За период наблюдения к сентябрю 2021 г. объективный ответ достигнут у 28 пациентов (71,7%), у 10 (25,6%) отмечена стабилизация болезни, у одного (2,6%) – прогрессирование. Медиана длительности приема препарата составила чуть больше 40 мес. Прием препарата характеризовался прогнозируемым и управляемым профилем токсичности.

Выводы. Полученные данные указывают на высокую непосредственную эффективность лорлатиниба у пациентов с транслокациями *ALK/ROS1* и не противоречат результатам, полученным в ходе клинических исследований. Препарат лорлатиниб на данный момент получил регистрацию на территории России для лечения немелкоклеточного рака легкого при развитии прогрессирования на фоне приема ингибиторов *ALK* второго поколения или нескольких линий терапии ингибиторами *ALK*.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, транслокация *ALK*, транслокация *ROS1*, лорлатиниб, резистентность

Для цитирования: Лактионов К.К., Реутова Е.В., Крутелева С.Ю., Антонова Е.Ю. Эффективность лорлатиниба в лечении пациентов с *ALK*-позитивным немелкоклеточным раком легкого при прогрессировании на кризотинибе: собственный опыт применения. *Медицинский совет*. 2021;(20):62–67. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-62-67.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of lorlatinib in the treatment of *ALK*-positive non-small cell lung cancer patients with progression on crizotinib: personal experience

Konstantin K. Laktionov, https://orcid.org/0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru
Elena V. Reutova, https://orcid.org/0000-0002-2154-3376, evreutova@rambler.ru
Svetlana Yu. Kruteleva✉**,** https://orcid.org/0000-0002-4573-8477, kruteleva2009@mail.ru
Elena Yu. Antonova, https://orcid.org/0000-0002-9740-3839, elenaantonova5@mail.ru
Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Lorlatinib is a third generation *ALK* tyrosine kinase inhibitor. Back in 2018, the drug underwent accelerated FDA approval and was recommended for the treatment of patients with *ALK*-positive non-small cell lung cancer after progression on crizotinib and another *ALK* inhibitor. For a long time, the use of the drug in Russia was possible only in clinical trials or expanded access program. However, now this drug is becoming available in our country.

Purpose. To analyze the overall and intracranial response during lorlatinib therapy, as well as the tolerability of lorlatinib therapy in patients with *ALK*-positive non-small cell lung cancer who previously received crizotinib and one or more lines of cytostatic therapy.

© Лактионов К.К., Реутова Е.В., Крутелева С.Ю., Антонова Е.Ю., 2021

Materials and methods. The study included 39 patients aged 28 to 76 years, diagnosed with non-small cell lung cancer. In 36 cases, a translocation in the *ALK* gene was detected, in three, a *ROS1* translocation. All patients received targeted therapy with crizotinib and one or more lines of chemotherapy before starting lorlatinib therapy. All patients received 100 mg lorlatinib therapy until disease progression or intolerable toxicity

Results. During the observation period for the moment of September 2021, an objective response was achieved in 28 patients (71.7%), in 10 patients (25.6%) – stabilization of the disease, in one patient (2.6%) – progression. The median duration of the drug was just over 40 months. The drug intake was characterized by a predictable and manageable toxicity profile.

Conclusions. These data indicate a high direct efficacy of lorlatinib in patients with *ALK/ROS1* translocations. The data obtained do not contradict the results obtained in the course of clinical trials. The drug lorlatinib has currently received registration in Russia for the treatment of non-small cell lung cancer in cases of the development of progression while taking second-generation *ALK* inhibitors or several lines of therapy with *ALK* inhibitors.

Keywords: non-small cell lung cancer, *ALK* translocation, *ROS1* translocation, lorlatinib, resistance

For citation: Laktionov K.K., Reutova E.V., Kruteleva S.Yu., Antonova E.Yu. Efficacy of lorlatinib in the treatment of *ALK*-positive non-small cell lung cancer patients with progression on crizotinib: personal experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):62–67. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-62-67.

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

ВВЕДЕНИЕ

Применение молекулярно-генетического тестирования в терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) во всем мире приобретает огромную значимость. В 5–7% случаев у пациентов с диагнозом НМРЛ выявляется транслокация в гене киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase – *ALK*) [1, 2]. Для данной группы пациентов был разработан ряд таргетных препаратов – ингибиторов *ALK* [3]. Такая персонализированная терапия позволила добиться значимых улучшений отдаленных результатов. Имеющийся в настоящее время набор опций для лечения *ALK*-позитивного НМРЛ позволяет рассматривать этих пациентов как благоприятную группу при условии своевременного назначения таргетной терапии [4].

МЕСТО ЛОРЛАТИНИБА В ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ *ALK*-ПОЗИТИВНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Кризотиниб стал первым препаратом, одобренным для лечения метастатического *ALK*-позитивного НМРЛ. Медиана выживаемости без прогрессирования на кризотинибе составила 10,9 мес. [5], что превосходило результаты стандартной химиотерапии. Однако известно, что мутации в домене *ALK*, такие как *G1269A, L1196M, C1156Y, L1152R, S1206Y, 1151Tins, G1202R* и *F1174L*, приводят к развитию резистентности к кризотинибу [6, 7]. Более того, препарат практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем прогрессирование заболевания чаще всего реализуется в головном мозге [8]. Неизбежное прогрессирование заболевания привело к введению в клиническую практику ингибиторов следующего поколения – церитиниба и алектиниба [9, 10], которые также позволили добиться улучшения отдаленных результатов лечения у *ALK*-позитивных пациентов [11]. Тем не менее накопление данных о возможных вариантах мутаций резистентности свидетельствовало о необходимости расширения опций, которые могут быть задействованы в терапии *ALK*-позитивного НМРЛ [12].

Лорлатиниб зарекомендовал себя как очень перспективный препарат для терапии *ALK*-позитивного НМРЛ. Он представляет собой пероральный ингибитор *ALK* и онкогена *ROS1*, разработанный для лечения *ALK*-положительного НМРЛ [13]. Значимыми преимуществами лорлатиниба являются его способность проникать через гематоэнцефалический барьер, а также его эффективность при развившейся резистентности на фоне вторичных мутаций при прогрессировании на ингибиторах *ALK* более ранних поколений [14]. Например, препарат эффективен при наличии мутации *G1202R* [15], которая может приводить к прогрессированию заболевания на алектинибе и церитинибе [16].

В исследовании I–II фазы (NCT01970865) оценивались безопасность и эффективность лорлатиниба у пациентов с прогрессирующим *ALK*- или *ROS1*-положительным НМРЛ [17]. Частота объективного ответа достигла 46% у пациентов с *ALK*-позитивным и 42% – с *ROS1*-позитивным НМРЛ. Более того, интракраниальный контроль наблюдался в 46% случаев (*ALK* – 42, *ROS1* – 60%) [18].

В перспективе применение препарата рассматривается в первой линии терапии *ALK*-позитивного НМРЛ. CROWN – открытое рандомизированное исследование, сравнивающее лорлатиниб с кризотинибом в качестве лечения первой линии у пациентов с *ALK*-положительным НМРЛ, в котором 78% пациентов, получавших кризотиниб, пережили год без развития прогрессирования (95% ДИ 70–84) против 39% (95% ДИ 30–48) в группе кризотиниба [19].

Приведенные ниже данные являются обновлением ранее опубликованных результатов по применению лорлатиниба в рамках программы расширенного доступа на базе Национального медицинского онкологического центра имени Н.Н. Блохина (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с января 2017 г. по июль 2018 г. в рамках программы расширенного доступа были включены 39 пациентов. Критерии включения представляли собой возраст старше 18 лет, статус ECOG 0–2, гистологически/цитологически верифицированный диагноз НМРЛ с транслокацией в генах *ALK* или *ROS1*. Все пациенты ранее успели получить таргетную терапию кризотинибом и одну или более линию стандартной химиотерапии. У части пациентов имелось метастатическое поражение головного мозга, больным ранее проводились таргетная терапия кризотинибом и как минимум один режим стандартной химиотерапии. У всех больных было зарегистрировано прогрессирование на кризотинибе. Допускалось включение больных с метастатическим поражением головного мозга. У пациентов оценивались показатели общего и биохимического анализа крови (в т. ч. уровень общего холестерина и триглицеридов), показатели электрокардиографии (ЭКГ). Все пациенты получали препарат лорлатиниб в стандартной дозировке 100 мг перорально ежедневно до развития прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. На этапе включения все пациенты были обследованы в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (или магнитно-резонансной диффузии всего тела), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, сцинтиграфии костей скелета. Дальнейшее наблюдение за пациентами и контрольные обследования осуществлялись 1 раз в 2 мес. или чаще при наличии показаний.

Характеристика пациентов

Всего были включены 39 пациентов (20 мужчин (51,3%) и 19 (48,7%) женщин) от 28 до 76 лет. Гистологический подтип опухоли у всех пациентов был представлен аденокарциномой. У 36 пациентов была выявлена транслокация в гене *ALK*, у троих – *ROS1*. На момент постановки диагноза у 71,8% пациентов отмечена распространенность болезни, у 17,9% пациентов – III стадия. У 27 пациентов на момент включения были метастазы в головной мозг, по поводу которых 18 пациентов уже успели ранее получить лучевую терапию. Все больные ранее принимали кризотиниб. Число проведенных линий химиотерапии варьировалось от 1 до 4. Длительность приема кризотиниба варьировалась от 6 до 59 мес. Двое пациентов получили две линии таргетной терапии – кризотиниб и церитиниб. Только четверым больным кризотиниб был назначен в первую линию лечения, остальные изначально получили стандартную платиносодержащую терапию (с пеметрекседом, паклитакселом, гемцитабином или этопозидом). Длительность приема кризотиниба составила от 2 до 59 мес., среднее время до прогрессирования на кризотинибе для данных больных составило 15 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На сентябрь 2021 г. непосредственная эффективность лорлатиниба проанализирована у 39 пациентов (*табл.*). Полная регрессия опухоли достигнута у 7 пациентов (17,94%), частичная – у 21 (53,8%) (*рис. 1*). Таким образом, в 71,7% случаев удалось добиться объективного ответа на проводимую терапию. Стабилизация опухолевого процесса сохраняется у 10 больных (25,6%). У одного пациента при первой же оценке было зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в головной мозг, роста основного опухолевого узла, а также значимое ухудшение общего состояния. Среди трех пациентов с транслокацией *ROS1* наилучший ответ был представлен частичной регрессией у двух пациентов, у одного – стабилизацией опухолевого процесса.

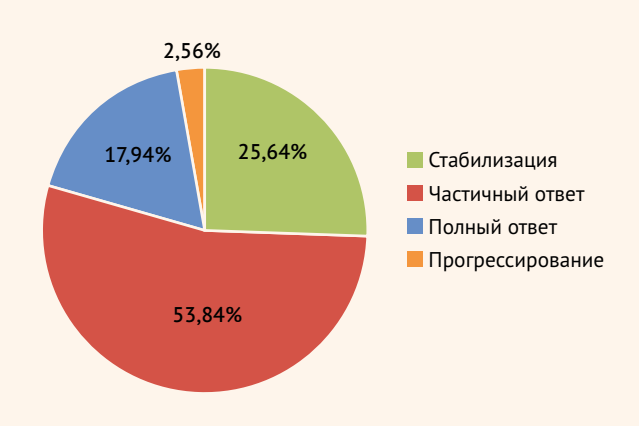
Максимальный период наблюдения за пациентами составляет 55 мес. За это время медиана длительности приема лорлатиниба составила 40,19 мес. Медиана времени до прогрессирования не достигнута (*рис. 2*).

Лечение закончено у 15 пациентов: 12 чел. – в связи с прогрессированием болезни, одна пациентка погибла от резкой декомпенсации сопутствующей патологии, еще одна – в связи с развитием септического эндокардита, у одной пациентки лечение было прекращено из-за обострения сопутствующей патологии.

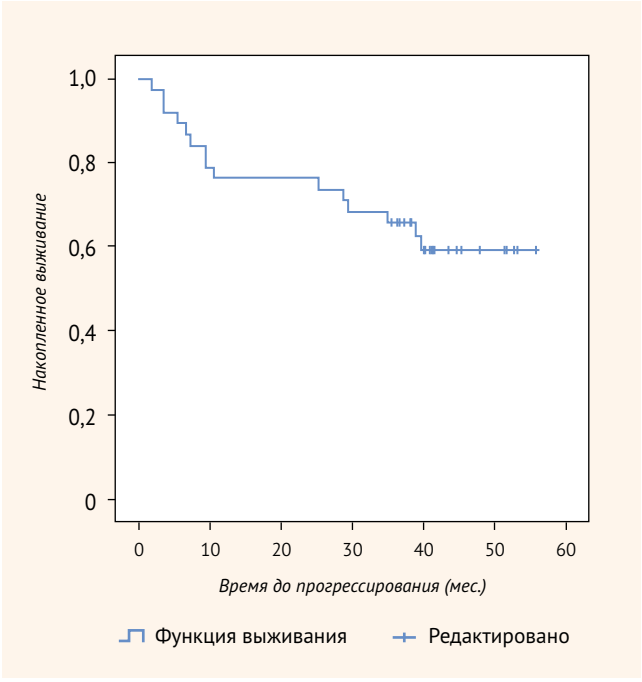
Таблица. Наилучший ответ на терапию лорлатинибом
Table. Best response to lorlatinib therapy

Валидные ответы	Частота	Процент	Валидный процент	Накопленный процент
Полный ответ	7	17,94	17,9	17,9
Частичный ответ	21	53,84	53,8	71,8
Стабилизация	10	25,64	25,6	97,4
Прогресс	1	2,56	2,6	100,0
Всего	39	100,0	100,0	–

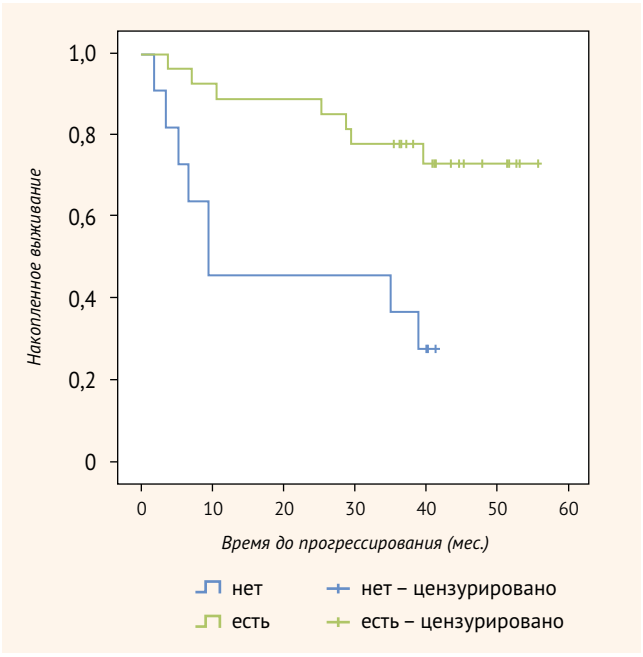
Рисунок 1. Соотношение ответов пациентов на терапию лорлатинибом
Figure 1. Ratio of patients' response to lorlatinib therapy



● ***Рисунок 2.*** Кривая выживаемости больных, принимающих лорлатини
● ***Figure 2.*** Survival curve of patients taking lorlatinib



● ***Рисунок 3.*** Длительность терапии в зависимости от наличия метастазов в головной мозг
● ***Figure 3.*** Duration of therapy depending on the presence of brain metastases



При отдельном анализе интракраниальных ответов стоит отметить, что среди 27 пациентов, у которых были выявлены метастазы в головном мозге, у 20 зафиксирован объективный ответ, из них у 40,7% – полный (11 чел.), у 33,3% – частичный (9 чел.). У 7 пациентов наилучший интракраниальный ответ представлен стабилизацией болезни. Следует отметить, что длительность приема препарата в группе пациентов, имеющих метастатическое поражение головного мозга, оказалась выше, чем в группе пациентов без него (*рис. 3*).

ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ ЛОРЛАТИНИБОМ

Стоит отметить, что все нежелательные явления, возникшие в ходе терапии лорлатинибом, имели управляемый профиль токсичности, что принципиально важно, учитывая длительность терапии и необходимость сохранения удовлетворительного качества жизни. Самые частые нежелательные явления, зафиксированные среди наших пациентов, – это дислипидемия, периферические отеки, прибавка массы тела. Повышение уровня холестерина отмечено у 33 пациентов (84,6%), из них у 8 пациентов 3-й и 4-й ст. У трех пациентов повышение уровня холестерина 1-й ст. было отмечено еще до начала приема лорлатиниба. Уровень холестерина контролировался 1 раз в 2 мес., при необходимости пациент консультировался кардиологом, все пациенты получали и продолжают получать статины при условии продолжения терапии лорлатинибом. Периферические отеки были у 28 пациентов (71,8%), из них у 2 пациентов 3-й ст., прибавка веса наблюдалась у 17 (43,6%) 1–2-й ст. Редукция дозы потребовалась 5 пациентам (12,8%): в одном случае в связи с клинически значимым удлинением интервала QTc, и у двух пациентов был зарегистрирован пульмонит 2-й ст. Еще у одного пациента развился синдром задержки жидкости, сопровождавшийся плевритом, перикардитом, в связи с чем была проведена редукция дозы на 25%. У одной пациентки отмечено обострение сопутствующего заболевания на фоне отягощенного семейного психоневрологического анамнеза. С учетом невозможности исключить связь между приемом лорлатиниба и ухудшением когнитивных функций было принято решение о прекращении таргетной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей статье на основании проанализированных результатов мы показали, что в группе пациентов, принимающих лорлатиниб, более чем в 70% случаев был зарегистрирован объективный ответ. Препарат продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с метастатическим поражением головного мозга (у 74% чел. был зафиксирован объективный ответ, из них в 40,7% случаев полный, в 33,3% – частичная регрессия), при том что продолжительность терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга превысила продолжительность терапии у пациентов без метастатического поражения центральной нервной системы. Прием препарата характеризовался ожидаемым и управляемым профилем токсичности. Наиболее частыми нежелательными явлениями были гиперхолистеринемия, периферические отеки, увеличение массы тела. Лишь 5 пациентам потребовалась коррекция дозы лорлатиниба. Все пациенты при необходимости наблюдались кардиологом, получали сопроводительную терапию.

Эффективность лорлатиниба была продемонстрирована в подгруппе пациентов с *ALK*-позитивным метастатическим НМРЛ, ранее получавших терапию одним или

несколькими ингибиторами *ALK*, в нерандомизированном многоцентровом исследовании B7461001 [19]. В данную подгруппу были включены в т. ч. пациенты с бессимптомными метастазами в головной мозг (метастическое поражение зафиксировано у 69% пациентов). Пациенты получали лорлатиниб в дозе 100 мг перорально один раз в сутки. Основными критериями оценки эффективности были частота объективного ответа и частота интракраниального объективного ответа. Дополнительно оценивалась длительность объективного ответа. Всего в данную подгруппу было включено 215 пациентов, средний возраст которых составил 53 года, исходный статус ECOG был 0 или 1 в 96% случаев. Частота объективного ответа составила 48% (4% – полный ответ и 44% – частичная регрессия). Частота интракраниального контроля достигла 60% [21]. Наиболее частыми (≥ 20%) побочными реакциями были отек, периферическая нейропатия, когнитивные эффекты, одышка, усталость, увеличение массы тела, артралгия, нарушения настроения и диарея. Из ухудшения лабораторных показателей у ≥ 20% пациентов наиболее частыми были гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, анемия, гипергликемия [22].

Таким образом, можно отметить, что полученные в нашем центре данные, несмотря на ограниченную выборку пациентов, не противоречат данным, полученным в ходе клинического исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные указывают на непосредственно высокую эффективность лорлатиниба у пациентов с транслокациями *ALK/ROS1* при прогрессировании на цитостатической терапии и таргетной терапии кризотинибом. Полученные данные не противоречат результатам опубликованных клинических исследований. Профиль токсичности является предсказуемым и хорошо управляемым, в большинстве случаев не требующим отмены таргетной терапии лорлатинибом. Пациенты с метастатическим поражением головного мозга в 74% случаев достигли объективного ответа, что крайне важно, учитывая частоту встречаемости интракраниального поражения при *ALK*-позитивном НМРЛ.

Препарат лорлатиниб получил регистрацию на территории РФ для терапии *ALK*-позитивного НМРЛ при прогрессировании заболевания на фоне приема ингибиторов *ALK* второго поколения или нескольких линий терапии ингибиторами *ALK*. По мере внедрения препарата в широкую клиническую практику стоит ожидать значимых улучшений отдаленных результатов лечения у пациентов, имеющих транслокацию в гене *ALK*.

Поступила / Received 01.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2021
Принята в печать / Accepted 22.10.2021

Список литературы / References

1. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448(7153):561–566. https://doi.org/10.1038/nature05945.
2. Le T., Gerber D.E. ALK alterations and inhibition in lung cancer. *Semin Cancer Biol.* 2017;42:81–88. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2016.08.007.
3. Golding B., Luu A., Jones R., Viloria-Petit A.M. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mol Cancer.* 2018;17(1):52. https://doi.org/10.1186/s12943-018-0810-4.
4. Лактионов К.К., Крутелева С.Ю., Реутова Е.В. Современные подходы к терапии ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет.* 2021;(4S):16–22. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6207/5645.
Laktionov K.K., Kruteleva S. Yu., Reutova E.V. Current approaches to therapy of ALK-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(4S):16–22. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6207/5645.
5. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167–2177. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440.
6. Katayama R., Shaw A.T., Khan T.M., Mino-Kenudson M., Solomon B.J., Halmos B. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med.* 2012;4(120):120ra17. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003316.
7. Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L., Kutateladze T.G., Le A.T., Weickhardt A.J. et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(5):1472–1482. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2906.
8. Shi W., Dicker A.P. CNS Metastases in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and ALK Gene Rearrangement. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):107–109. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9682.
9. Shaw A.T., Kim T.M., Crinò L., Gridelli C., Kiura K., Liu G. et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):874–886. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30339-X.
10. Novello S., Mazières J., Oh I.J., de Castro J., Migliorino M.R., Helland Å. et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol.* 2018;29(6):1409–1416. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy121.
11. Khan M., Lin J., Liao G., Tian Y., Liang Y., Li R. et al. ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC. *Front Oncol.* 2019;8:557. https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00557.
12. Casaluce F., Sgambato A., Sacco P.C., Palazzolo G., Maione P., Rossi A. et al. Resistance to Crizotinib in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with ALK Rearrangement: Mechanisms, Treatment Strategies and New Targeted Therapies. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(2):77–87. https://doi.org/10.2174/1574884711666160502124134.
13. Basit S., Ashraf Z., Lee K., Latif M. First macrocyclic 3rd-generation ALK inhibitor for treatment of ALK/ROS1 cancer: Clinical and designing strategy update of lorlatinib. *Eur J Med Chem.* 2017;134:348–356. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.032.
14. Shaw A.T., Friboulet L., Leshchiner I., Gainor J.F., Bergqvist S., Brooun A. et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med.* 2016;374(1):54–61. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508887.
15. Baglivo S., Ricciuti B., Ludovini V., Metro G., Siggillino A., De Giglio A., Chiari R. Dramatic Response to Lorlatinib in a Heavily Pretreated Lung Adenocarcinoma Patient Harboring G1202R Mutation and a Synchronous Novel R1192P ALK Point Mutation. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8):e145–e147. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.03.017.
16. Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S., Friboulet L., Leshchiner I., Katayama R. et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118–1133. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596.
17. Shaw A.T., Felip E., Bauer T.M., Besse B., Navarro A., Postel-Vinay S. et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1590–1599. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0.
18. Chen J., Ruiz-Garcia A., James L.P., Peltz G., Thurm H., Clancy J., Hibma J. Lorlatinib Exposure-Response Analyses for Safety and Efficacy in a Phase I/II Trial to Support Benefit-Risk Assessment in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(5):1273–1281. https://doi.org/10.1002/cpt.2228.
19. Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., Felip E., Goto Y., Liu G. et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2018–2029. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187.

20. Лактионов К.К., Реутова Е.В., Кормош Н.Г., Бредер В.В., Горохов А.Е. Лорлатиниб у ALK-позитивных больных НМРЛ после прогрессирования на кризотинибе. Результаты предварительного анализа. *Вопросы онкологии.* 2019;65(3):386–392. https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-386-392. Laktionov K.K., Reutova E.V., Kormosh N.G., Breder V.V., Gorokhov A.E. Lorlatinib in ALK-positive NSCLC patients after progression to crizotinib. Preliminary analysis results. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology.* 2019;65(3):386–392. (In Russ.) https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-3-386-392.
21. Solomon B.J., Besse B., Bauer T.M., Felip E., Soo R.A., Camidge D.R. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654–1667. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1.
22. Bauer T.M., Shaw A.T., Johnson M.L., Navarro A., Gainor J.F., Thurm H. et al. Brain Penetration of Lorlatinib: Cumulative Incidences of CNS and Non-CNS Progression with Lorlatinib in Patients with Previously Treated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Target Oncol.* 2020;15(1):55–65. https://doi.org/10.1007/s11523-020-00702-4.

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) №17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lkoskos@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru

Крутелева Светлана Юрьевна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; kruteleva2009@mail.ru

Антонова Елена Юрьевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; SPIN-код: 6335-7053; elenaantonova5@mail.ru

Information about the authors:

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

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru

Svetlana Yu. Kruteleva, Oncologist, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; kruteleva2009@mail.ru

Elena Yu. Antonova, Postgraduate Student of the Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; elenaantonova5@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-68-74

Клинический случай / Clinical case

Роль постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином при HER2-положительном раке молочной железы

Е.В. Лубенникова✉, https://orcid.org/0000-0001-5289-7866, lubennikova@yandex.ru
Я.В. Вишневская, https://orcid.org/0000-0002-4066-179X, yana_vishn@list.ru
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме
Широкое внедрение в практику анти-Her2 агентов изменило природное течение Her2-положительного рака молочной железы. Использование трастузумаба в неоадъювантных режимах, а в дальнейшем и двойной анти-Her2 блокады с пертузумабом, значимо повысило шансы на полное излечение. Однако среди больных с ранними и местнораспространенными формами Her2-положительного рака имеется когорта с крайне неблагоприятным прогнозом: не достигшие полной патоморфологической регрессии опухоли после проведенной неоадъювантной химиотерапии.
Наличие резидуальной опухоли при Her2-положительном раке молочной железы долгое время оставалось лишь прогностически неблагоприятным фактором без возможности влияния на исход болезни. Результаты международного исследования III фазы KATHERINE, продемонстрировавшие высокую эффективность постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином (T-DM1) в данной когорте пациентов, утвердили новый стандарт лечения. Благодаря адъювантной терапии T-DM1 возможность значимо улучшить отдаленные результаты определила предиктивные характеристики морфологического ответа в отношении выбора тактики лечения, что стало важным аргументом в пользу проведения неоадъювантной терапии у больных не только местнораспространенным, но и первично резектабельным Her2-положительным РМЖ с последующей персонализацией терапии.
В данной статье представлен собственный опыт проведения постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином у молодой пациентки с наличием резидуальной опухоли. Обобщены данные основных исследований при раннем Her2-положительном раке молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2-позитивный РМЖ, неоадъювантная терапия, адъювантная терапия, постнеоадъювантная терапия, трастузумаб эмтанзин, T-DM1, трастузумаб, пертузумаб, KATHERINE, iDFS, остаточная опухоль, патоморфологическая регрессия, pCR

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Вишневская Я.В. Роль постнеоадъювантной терапии трастузумабом эмтанзином при HER2-положительном раке молочной железы. *Медицинский совет*. 2021;(20):68–74. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-68-74.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of Post-Neoadjuvant therapy with trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer

Elena V. Lubennikova✉, https://orcid.org/0000-0001-5289-7866, lubennikova@yandex.ru
Yana V. Vishnevskaya, https://orcid.org/0000-0002-4066-179X, yana_vishn@list.ru
Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract
The widespread introduction of anti-HER2 agents has changed the natural course of Her2-positive breast cancer. The use of trastuzumab, and later dual anti-HER2 blockade with pertuzumab, in neoadjuvant regimens significantly increased the chances of complete cure. However, among patients with early and locally advanced forms of Her2-positive cancer, there is a cohort with an extremely unfavorable prognosis – tumors that have not achieved complete pathomorphological regression after neoadjuvant chemotherapy.
The presence of a residual tumor in Her2-positive breast cancer has long been only a prognostically unfavorable factor without the potential to influence disease outcome. The results of the international phase III study KATHERINE, which demonstrated the high efficacy of post-adjuvant therapy with trastuzumab emtansine (T-DM1) in this patient cohort, have established a new standard of care. Due to T-DM1 adjuvant therapy, the possibility to significantly improve long-term results determined the predictive characteristics of the morphological response to the choice of treatment tactics, which became an important argument in favor of neoadjuvant therapy in patients with not only locally advanced but also primarily resectable Her2-positive breast cancer, followed by personalization of therapy.
This article presents our own experience with post-neoadjuvant therapy with trastuzumab emtansine in a young patient with a residual tumor. The data of the main studies in early Her2-positive breast cancer are summarized.

© Лубенникова Е.В., Вишневская Я.В., 2021

Keywords: breast cancer, HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, postneoadjuvant therapy, trastuzumab emtansine, T-DM1, trastuzumab, pertuzumab, KATHERINE, iDFS, residual tumor, pathological regression, pCR

For citation: Lubennikova E.V., Vishnevskaya Y.V. Role of Post-Neoadjuvant therapy with trastuzumab emtansine in HER2-positive breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(20):68–74. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-68-74.

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

ВВЕДЕНИЕ

До недавнего времени Her2-положительный подтип рака молочной железы (РМЖ) ассоциировался с самым неблагоприятным прогнозом. Занимая 15–20% от всех злокачественных опухолей молочных желез [1], данный вариант характеризуется агрессивной биологией и низкой чувствительностью к химио- и эндокринотерапии [2, 3]. Однако разработка и внедрение в практику таргетных анти-HER2 препаратов радикально изменили природное течение болезни, значительно улучшив прогноз для пациенток при любой распространенности [4]. Множество клинических исследований направлено на повышение эффективности терапии ранних форм Her2-положительного рака. Использование трастузумаба, а в дальнейшем и двойной анти-Her2 блокады с Пертузумабом в неоадъювантных и адъювантных режимах, значительно повысило шансы пациенток на полное излечение. Однако среди больных с ранними и местнораспространенными формами Her2-положительного рака молочной железы имеется когорта с крайне неблагоприятным прогнозом: пациентки с резидуальной опухолью после проведенной неоадъювантной химиотерапии. Применение T-DM1 в адъювантном режиме позволило значимо снизить риск прогрессирования у пациенток с остаточной опухолью и стало современным стандартом терапии раннего Her2-полжительного рака.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛНОЙ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ ПРИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РАКЕ

Современные стандарты неоадъювантной терапии, включающие таргетные препараты, позволили значительно улучшить показатели выживаемости больных с локализированными стадиями болезни [5–7]. Высокая эффективность двойной анти-Her2 блокады при метастатической болезни подтолкнула нас к изучению данного подхода в неоадъювантных режимах. Ряд исследований по изучению эффективности лапатиниба (NeoALTTO [8], CALGB 40601 [9], NSABP B-41 [10]) и пертузумаба (NeoSphere [11, 12], TRYPHAENA [13]) в комбинациях с химиотерапией и трастузумабом использовали в качестве конечной точки частоту достижения полного патоморфоза (pCR) как суррогатный маркер безрецидивной выживаемости.

В крупнейшем мета-анализе 2013 г. CTNeoBC [14], где были обобщены данные более 12 000 больных РМЖ, получивших неоадъювантную терапию, было продемонстрировано значительное улучшение показателей выживаемости, в т.ч. снижение риска смерти на 64% (ОР 0,36; 95% ДИ 0,31–0,42) в когорте больных, достигших полной морфологической регрессии опухоли. Наиболее значимыми различия были для трижды негативного и Her2-позитивного подтипов рака молочной железы (*рис. 1*).

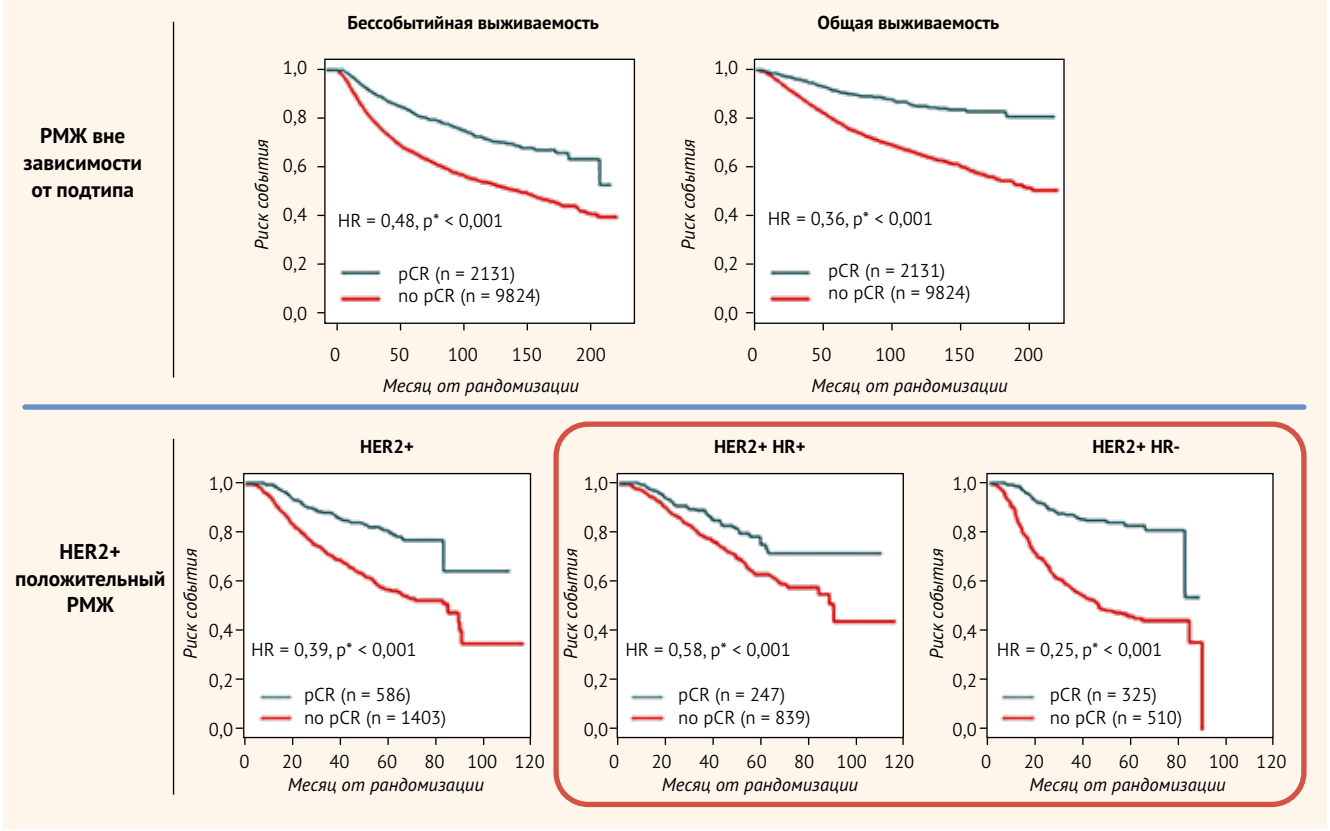
Опубликованный в 2020 г. метаанализа, целью которого было оценить значение достижения pCR при Her2-положительном РМЖ [15], включил данные 3710 больных, у 1499 из которых был достигнут полный морфологический регресс опухоли после проведенной НАХТ с включением анти-Her2 терапии. Результаты демонстрируют значительное улучшение показателей выживаемости при достижении pCR во всех подгруппах. Классические факторы неблагоприятного прогноза, такие как исходный размер и вовлеченность л/узлов, также сохраняли свое влияние на прогноз.

Любопытные результаты были получены в ходе другого мета-анализа, оценившего результаты 5 крупных неоадъювантных исследований при Her2-положительном раке: HannaH (NCT00950300), NeoSphere (NCT00545688), TRYPHAENA (NCT00976989), BERENICE (NCT02132949), и KRISTINE (NCT02131064) [16]. 1764 больных получили комбинации неоадъювантной и адъювантной химиотерапии с трастузумабом +/- пертузумабом. Достижение полной морфологической регрессии обеспечило снижение риска рецидива болезни на 67% вне зависимости от рецепторного статуса и стадии болезни (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43). 3-летняя бессобытийная выживаемость у больных с pCR несколько отличалась в зависимости от проводимой терапии. Так, в группе, получавшей в неоадъювантной режиме трастузумаб и продолжившей терапию трастузумабом в адъювантном режиме, она составила 87% (95% ДИ 82–90%), у больных, получавших в неоадъювантном режиме трастузумаб + пертузумаб и переведенных на монотерапию трастузумабом, – 92% (95% ДИ 87–95%), максимальный показатель выживаемости – 95% (95% ДИ 90–97%) – зафиксирован для группы больных продолживших получать двойную анти-Her2 блокаду в адъювантном режиме.

СТРАТЕГИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Применение двойной анти-Her2 блокады (трастузумаб + пертузумаб) в неоадъювантных режимах химиотерапии позволило достоверно чаще достигать полного патоморфологического регресса опухоли. Однако до 40%

● ***Рисунок 1.*** Влияние достижения pCR на показатели выживаемости при различных подтипах РМЖ
● ***Figure 1.*** Effect of achieving pCR on survival rates in different subtypes of breast cancer



больных после проведенного полного курса терапии имеют остаточную опухоль [7, 14, 17]. Как было доказано, данная когорта пациентов имеет худшие показатели как безрецидивной, так и общей выживаемости [8, 18].

Классический подход проведения адъювантной терапии после хирургического лечения Her2-положительного РМЖ изменился в пользу проведения неоадъювантной терапии. Несмотря на то, что данный подход не имел доказанных преимуществ относительно безрецидивной и общей выживаемости, он позволял в большей частоте случаев сократить объем хирургического вмешательства и оценить морфологический регресс опухоли (чувствительность опухоли к проводимому лечению), определив пациенток высокого риска по возврату болезни – резистентных больных.

Вне зависимости от достигнутого результата всем пациенткам в адъювантном режиме продолжалась анти-Her2 терапия трастузумабом с пертузумабом или без него, и эндокринотерапия – по показаниям. Таким образом, наличие резидуальной опухоли имело лишь прогностическое значение. Продолжение терапии, к которой опухоль оказалась нечувствительной, казалось малоперспективным и подтолкнуло к изучению дополнительных адъювантных режимов («постнеоадъювантных»), способных повысить эффективность лечения раннего Her2-положительного рака. Результаты исследования KATHERINE [19] подтвердили эффективность терапии трастузумабом эмтанзинов в поснеоадъювантном режиме у пациенток с остаточной опухолью.

T-DM1 ПРИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) первый в своем классе конъюгат гуманизированного моноклонального антитела (трастузумаб) и цитостатического агента (DM1, производное мейтанзина – ингибитор полимеризации тубулина), связанных стабильным тиоэфирным линкером MCC (4-(N-малиенимидометил) циклогексан-1-карбоксилат). Данный линкер обеспечивает расщепление препарата внутри опухолевой клетки-мишени, минимизируя токсическое действие на другие ткани [20]. После публикации результатов исследования III фазы EMILIA [21] терапия T-DM1 стала стандартом 2-й линий терапии метастатического Her2-положительного РМЖ. В исследование включались пациентки, ранее получившие трастузумаб-содержащую терапию, контрольная группа больных получала терапию в режиме капецитабин + лапатиниб. Использование T-DM1 позволило значительно увеличить медиану общей выживаемости (ОВ) до 29,9 мес., по сравнению с 25,9 мес. в контрольной группе (ОР 0,75, 95% ДИ 0,64–0,88), улучшив переносимость лечения, сократив частоту нежелательных явлений >3 степени с 60% в контрольной группе до 48% [21].

Высокая эффективность T-DM1 подтвердилась и в исследовании III фазы TH3RESA [22], до включения в которое пациенты успели получить 2 и более линии терапии с включением анти-Her2 агентов по поводу метастатической болезни. При медиане наблюдения 30,5 мес. значительно большая медиана ОВ наблюдалась

в группе терапии трастузумабом эмтанзином: 22,7 мес. против 15,8 мес. в группе терапии по выбору врача (ОР 0,68, 95% ДИ 0,54–0,85), также продемонстрировав более благоприятный профиль безопасности. Наиболее частыми нежелательными явлениями, характерными для терапии T-DM1, были тромбоцитопении, анемии, повышение уровня печеночных ферментов [21, 22].

ТРАСТУЗУМАБ ЭМТАНЗИН ПРИ РАННЕМ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ РМЖ

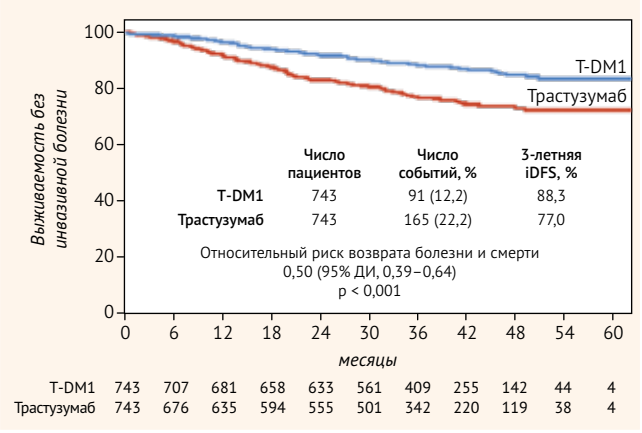
Эффективность и безопасность применения трастузумаб эмтанзина при метастатической болезни стала основанием для изучения препарата при раннем Her2-положительном РМЖ. Оптимизировать постнеоадъювантную терапию, тем самым снизить процент рецидивов заболевания, в неблагоприятной подгруппе пациентов с остаточной опухолью – актуальный вопрос лечения раннего Her2-положительного РМЖ. Именно он лег в основу исследования III фазы KATHERINE [19]. В исследование включались пациенты с остаточной инвазивной опухолью, получившие ⩾6 циклов (16 нед.) НАХТ, включавшей ⩾9 нед. таксансодержашей терапии и минимум 9 нед. терапии трастузумабом. Допускалась терапия антрациклинами, алкилирующими агентами и комбинация с другими анти-Her2 препаратами (около 18% больных получали комбинацию с пертузумабом в неоадъювантном режиме). Пациенты рандомизировались 1:1 для получения 14 циклов трастузумаба или T-DM1, адъювантная эндокринотерапия и адъювантная лучевая терапия проводились по показаниям одновременно с анти-Her2 терапией. Основной конечной точкой исследования была определена «выживаемость без инвазивного заболевания» (iDFS) – время от рандомизации до возникновения одного из следующих событий: рецидив инвазивного рака ипсилатеральной молочной железы, рецидив локально-регионарного инвазивного РМЖ, контрлатеральный инвазивный РМЖ, отдаленный рецидив заболевания или смерти по любой причине. Вторичными конечными точками явились выживаемость без признаков заболеваний (включая неинвазивный РМЖ), общая выживаемость, выживаемость без отдаленных метастазов и безопасность.

При медиане наблюдения в 41,4 мес. 3-летняя iDFS в группе T-DM1 значительно превзошла показатели контрольной группы и составила 88,3% против 77,0% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,39 to 0,64; p < 0,001) (*рис. 2*). Подгрупповой анализ продемонстрировал преимущество в выживаемости без инвазивного заболевания в группе терапии T-DM1 вне зависимости от подтипа РМЖ, распространенности и варианта неоадъювантной антиHER2-терапии.

На момент промежуточного анализа отдаленные метастазы были диагностированы у 10,5% пациенток (n = 78) в когорте T-DM1 и у 15,9% больных (n = 118) в контрольной группе. Риск развития отдаленного рецидива был достоверно ниже в группе пациентов, получавших T-DM1 (ОР = 0,60; 95% ДИ 0,45–0,79).

Важно отметить, что частота поражения центральной нервной системы (ЦНС) в качестве первого сайта метастазирования была выше в группе терапии T-DM1: 5,9% против 4,3% в группе трастузумаба, тем не менее общее число больных с поражением ЦНС было сопоставимо в двух когортах: 6,1% и 5,4%, соответственно [23]. Поражение головного мозга как единственное проявление метастатической болезни чаще отмечалось в группе трастузумаба эмтанзина: 4,8% в сравнении с 2,8% в контрольной группе. Сроки реализации очагов в ЦНС были значимо бо́льшими, медиана в группе терапии T-DM1 составила 17,5 мес. против 11,9 мес. в группе трастузумаба (*табл. 1*).

● ***Рисунок 2.*** 3-летняя iDFS в исследовании KATHERINE
● ***Figure 2.*** 3-year iDFS in the KATHERINE study



● ***Таблица 1.*** Случаи метастатического поражения ЦНС в исследовании KATHERINE
● ***Table 1.*** Incidence of metastatic CNS lesions in the KATHERINE study

Метастатическое поражение ЦНС в исследовании KATHERINE		
N (%)	T-DM1 (n = 743)	Трастузумаб (n = 743)
Пациенты с мтс поражением ЦНС • мтс в ЦНС как первое iDFS событие • поражения ЦНС как второе и последующие события	45 (6,1) 44(5,9) 1 (0,1)	40 (5,4) 32 (4,3) 8 (1,1)
Поражение ЦНС – единственное проявление мтс болезни	36 (4,8)	21 (2,8)
Медиана времени до поражения ЦНС, мес.	17,5	11,9

В настоящее время мы не располагаем зрелыми данными по общей выживаемости, однако на момент первого промежуточного анализа в группе стандартного адъювантного лечения трастузумабом было зафиксировано 56 смертей, в то время как в группе терапии T-DM1 – только 42 случая.

В ходе исследования KATHERINE новых данных о безопасности применения трастузумаба эмтанзина получено не было. Одним из частых нежелательных явлений была периферическая сенсорная нейропатия, которая развилась у 138 пациентов (18,6%), в сравнении с 6,9% в группе терапии трастузумабом. Пневмониты (любой степени) были отмечены у 19 пациентов в группе T-DM1 (2,6%) и у 6 пациентов в группе трастузумаба (0,8%). Повышенные уровни аминотрансфераз любой степени чаще встречались в группе T-DM1 (АЛТ – у 23,1% и АСТ – у 28,4% пациентов), по сравнению с группой терапии трастузумабом (АЛТ – у 5,7% и АСТ – у 5,6% пациентов).

На основании полученных данных постнеоадъювантная терапия трастузумабом эмтанзином была зарегистрирована как терапия выбора у больных с остаточной инвазивной опухолью после проведенной неоадъювантной терапии по поводу Her2-положительного РМЖ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С момента регистрации нового показания в 2019 г. в России уже был накоплен собственный внушительный опыт применения трастузумаба эмтанзина в постнеоадъювантном режиме. В нашей клинике наблюдается молодая пациентка, 1996 г.р., с диагнозом «рак правой молочной железы T4N1M0». История ее болезни началась в ноябре 2019 г. через 3 месяца по окончании грудного вскармливания. Пациентка самостоятельно обнаружила образование в правой молочной железе, по месту жительства проводилась терапия по поводу мастита, однако эффекта от проводимого лечения не наблюдалось, образование увеличивалось в размере, появился отек и гиперемия кожи. Пациентка была направлена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина для диагностики и определения тактики лечения.

По данным маммографического исследования и УЗИ (декабрь 2019 г.) кожа и ареола были отечны. В верхне-наружном квадранте – сливающиеся образования на площади 5,2х2,2 см. В правой аксиллярной области л/узлы до 1,7 см, в правой подключичной области л/узел до 1,0 см. Выполнена пункция лимфатических узлов, диагностирован мтс рака в подмышечном л/узле, признаки гиперплазии подключичного л/узла без опухолевых клеток. Выполнена биопсия образования правой молочной железы, при гистологическом исследовании обнаружен инфильтративный протоковый рак G2. ИГХ показала РЭ-6б, РП-6б, Her2-2+, Ki67-30%. При FISH-исследовании выявлена амплификация HER2. При комплексном обследовании данные о наличии отдаленных метастазов не получены.

Особенности лечения пациентки обсуждались на мультидисциплинарном консилиуме, учитывая распространенность и морфологические характеристики болезни, было рекомендовано проведение неоадъювантной терапии. В период с января 2020 г. по март 2020 г. было проведено 4 цикла в режиме ddAC (доцетаксел 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 каждые 2 недели на фоне терапии Г-КСФ). Клинический эффект – частичная регрессия. С марта 2020 г. по июнь 2020 г. был проведен II блок неоадъювантной терапии: 4 цикла доцетаксел 75 мг/м^2 + трастузумаб 6 мкг (нагрузочная доза 8мг/кг) + пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) каждые 3 недели. Отмечена положительная динамика в рамках частичной регрессии опухоли. По данным контрольной маммографии и УЗИ, проведенным в июне 2020 г., сохраняется незначительный отек ареолы, в верхне-наружном квадранте наблюдается ассиметрия ткани на площади 2,5 х 1,8 см. Измененные л/узлы не определились.

16 июля 2020 г. пациентке выполнена радикальная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией экспандером. При гистологическом исследовании послеоперационного материала обнаружены в ткани молочной железы остаточная опухоль 1,8 х 1,6 х 1,1 см: обширные поля фиброза с ксантогранулемами, единичными внутрипротоковыми структурами рака, по периферии которых видны немногочисленные комплексы рака, RCB-II (1.477), в 5 из 12 л/узлов были признаки полного лечебного патоморфоза. ИГХ исследование показало РЭ-3б, РП-0б, Her2-3+, Ki67 – оценить невозможно.

Учитывая наличие остаточной опухоли, объем проведенной неоадъювантной терапии, исходные клинико-морфлогические харектеристики опухоли, пациентке было назначено адъювантной лечение, включавшее проведение 14 циклов T-DM1, адъювантную лучевую терапию, адъювантную эндокринотерапию ингибиторами ароматазы на фоне овариальной супрессии, профилактическую терапию остеомодифицирующими агентами.

С июля 2020 г. по апрель 2021 г. было выполнено 14 введений адъювантной терапии T-DM1 3,6 мг/кг, продолжены введения гозерелина. С июля 2020 г. – адъювантная терапия летрозолом 2,5мг/сут внутрь ежедневно. В августе 2020 г. была выполнена адъювантная лучевая терапия на реконструированную железу и зоны лимфооттока СОД 40,05 Гр.

Пациентка перенесла лечение удовлетворительно, были отмечены нежелательные явления, не потребовавшие коррекции доз и сроков введения препарата. Отмечено повышение уровня АЛТ (до 57 МЕ/л, норма: 4–40) и АСТ (до 44 МЕ/л, норма: 2–37) 1-й ст. на 3–5 цикле. Астения 1-й ст. и периферическая нейропатия 1-й ст. сохранялись после проведенной неоадъювантной терапии и во время терапии трастузумабом эмтанзином не усиливались.

Пациентка вернулась к привычному образу жизни, воспитывает 4-летнего сына и находится под динамическим наблюдением. На момент последнего осмотра и контрольного обследования в сентябре 2021 г. признаки прогрессирования болезни не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на проведенный полный курс неоадъювантной химиотерапии с двойной анти-Her2 блокадой, в случае с нашей пациенткой достичь полной патоморфологической регрессии не удалось. Одной из причин является люминальный подтип опухоли. Как было показано рядом исследований, наличие в опухоли рецепторов половых гормонов сопряжено со значительно более низкой частотой полных регрессий [7, 11, 12, 24]. Так, в исследовании III фазы TRAIN-2, в котором использовалась комбинация трастузумаб + пертузумаб в антрациклиновых и безантрациклиновых режимах, pCR в подгруппах люминального Her2-положительного РМЖ результат был достигнут только в 51–55% случаев, что на 28–39% ниже, чем в группах нелюминального рака [25].

Если мы обратимся к характеристикам больных, включенных в исследование KATHERIN, то увидим, что подавляющее большинство пациенток имели люминальный Her2-положительный подтип – 72% [26, 27], что также объясняется более низкой частотой pCR в этой когорте. Однако постнео-

адъювантная терапия трастузумабом эмтанзином показала свою эффективность относительно выживаемости без инвазивной опухоли вне зависимости от рецепторного статуса [23, 28]. Результаты же недавно опубликованного продгруппового анализа исследования KATHERINE [23] демонстрируют самые высокие показатели 3-летней IDFS как раз в группе исходно резектабельного гормонрецептор положительного рака с поражением л/узлов – 91,4%, в сравнении с 77,2% в контрольной группе, достоверное снижение риска прогрессирования для таких пациентов составило 57% (ОР 0,43, 95% ДИ 0,25–0,75) (*табл. 2*).

Наша пациентка прошла все 14 циклов терапии T-DM1 без значимой токсичности. Как и ожидалось, количество нежелательных явлений в группе терапии трастузумабом эмтанзином было выше [29], однако 71% больных завершили 14 запланированных циклов терапии полностью. Профиль токсичности предсказуем и управляем и не требует отмены лечения на время проведения лучевой терапии, комбинируется с любым режимом адъювантной эндокринотерапии, не сказываясь на переносимости лечения при сохранении высокого качества жизни пациенток [30].

Не так давно экспрессия Her2/neu при РМЖ являлась лишь фактором неблагоприятного прогноза при любой стадии болезни. Однако внедрение в практику анти-HER агентов кардинально изменило отношение к данной болезни, именно пациентки с данным подтипом сегодня имеют самые высокие показатели выживаемости при распространенной болезни и самые высокие шансы на выздоровление при ранних стадиях. Именно стратегическое планирование лечения обеспечивает такие высокие результаты. Так, и с достижением полного лечебного патоморфоза еще несколько лет назад отсутствие pCR после проведенной НАХТ при HER2-положительном РМЖ являлось отрицательным прогностическим фактором. Возможность значительно улучшить отдаленные результаты благодаря адъювантной терапии T-DM1 определила предиктивные характеристики морфологического ответа в отношении выбора тактики лечения и стала важным аргументом в пользу проведения неоадъювантной терапии у больных не только местнораспространенным, но и первично резектабельным Her2-положительным РМЖ.

Таблица 2. Показатели выживаемости без инвазивной опухоли в подгруппах высокого риска исследования KATHERINE

Table 2. Survival rates without invasive tumor in high-risk subgroups of the KATHERINE study

iDFS у больных с неблагоприятным прогнозом, исследование KATHERINE			
	T-DM1	ОР (ДИ)	Трастузумаб
Нерезектабельные опухоли, вне зависимости от РЭ/РП и ypN статуса • число событий, n/N (%) • 3-летняя iDFS, % (95% ДИ)	42/185 (22,7) 76,0 (70,0–82,4)	0,54 (0,37–0,80)	70/190 (36,8) 60,2 (52,7–67,8)
Резектабельные с ypN+ и РЭ/РП- • число событий, n/N (%) • 3-летняя iDFS, % (95% ДИ)	14/58 (24,1) 76,0 (64,5–87,5)	0,72 (0,35–1,50)	15/52 (28,8) 69,5 (56,1–82,9)
Резектабельные с ypN+ и РЭ/РП+ • число событий, n/N (%) • 3-летняя iDFS, % (95% ДИ)	19/168 (11,3) 91,4 (86,6–96,2)	0,43 (0,25–0,75)	37/167 (22,2) 77,2 (70,2–84,1)
Резектабельные с ypN0 и РЭ/РП- • число событий, n/N (%) • 3-летняя iDFS, % (95% ДИ)	7/69 (10,1) 91,1 (84,3–97,9)	0,43 (0,17–1,06)	14/68 (20,6) 77,2 (66,5–87,9)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторы неблагоприятного прогноза при раннем и местнораспространенном раке молочной железы, такие как наличие экспрессии/амплификации Her2 и недостижение полной регрессии после проведенной неоадъювантной терапии, перешли в разряд контролируемых. Внедрение в клиническую практику адъювантной терапии T-DM1 (трастузумабом эмтанзином) – еще одна ступень персонализированного лечения, приближающая наших пациентов к полному выздоровлению.

Поступила / Received 04.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 21.10.2021
Принята в печать / Accepted 26.10.2021

Список литературы / References

1. Pauletti G., Dandekar S., Rong H., Ramos L., Peng H., Seshadri R., Slamon D.J. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol.* 2000;18(21):3651–3664. https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.21.3651.
2. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177–182. https://doi.org/10.1126/science.3798106.
3. Cossetti R.J.D., Tyldesley S., Speers C., Zheng Y., Gelmon K.A. Comparison of breast cancer recurrence and outcome patterns between patients treated from 1986 to 1992 and from 2004 to 2008. *J Clin Oncol.* 2015;33(1):65–73. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2461.
4. Lambertini M., Pondé N.F., Solinas C., de Azambuja E. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(1):61–74. https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1264876.
5. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J., Suman V.J., Geyer Jr C.E., Davidson N.E., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673–1684. https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122.
6. Slamon D., Eiermann W., Robert N., Pienkowski T., Martin M., Press M. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273–1283. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383.
7. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., Lluch A., Tjulandin S., Zambetti M. et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640–647. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
8. De Azambuja E., Holmes A.P., Piccart-Gebhart M., Holmes E., Di Cosimo S., Swaby R.F. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1137–1146. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70320-1.
9. Carey L.A., Berry D.A., Cirrincione C.T., Barry W.T., Pitcher B.N., Harris L.N., et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):542–548. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1268.

10. Robidoux A., Tang G., Rastogi P., Geyer Jr C.E., Azar C.A., Atkins J.N. et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1183–1192. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70411-X.
11. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Roman L., Tseng L.M., Liu M.C. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25–32. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
12. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H., Tseng L.M., Liu M.C., Lluch A. et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791–800. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
13. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R., et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) *Ann Oncol.* 2013;24(9):2278–2284. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182.
14. Cortazar P., Zhang L., Untch M., Mehta K., Costantino J.P., Wolmark N. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8.
15. Spring L.M., Fell G., Arfe A., Sharma C., Greenup R., Reynolds K.L. et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838–2848. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492.
16. Jackisch C., Cortazar P., Geyer Jr C.E., Gianni L., Gligorov J., Machackova Z. et al. Risk-based decision-making in the treatment of HER2-positive early breast cancer: Recommendations based on the current state of knowledge. *Cancer Treat Rev.* 2021;99:102229. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102229.
17. Untch M., Fasching P.A., Konecny G.E., Hasmüller S., Lebeau A., Kreienberg R. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3351–3357. Https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4930.
18. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Waldron-Lynch M. et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2018;89:27–35. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.10.021.
19. Von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M. et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617–628. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017.
20. Birrer M.J., Moore K.N., Betella I., Bates, R.C. Antibody-drug conjugate-based therapeutics: state of the science. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(6):538–549. https://doi.org/10.1093/jnci/djz035.
21. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J. et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–742. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1.
22. Krop I.E., Kim S.B., González-Martín A., LoRusso P.M., Ferrero J.M., Smitt M. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):689–699. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0.
23. Mamounas E.P., Untch M., Mano M.S., Huang C.S., Geyer Jr C.E., von Minckwitz G. et al. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1005–1014. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.011.
24. Hanusch C., Schneeweiss A., Loibl S., Untch M., Paepke S., Kümmel S. et al. Dual blockade with AFatinib and trastuzumab as NEoadjuvant treatment for patients with locally advanced or operable breast cancer receiving taxane–anthracycline containing chemotherapy—DAFNE (GBG-70). *Clin Cancer Res.* 2015;21(13):2924–2931. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2774.
25. Van Ramshorst M.S., van der Voort A., van Werkhoven E.D., Mandjes I.A., Kemper I., Dezentjé V.O. et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1630–1640. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9.
26. Жукова Л.Г., Смолин С.А. Постнеоадъювантная терапия-новый подход в лечении HER2-положительного рака молочной железы (результаты исследования KATHERINE). *Медицинский совет.* 2019;(19):44–49. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-44-49.
Zhukova L.G., Smolin S.A. Postneoadjuvant therapy: a new approach to the treatment of HER2-positive breast cancer (KATHERINE study results). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(19):44–50. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-44-49.
27. Denkert C., Lambertini C., Fasching P.A., Pogue-Geile K.L., Mano M.S., Untch M. et al. Biomarker data from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl):502–502. http://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.502.
28. Huang C.S.., Yang Y., Kwong A., Chen S.C., Tseng L.M., Liu M.C. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab in Chinese patients with residual invasive disease after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted therapy for HER2-positive breast cancer in the phase 3 KATHERINE study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;187(3):759–768. https://doi.org/10.1007/s10549-021-06166-y.
29. Wedam S., Fashoyin-Aje L., Gao X., Bloomquist E., Tang S., Sridhara R. et al. FDA Approval Summary: Ado-trastuzumab emtansine for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(16):4180–4185. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3980.
30. Schneeweiss A., Loibl S., Mamounas E.P., Minckwitz G.V., Mano M.S., Untch M. et al. Patient-reported outcomes (PROs) from KATHERINE: A phase III study of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab (H) in patients (pts) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer. *Cancer.* 2020;126(13):3132–3139. https://doi.org/10.1002/cncr.32873.

Информация об авторах:

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

Вишневская Яна Владимировна, к.м.н., врач патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; yana_vishn@list.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Chemotherapy department No. 3, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lubennikova@yandex.ru

Yana V. Vishnevskaya, Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, yana_vishn@list.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-75-82

Оригинальная статья / Original article

Таргетная терапия люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы с мутацией *PIK3CA*: комбинация алпелисиба с фулвестрантом в реальной клинической практике

Д.А. Филоненко✉, shubina_d@mail.ru, **Т.М. Ибрагимова, Н.И. Польшина, А.В. Белогурова, Е.И. Хатькова, Э.А. Арутюнян, Е.И. Волкова, Л.Г. Жукова**

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

Резюме

Введение. Комбинация алпелисиба с фулвестрантом одобрена к применению у пациенток с гормонопозитивным (ГР+) HER2-негативным (HER2–) метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) с мутацией *PIK3CA* после прогрессирования на фоне гормонотерапии. Данные об эффективности алпелисиба у предлеченных пациенток, получавших и химио-, и гормонотерапию, ограничены только результатами, полученными в исследовании I фазы. Нами представлен собственный опыт применения алпелисиба у 19 пациенток после предшествующей гормоно- и химиотерапии.

Цель. Оценить эффективность и переносимость алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациенток ГР+ HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA* в реальной клинической практике в ранних и поздних линиях лечения.

Материалы и методы. У пациенток с ГР+ HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA* изучалась комбинация алпелисиба 300 мг/сут *per os* и фулвестранта 500 мг внутримышечно в 1-й, 15-й и 28-й день, далее каждые 28 дней. Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Результаты. С февраля по октябрь 2021 г. в Московском клиническом научном центре имени А.С. Логинова 19 пациенток с ГР+ HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA* получили терапию в режиме «алпелисиб + фулвестрант». Медиана предшествующих линий лечения составила 5, в т. ч. все 19 (100%) пациенток получили терапию ингибиторами CDK4/6, 14 (74%) – фулвестрантом и (или) эверолимусом и 15 (79%) – химиотерапию. У 4 (21%) пациенток алпелисиб применялся в качестве 2-й линии, у остальных 15 (79%) – в более поздних линиях лечения. Медиана времени без прогрессирования составила 7 мес. Эффект лечения оценен у 18 из 19 пациенток, частичная регрессия достигнута у 5 (28%) пациенток, стабилизация болезни – у 9 (50%), прогрессирование болезни – у 4 (22%). Наиболее частыми нежелательными явлениями были: гипергликемия – у 74%, в т. ч. 3-й степени у 4 (22%) пациенток, повышение креатинина – у 42% (1-й и 2-й степени) и сыпь – у 37%, в т. ч. 3-й степени у 4 (22%). Только одна пациентка прекратила терапию в связи с отеком Квинке.

Выводы. Алпелисиб в комбинации с фулвестрантом эффективен как в ранних, так и в поздних линиях лечения при ГР+ HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA*, в т. ч. после применения фулвестранта, ингибиторов CDK4/6 и (или) эверолимуса.

Ключевые слова: алпелисиб, фулвестрант, люминальный рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, эндокринорезистентность

Для цитирования: Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., Белогурова А.В., Хатькова Е.И., Арутюнян Э.А., Волкова Е.И., Жукова Л.Г. Таргетная терапия люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы с мутацией *PIK3CA*: комбинация алпелисиба с фулвестрантом в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(20):75–82. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-75-82.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with *PIK3CA* mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice

Daria A. Filonenko✉, shubina_d@mail.ru, **Tansylu M. Ibragimova, Natalya I. Polshina, Alexandra V. Belogurova, Evgeniya I. Khatkova, Ermine A. Arutiunian, Ekaterina I. Volkova, Liudmila G. Zhukova**

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

Abstract

Introduction. Combination of alpelisib plus fulvestrant is approved in patients with hormone receptor positive, HER2-negative, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer (ABC) after progression on hormonotherapy. Efficacy data of alpelisib in heavily pretreated patients with HR+/HER-2-, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer are limited, only results from phase I trial are available. Here we report our results of alpelisib efficacy in 19 heavily pretreated patients.

Object: to evaluate efficacy and safety of combination alpelisib plus fulvestrant in patients with HR+/HER2-, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer in initial and later lines of therapy in real clinical practice.

© Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., Белогурова А.В., Хатькова Е.И., Арутюнян Э.А., и др. 2021

Materials and methods. Combination of alpelisib plus fulvestrant was investigated in 19 patients with HR+/HER2-, *PIK3CA*-mutated ABC, alpelisib at a dose of 300 mg per day plus fulvestrant at a dose of 500 mg i.m. every 28 days and once on day 15. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.
Results. From February 2021 19 patients with HR+/HER2-, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer were treated with alpelisib plus fulvestrant. The data cut off is October 2021. Median lines of treatment in advanced disease was five, including 19 (100%) patients received CDK4/6, 14 (74%) – fulvestrant and/or everolimus and 15 (79%) – chemotherapy. 4 (21%) received alpelisib in a second line, 15 (79%) – in subsequent lines. Median progression-free survival was 7 months. The response was evaluated in 18 patients: partial response was achieved in 5 (28%) patients, stable disease – in 9 (50%), disease progression – 4 (22%). The most frequent adverse events were hyperglycemia – 74% (grade 3 – 22%), creatinine increased – 42% and rash – 37% (grade 3 – 22%). Only one patient has discontinued the treatment due to Quincke`s edema.
Conclusions. Combination of alpelisib with fulvestrant is an effective option both in initial and later lines of therapy in patients with HR+/HER2-, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer including fulvestrant, CDK4/6 inhibitors and/or everolimus – pretreated patients.

Keywords: alpelisib, fulvestrant, luminal breast cancer, *PIK3CA* mutation, endocrine resistance

For citation: Filonenko D.A., Ibragimova T.M., Polshina N.I., Belogurova A.V., Khatkova E.I., Arutiunian E.A., Volkova E.I., Zhukova L.G. Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with *PIK3CA* mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):75–82. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-75-82.

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

ВВЕДЕНИЕ

Люминальный HER2-отрицательный рак молочной железы (ГР+ HER2– РМЖ) – наиболее часто встречаемый подтип РМЖ, который составляет более 70% среди всех подтипов [1, 2]. Следует отметить, что примерно 50% пациентов с ГР+ HER2– метастатическим РМЖ (мРМЖ) не отвечают на эндокринотерапию [3, 4]. Механизмы резистентности включают в себя снижение уровня экспрессии рецепторов эстрогена, мутации рецептора эстрогена, активацию ферментов, метаболизирующих тамоксифен, и активацию сигнальных каскадов, стимулирующих деление клеток независимо от рецептора эстрогена (циклин D/CDK4/6, PI3K/AKT/mTOR) [5–9] (*рис. 1*). Мутация *PIK3CA* приводит к эндокринорезистентности вследствие активации пути PI3K/AKT/mTOR и встречается у 40% пациентов с ГР+ HER2– РМЖ [10–12].

В 2020 г. в Российской Федерации одобрен новый препарат алпелисиб – селективный ингибитор *PIK3CA*, эффективность и переносимость которого изучена в исследованиях I, II и III фазы X2101, SOLAR-1 и BYLieve [13–15].

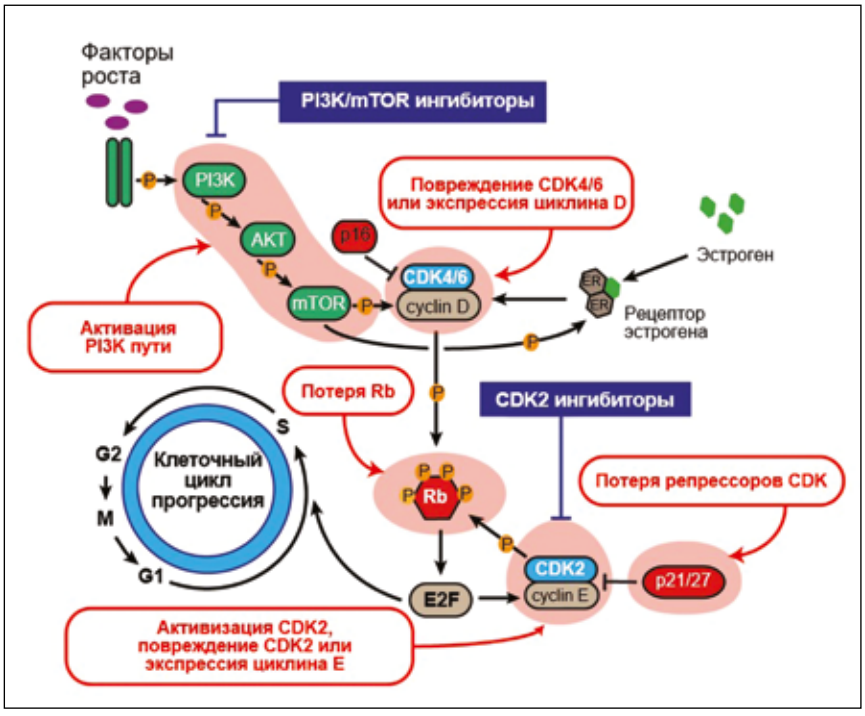
ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ АЛПЕЛИСИБА

Исследование I фазы

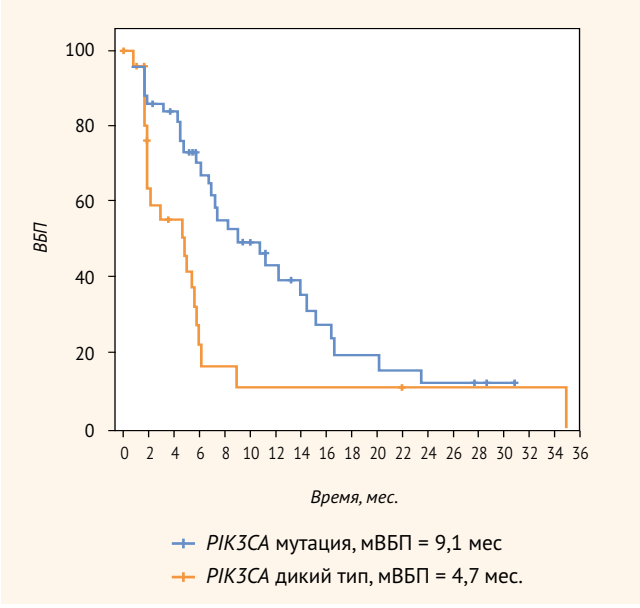
В исследование I фазы включено 87 пациенток с ГР+ HER2– мРМЖ [13]. Все пациентки в среднем получили 5 линий (1–16) химио- и гормонотерапии по поводу метастатической болезни. Задачей исследования было изучить спектр токсичности, установить рекомендуемую к применению дозу.

Изучалась различная доза алпелисиба, эскалация дозы выполнялась с 300 до 450 мг/сут. Дозолимитирующей токсичностью (отмечена у одной пациентки при применении дозы 400 мг/сут) были диарея 2-й степени, тошнота, слабость, снижение аппетита 3-й степени. Максимально переносимая доза составила 400 мг/сут, рекомендуемая доза для проведения II фазы – 300 мг/сут. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) всех степеней были диарея (60% случаев), тошнота (53%) и гипергликемия (51%). НЯ 3–4-й степени: гипергликемия (22%) и сыпь (13%). 9 пациенток прекратили терапию в связи с НЯ. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) в общей группе составила 5,4 мес. При анализе

Рисунок 1. Механизмы эндокринорезистентности (адаптировано из [3])
Figure 1. Mechanisms of endocrine resistance (adapted from [3])



● ***Рисунок 2.*** Время без прогрессирования в зависимости от наличия мутации *PIK3CA* на фоне терапии препаратом алпелисиб в комбинации с фулвестрантом (адаптировано из [13])
● ***Figure 2.*** Progression-free survival and *PIK3CA* mutation status in patients treated with alpelisib + fulvestrant (adapted from [13])



по подгруппам в зависимости от наличия мутаций гена *PIK3CA* медиана ВБП в подгруппе с мутацией *PIK3CA* почти в два раза больше, чем в подгруппе без мутаций: 9,1 и 4,7 мес. соответственно (*рис. 2*).

Объективный ответ удалось достичь у 29% пациенток только в подгруппе с мутацией *PIK3CA*.

Интересно отметить, что 24% пациенток получали предшествующую терапию ингибитором mTOR эверолимусом, который реализует свою противоопухолевую активность, воздействуя на тот же путь активации канцерогенеза, что и алпелисиб (PI3K/AKT/mTOR), а 45% пациенток уже получали предшествующую терапию фулвестрантом. Несмотря на предшествующую терапию эверолимусом и фулвестрантом, у пациенток с *PIK3CA*-мутациями удалось достичь противоопухолевого ответа (*рис. 3*).

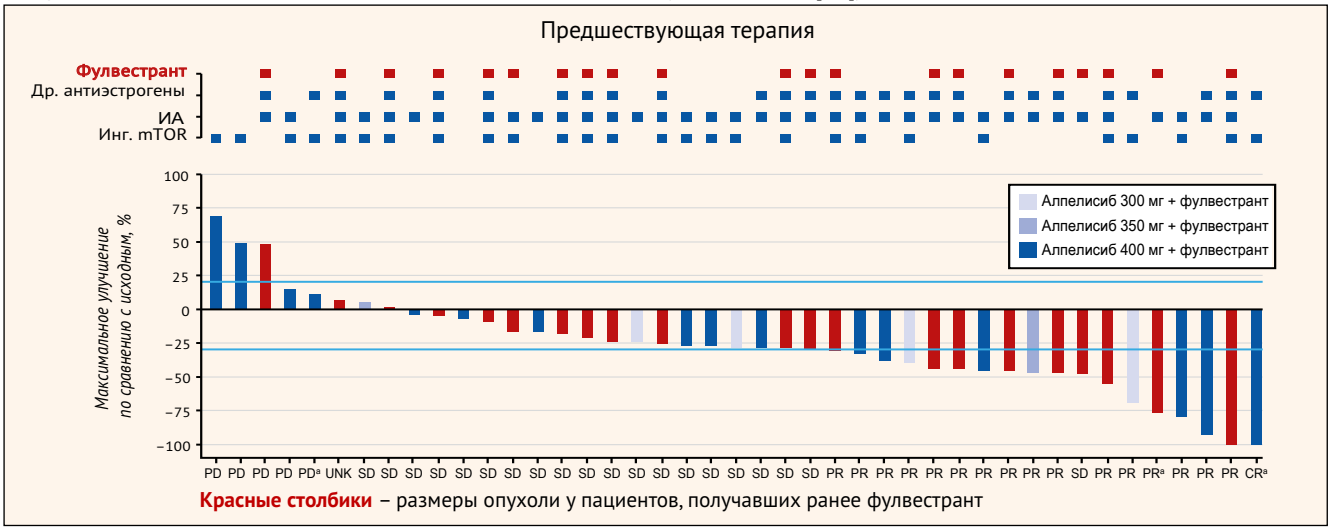
Таким образом, в исследовании получены данные по НЯ, установлена рекомендуемая доза к применению алпелисиба в комбинации с фулвестрантом – 300 мг/сут. Данные о непосредственной эффективности и ВБП свидетельствуют, что наличие мутации *PIK3CA* является предиктивным фактором для терапии алпелисибом. Возможно достижение ответа на фоне терапии алпелисибом в комбинации с фулвестрантом после предшествующей терапии фулвестрантом и эверолимусом.

Исследование III фазы SOLAR-1

SOLAR-1 – это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в которое было включено 572 пациента с ГР+ HER2– мРМЖ, имеющих прогрессирование на предшествующей терапии ингибиторами ароматазы [14]. До начала терапии и рандомизации в опухоли у всех пациентов был определен статус мутации *PIK3CA*, у 341 пациента выявлена мутация. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1 : 1, первая группа получала комбинацию алпелисиба 300 мг 1 раз в сутки и фулвестранта 500 мг в стандартном режиме, вторая – комбинацию плацебо и фулвестранта в тех же дозах.

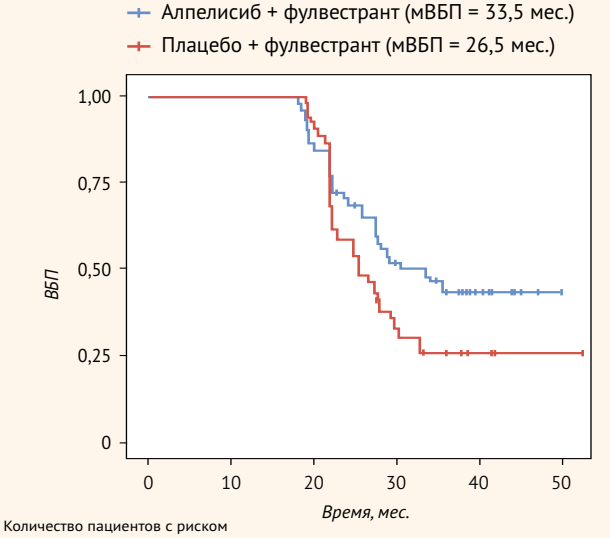
Ключевой первичной конечной точкой исследования было ВБП в группе пациентов с мутацией *PIK3CA*, вторичной конечной точкой – общая выживаемость (ОВ) в группе пациентов с мутацией *PIK3CA*, остальные вторичные точки – ВБП, ОВ в группе пациентов без мутации, частота объективных ответов и безопасность терапии в обеих подгруппах. В исследовании было продемонстрировано, что при наличии мутации *PIK3CA* применение алпелисиба позволяет увеличить медиану ВБП и частоту достижения объективного ответа практически в два раза: медиана ВБП составила 11 и 5,7 мес. ($p < 0,001$), частота достижения объективного ответа (ЧОО) – 26,2 и 12,8% соответственно. Следует отметить, что при отсутствии мутаций *PIK3CA* добавление алпелисиба статистически достоверно не увеличивает ВБП и ЧОО. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени в группе алпелисиба были гипергликемия (37%), сыпь (10%), диарея (7%) [16].

● ***Рисунок 3.*** Эффективность алпелисиба у пациенток, ранее получавших фулвестрант (адаптировано из [13])
● ***Figure 3.*** Efficacy of aplelisib in patients with prior fulvestrant (adapted from [13])



● ***Рисунок 4.*** Время без прогрессирования в подгруппе пациентов с длительным контролем заболевания (прогрессирование болезни после 18 месяцев терапии) (адаптировано из [18])

● ***Figure 4.*** Progression-free survival in patients with long-term disease control (PFS over 18 months) (adapted from [18])



Количество пациентов с риском

Алпелисиб + фулвестрант	51	51	44	24	11	0
Плацебо + фулвестрант	38	38	35	11	5	2

Анализ ОВ показал, что добавление алпелисиба к фулвестранту у пациентов с мутацией *PIK3CA* увеличивает ОВ на 7,9 мес. (с 31,4 до 39,3), а в подгруппе пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом – с висцеральными метастазами в печени и легких – на 14,4 мес. (с 22,8 до 37,2), однако полученные различия статистически недостоверны [17].

На 2021 ASCO Annual Meeting (ASCO – American Society of Clinical Oncology) D. Juric et al. представили анализ post hoc по исследованию SOLAR-1, в котором были проанализированы 37 пациентов с длительным ответом на терапию (ВБП более 18 мес.): медиана ВБП составила 33,5 мес. в группе алпелисиба и 26,5 мес. в группе плацебо (*рис. 4*) [18]. Целью данного анализа было выявление факторов, которые влияют на получения максимальной пользы от терапии алпелисибом. Такими факторами оказались низкая опухолевая нагрузка, только костные метастазы, отсутствие метастазов в печени, низкий ECOG-статус, чувствительность к гормонотерапии в исходный период.

На основании результатов исследования SOLAR-1 комбинация алпелисиба и фулвестранта разрешена к применению после предшествующей гормонотерапии у пациенток с ГР+ HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA*.

Учитывая, что набор пациентов в исследование SOLAR-1 проводился с 2015 г., в подгруппе алпелисиба с мутацией *PIK3CA* было всего 20 пациенток, которые получили предшествующую терапию ингибиторами CDK4/6. В настоящее время ингибиторы CDK4/6 – стандарт I–II линий терапии при ГР+ HER2– мРМЖ [19]. В связи с этим для ответа на вопрос, возможно ли достижение эффекта на фоне терапии алпелисибом после применения CDK4/6, было проведено исследование BYLieve.

ИССЛЕДОВАНИЕ BYLIEVE

BYLieve – исследование II фазы по изучению эффективности комбинации гормонотерапии и алпелисиба у пациентов с мутацией *PIK3CA* после применения CDK4/6. В исследовании запланировано три рукава в зависимости от предшествующей терапии: рукав А – применение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования на фоне терапии комбинацией ингибиторов CDK4/6 с ингибиторами ароматазы, рукав В – применение алпелисиба в комбинации с ингибиторами ароматазы после прогрессирования на фоне терапии комбинации CDK4/6 с фулвестрантом и рукав С – применение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования на фоне гормоно-, химиотерапии. Первичной конечной точкой исследования было отсутствие прогрессирования в течение 6 мес. терапии. В настоящее время получены подробные данные для когорты А, которые опубликованы H. Rugo et al. в 2021 г. в журнале The Lancet [15]. В когорту А включена 121 пациентка, в течение 6 мес. у 61 (50,4%) пациентки прогрессирования болезни не выявлено. Медиана ВБП составила 7,3 мес. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени были гипергликемия (28%) и сыпь (9% пациентов).

S. Chia et al. на 2021 ASCO Annual Meeting доложили результаты анализа post hoc по исследованию BYLieve, который выявил, что длительность терапии CDK4/6 не влияет на эффективность лечения алпелисибом: в группе с длительностью терапии ⩾ 380 дней медиана ВБП составила 8 мес., в группе < 380 дней – 7 мес. (p = 0,9) [20]. В крупном анализе данных США Flatiron Health по сравнению эффективности терапии у 855 пациентов после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 у пациентов с мутацией *PIK3CA* медиана ВБП составила всего 3,4 мес., что практически в два раза меньше, чем при применении алпелисиба [21].

Таким образом, исследование BYLieve подтвердило целесообразность применения алпелисиба после терапии ингибиторами CDK4/6 вне зависимости от длительности этой терапии, и данная опция является наиболее эффективной у подгруппы пациентов с ГР+ HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA*.

ОПЫТ МОСКОВСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ИМЕНИ А.С. ЛОГИНОВА

В Московском клиническом научном центре имени А.С. Логинова проведено исследование, **целью** которого было оценить эффективность и переносимость алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациенток с ГР+ HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA*. Применялся следующий режим лечения: алпелисиб 300 мг/сут *per os* и фулвестрант 500 мг внутримышечно в 1-й, 15-й и 28-й день, далее каждые 28 дней. Все пациентки получили предшествующую гормоно- и химиотерапию по поводу метастатической болезни. Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С февраля 2021 г. 19 пациенток с ГР+ HER2– мРМЖ с мутациями *PIK3CA* начали получать терапию алпелисибом 300 мг/сут ежедневно в комбинации с фулвестрантом 500 мг в 1-й, 15-й, 28-й день и далее каждые 28 дней. Характеристика пациенток суммирована в *табл. 1*.

Все пациентки получали гормоно- и химиотерапию по поводу метастатической болезни, от 1 до 9 линий (медиана – 5 линий). Во второй линии лечения алпелисиб был назначен только 4 (21%) пациенткам, остальные 15 (79%) получали исследуемую нами терапию в третьей и последующих линиях лечения. Все 19 пациенток получали терапию ингибиторами CDK4/6: 12 (63%) из них – палбоциклиб, 5 (27%) – рибоциклиб, 1 (5%) – абемациклиб и 1 (5%) – и рибоциклиб, и абемациклиб. Медиана времени до прогрессирования на фоне применения ингибиторов CDK4/6 составила 7 мес. Следует отметить, что 14 (74%) пациенток получали терапию фулвестрантом, 5 (26%) пациенток – эверолимусом, 4 (21%) – и фулвестрантом, и эверолимусом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К октябрю 2021 г. у 10 (53%) пациенток отмечено прогрессирование болезни, 9 (47%) продолжают терапию без прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии алпелисибом + фулвестрантом составила 7 мес. (*рис. 5*).

Эффект лечения оценен у 18 из 19 пациенток согласно критериям RECIST 1.1 (*табл. 2*). Частичная регрессия проявлений болезни зарегистрирована у 5 (28%) больных, стабилизация болезни – еще у 9 (50%) из 18 оцененных пациентов. При этом у 7 (50%) из этих 14 пациентов ВБП болезни на момент анализа составляет 6 мес. и более. Заслуживает внимания факт, что у всех 4 пациенток, у которых прогрессирование болезни было зарегистрировано уже при первом обследовании, имелась значимая предлеченность и гормонотерапией, и химиотерапией: 5 и более линий (*рис. 6*).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Наиболее частыми НЯ на фоне терапии алпелисибом были гипергликемия (74%), повышение креатинина (42%) и сыпь (37%). Одна пациентка прекратила терапию в связи с отеком Квинке. НЯ оценены по международной шкале токсичности NCI-CTCAE v.5.0 (NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events).

Гипергликемия

До начала терапии все пациентки были стратифицированы на группы риска развития гипергликемии: низкий, промежуточный и высокий согласно консенсусу по гипергликемии [22]. Деление на группы учитывало три параметра: индекс массы тела, гликированный гемоглобин и глюкозу плазмы натощак. Пациентки низкого риска (n = 7) начинали терапию алпелисибом без профилактического применения

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Характеристика (n = 19)	Значение
Медиана возраста, годы	60 (46–84)
ECOG: • 0; • 1; • 2	 11 (58%) 5 (26%) 3 (11%)
Локализация метастазов: • печень; • легкие; • кости; • только кости; • головной мозг	 14 (74%) 7 (37%) 12 (63%) 2 (11%) 2 (11%)
Количество зон метастазирования: • 1; • 2 и более; • 3 и более	 1 (5%) 6 (32%) 13 (68%)
Медиана количества линий предшествующей терапии	5 (1–9)
CDK4/6	19 (100%)
Медиана времени без прогрессирования на CDK4/6, мес.	7
Химиотерапия: • да; • нет	 15 (79%) 4 (21%)
Линия применения алпелисиба (2–10): • вторая; • третья; • четвертая и последующие	 4 (21%) 2 (11%) 13 (68%)

Рисунок 5. Время до прогрессирования
Figure 5. Progression-free survival

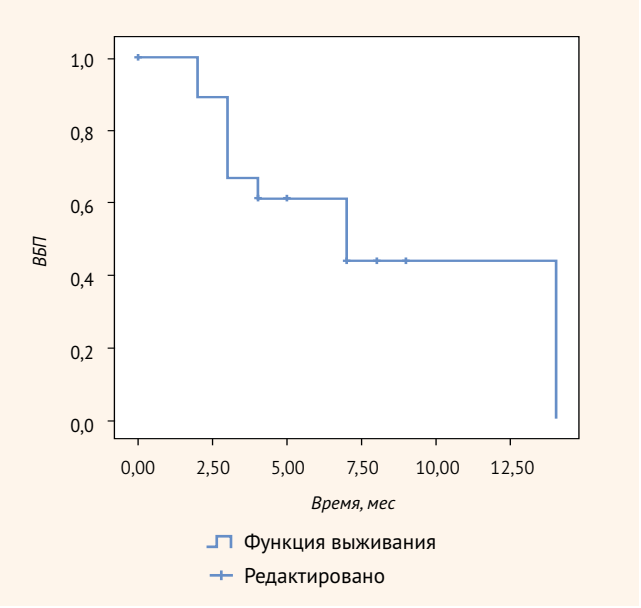
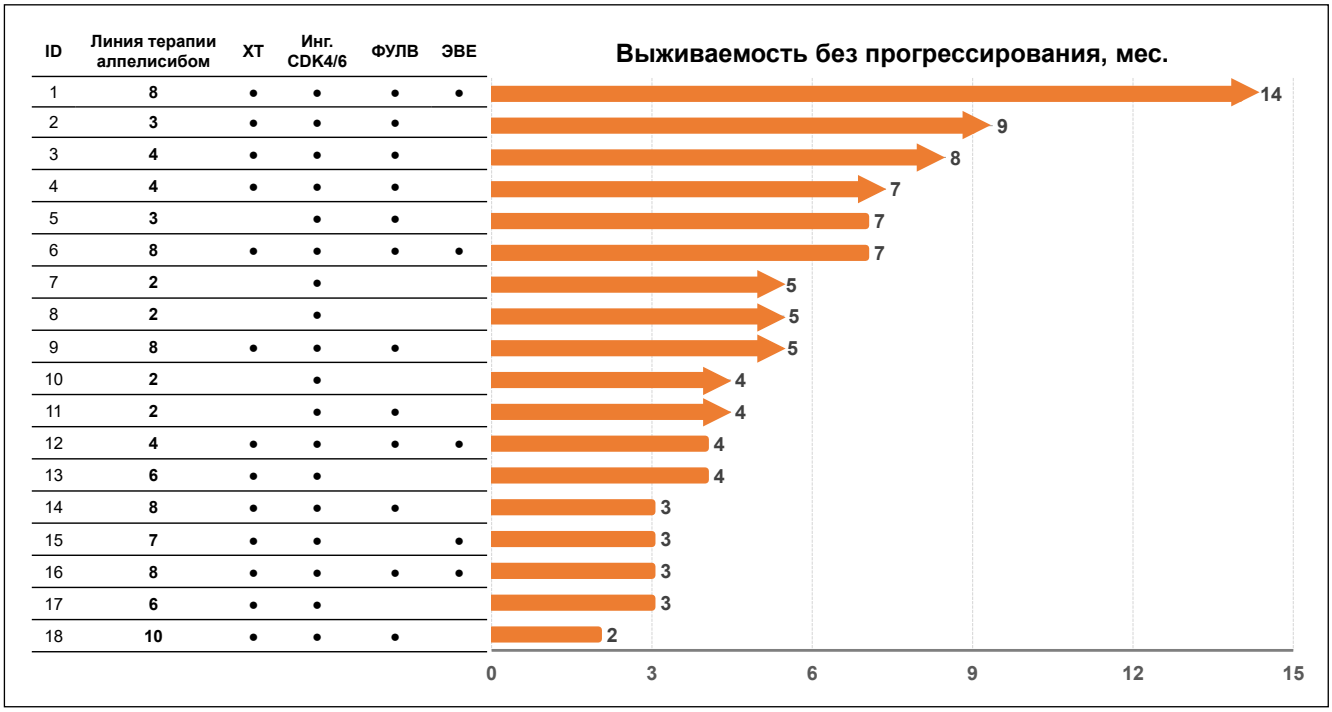


Таблица 2. Эффект от лечения
Table 2. Treatmetn effect

Оценка эффекта (n = 18)	n (%)
Частичная регрессия	5 (28%)
Стабилизация болезни	9 (50%)
Прогрессирование болезни	4 (22%)

● ***Рисунок 6.*** Эффективность алпелисиба в условиях реальной практики
● ***Figure 6.*** Real-world effectiveness of alpelisib



метформина, промежуточного (n = 2) и высокого (n = 9) – на фоне приема метформина. Гипергликемия различной степени отмечена у 14 из 19 пациенток (74%): 3-й – у 4 (29%), 2-й – у 1 (7%), 1-й степени – у 9 (64%). Дополнительно применялись эмпаглифлозин и линаглиптин для купирования гипергликемии. Только 1 пациентке потребовалась редукция дозы на один дозовый уровень в связи с повторным эпизодом развития гипергликемии 3-й степени.

Сыпь

С целью профилактики сыпи все пациентки в течение первых 4 нед. терапии получали цетиризин в дозе 10 мг/сут. Несмотря на профилактический прием антигистаминного препарата, сыпь всех степеней отмечена у 7 (37%) пациенток: 3-й степени – у 4 (22%), 1–2-й – у 3 (15%). В случае возникновения сыпи 3-й степени терапия алпелисибом была временно прекращена, цетиризин был заменен на антигистаминный препарат с седативным эффектом: клематин, хлоропирамин или лоратадин, и применялись топические стероиды – мази на основе гидрокортизона (эффект достигнут у 5 пациенток), в случае отсутствия эффекта назначался преднизолон в дозе 20–30 мг/сут (потребовался двум пациенткам). В связи с сыпью ни одной пациентке не потребовались отмена терапии и снижение дозы.

Повышение креатинина

У 8 (42%) пациенток отмечено повышение креатинина: у 6 (75%) 1-й степени, у 2 (25%) – 2-й. Повышение креатинина отмечено через неделю приема алпелисиба (медиана времени до развития НЯ составила 7 дней), которое, как правило, не требовало отмены или коррекции дозы препарата и самостоятельно разрешалось. Генез развития данного НЯ неясен, так как всего лишь 2% препарата выводится с мочой и основной орган метаболизма алпелисиба – печень. Однако в исследовании SOLAR-1 повышение креатинина 1–2-й степени отмечено у 67%, что сопоставимо с нашими результатами. Необходимо помнить об этом НЯ, так как 90% пациентов, получавших терапию в нашем отделении, принимали метформин с целью профилактики или лечения гипергликемии. Как известно, у метформина есть строгие ограничения для применения при снижении клиренса креатинина. В связи с повышением креатинина двум пациенткам была изменена гипокликемическая терапия, а метформин был заменен на линаглиптин. Данное лабораторное отклонение требует дальнейшего изучения.

Полученные нами данные о НЯ на фоне терапии алпелисибом сопоставимы с данными исследований X2101, SOLAR-1 и BYLieve. Никаких новых, неожиданных НЯ при применении комбинации «алпелисиб + фулвестрант» и у сильно предлеченных пациенток нами не было отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами продемонстрирована возможность достижения эффекта на фоне терапии алпелисибом + фулвестрантом у пациенток с ГР+ HER2– мРМЖ в поздних линиях лечения. Следует отметить, что алпелисиб в комбинации с фулвестрантом обладает противоопухолевой активностью после применения фулвестранта, ингибиторов CDK4/6 и эверолимуса аналогично данным, полученным в исследовании I фазы.

В настоящее время в РФ алпелисиб разрешен в комбинации с фулвестрантом для лечения пациентов

с ГР+ HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA*, у которых отмечено прогрессирование на фоне эндокринотерапии, без уточнений количества предшествующих линий лечения. Однако в исследовании SOLAR-1 критерием включения была предшествующая терапия ингибиторами ароматазы, т. е. пациенты могли получать лишь одну линию терапии по поводу метастатической болезни, в связи с чем результаты лечения, полученные нами по ВБП, хуже, чем в исследовании SOLAR-1, но при этом сопоставимы с данными исследований X2101 и BYElieve.

Наиболее часто встречаемыми НЯ в нашем исследовании были гипергликемия, повышение креатинина и сыпь, что сопоставимо с данными, полученными в исследованиях X2101, BYLieve и SOLAR-1. Отдельно следует отметить необходимость мониторирования уровня креатинина в сыворотке крови, что требует коррекции сахароснижающей терапии.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные у 19 пациенток демонстрируют эффективность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом не только в ранних, но и в поздних линиях лечения при ГР+ HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA*, в т. ч. после применения фулвестранта, ингибиторов CDK4/6 и эверолимуса. Частичная регрессия проявлений болезни как наилучший ответ зарегистрирована у 5 (28%) больных, стабилизация болезни – еще у 9 (50%) из 18 оцененных пациентов. При этом у 7 (50%) из этих 14 пациентов ВБП болезни на момент анализа составляет 6 и более мес. Заслуживает внимания факт, что у всех 4 пациенток, у которых прогрессирование болезни было зарегистрировано уже при первом обследовании, имелась значимая предлеченность и гормоно-, и химиотерапией – 5 и более линий.

Комбинация обладает известным, предсказуемым и, что важно, управляемым профилем токсичности. Ни одной пациентке не потребовалась отмена терапии либо снижение дозы алпелисиба в связи с сыпью или повышением креатинина. Своевременное, в зависимости от группы риска развития гипергликемии назначение сахароснижающих препаратов позволило избежать высокой частоты и выраженности гипергликемии, требующей изменения режима терапии либо ее отмены: редукция дозы потребовалась только 1 пациентке в связи с гипергликемией 3-й степени.

Поступила / Received 06.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2021
Принята в печать / Accepted 02.11.2021

Список литературы / References

1. Setiawan V.W., Monroe K.R., Wilkens L.R., Kolonel L.N., Pike M.C., Henderson B.E. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(10):1251–1259. https://doi.org/10.1093/aje/kwp036.
2. Howlader N., Altekruse S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. https://doi.org/10.1093/jnci/dju055.
3. Portman N., Alexandrou S., Carson E., Wang S., Lim E., Caldon C.E. Overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in ER-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(1):R15–R30. https://doi.org/10.1530/ERC-18-0317.
4. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069–3103. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487.
5. Miller T.W., Hennessy B.T., González-Angulo A.M., Fox E.M., Mills G.B., Chen H. et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2406–2413. https://doi.org/10.1172/JCI41680.
6. Bosch A., Li Z., Bergamaschi A., Ellis H., Toska E., Prat A. et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. *Sci Transl Med.* 2015;7(283):283ra51. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4442.
7. Burkhart D.L., Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(9):671–682. https://doi.org/10.1038/nrc2399.
8. Caldon C.E., Sergio C.M., Schütte J., Boersma M.N., Sutherland R.L., Carroll J.S., Musgrove E.A. Estrogen regulation of cyclin E2 requires cyclin D1 but not c-Myc. *Mol Cell Biol.* 2009;29(17):4623–4639. https://doi.org/10.1128/MCB.00269-09.
9. Caldon C.E., Sergio C.M., Kang J., Muthukaruppan A., Boersma M.N., Stone A. et al. Cyclin E2 overexpression is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(7):1488–1499. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0963.
10. Mollon L., Aguilar A., Anderson E., Dean J., Davis L., Warholak T. Abstract 1207: A systematic literature review of the prevalence of PIK3CA mutations and mutation hotspots in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2018;78(13 Suppl.):1207. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2018-1207.
11. Goncalves M.D., Hopkins B.D., Cantley L.C. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2052–2062. https://doi.org/10.1056/NEJMra1704560.
12. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70. https://doi.org/10.1038/nature11412.
13. Juric D., Janku F., Rodón J., Burris H.A., Mayer I.A., Schuler M. et al. Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Altered and PIK3CA-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):e184475. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4475.
14. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904.
15. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz-Borrego M., Neven P. et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489–498. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00034-6.
16. Rugo H.S., André F., Yamashita T., Cerda H., Toledano I., Stemmer S.M. et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1001–1010. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.001.
17. André F., Ciruelos E.M., Juric D., Loibl S., Campone M., Mayer I.A. et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–217. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011.
18. Juric D., André F., Panwar U., Janku F., Lu Y.S., Burris H. et al. Long-Term Disease Control in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), PIK3CA-Altered Advanced Breast Cancer (ABC) Treated with Alpelisib + Fulvestrant. Poster 1054. *2021 ASCO Annual Meeting: Conference Proceedings.* Available at: https://meetinglibrary.asco.org/record/198300/poster.
19. 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.
20. Chia S.K., Ruiz-Borrego M., Drullinsky P., Juric D., Bachelot T., Rugo H.S. et al. Impact of duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy on alpelisib (ALP) benefit in patients (pts) with hormone receptor–positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2–negative (HER2–), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) from BYLieve. Poster 1060. *2021 ASCO Annual Meeting: Conference Proceedings*. Available at: https://meetinglibrary.asco.org/record/198200/poster.
21. Turner S., Chia S.K.L., Kanakamedala H., Hsu W.C., Park J., Chandiwana D. et al. 309P Real-world effectiveness of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) compared with standard treatment among patients (Pts) with hormone-receptor positive (HR+) human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2–) PIK3CA-mutated (Mut) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2020;31(4 Suppl.):S366. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.411.
22. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., Волкова Е.И., Ганьшина И.П., Трошина Е.А. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2021;22(4):56–59. https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566.
Mazurina N.V., Artamonova E.V., Beloyartseva M.F., Volkova E.I., Ganshina I.P., Troshina E.A. et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology.* 2021;22(4):56–59. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566.

Информация об авторах:

Филоненко Дарья Александровна, к.м.н., заведующая дневным стационаром по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; https://orcid.org/0000-0002-7224-3111; shubina_d@mail.ru

Ибрагимова Тансылу Максумовна, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; https://orcid.org/0000-0002-2745-9765; tansylu.ibragim@gmail.com

Польшина Наталья Ивановна, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; https://orcid.org/0000-0001-5417-0425; dr.polshina@yandex.ru

Белогурова Александра Владимировна, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; https://orcid.org/0000-0001-7299-8744; belogurova.avl@yandex.ru

Хатькова Евгения Игоревна, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; https://orcid.org/0000-0002-0259-117X; khatkovae@gmail.com

Арутюнян Эрмине Андраниковна, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; https://orcid.org/0000-0003-0551-7810; a.arutynyan@mknc.ru

Волкова Екатерина Игоревна, врач-эндокринолог клинико-диагностического отделения, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; https://orcid.org/0000-0003-3717-1148; volkowa_endocrinology@mail.ru

Жукова Людмила Григорьевна, д.м.н., заместитель директора по онкологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; https://orcid.org/0000-0003-4848-6938; zhukova.lyudmila008@gmail.com

Information about the authors:

Daria A. Filonenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7224-3111; shubina_d@mail.ru

Tansylu M. Ibragimova, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2745-9765; tansylu.ibragim@gmail.com

Natalya I. Polshina, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5417-0425; dr.polshina@yandex.ru

Alexandra V. Belogurova, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7299-8744; belogurova.avl@yandex.ru

Evgeniya I. Khatkova, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0259-117X; khatkovae@gmail.com

Ermine A. Arutiunian, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0551-7810; a.arutynyan@mknc.ru

Ekaterina I. Volkova, Endocrinologist, Clinical Diagnostic Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3717-1148; volkowa_endocrinology@mail.ru

Liudmila G. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Oncology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4848-6938; zhukova.lyudmila008@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-84-93

Клинический случай / Clinical case

Эффективность ингибитора иммунных контрольных точек ниволумаба в лечении распространенной гепатоцеллюлярной карциномы при исчерпанных возможностях терапии ингибиторами тирозинкиназ

А.Ю. Горяинова[1,2]✉, mashelueva@yandex.ru**, А.И. Стукань**[1,2], **Р.А.Мурашко**[1,2], **С.В. Шаров**[1,2], **О.И. Кирсанова**[1], **Е.В. Лымарь**[1]

[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

Гепатоцеллюлярная карцинома – одно из самых грозных и смертоносных онкологических заболеваний. Ограниченные возможности хирургических методов лечения и формирование множественной лекарственной резистентности, обусловленной биологическими особенностями как самой ткани печени, так и опухолевых клеток с их микроокружением, определяют неудовлетворительные показатели безрецидивной и общей выживаемости пациентов. Кроме того, ставшая «золотым стандартом» терапия ингибиторами тирозинкиназ, имеет ограниченные возможности: большое количество побочных эффектов значительно снижает качество жизни и приверженность к лечению у больных гепатоцеллюлярным раком. Поиск молекулярно-биологических мишеней, а также новых терапевтических агентов, блокирующих эти мишени, не всегда приводит к позитивным результатам. Иммунотерапия в этом смысле является приоритетом, обладая хорошей переносимостью, низким количеством побочных эффектов, отсутствием необходимости дополнительного тестирования биологического материала пациента перед началом лечения, высокой эффективностью и длительностью ответа. Однако существует много нерешенных вопросов о длительности терапии, прогнозировании ее эффективности, оптимальной комбинации препаратов или использовании монотерапии, формировании приоритетных подгрупп больных. Понимание механизмов уклонения от иммунного ответа, способностью к которому обладает гепатоцеллюлярная карцинома, – это ключ к успешному использованию иммунотерапевтических агентов в самостоятельном варианте, в сочетании с тирозинкиназными ингибиторами, антиангиогенными препаратами или между собой.

В настоящей статье представлен обзор данных клинических исследований современных лекарственных препаратов для лечения гепатоцеллюлярной карциномы, описан механизм иммунологической толерантности печени в качестве возможного предиктивного маркера чувствительности к иммунотерапии. Представляется перспективным изучение роли клеток микроокружения гепатоцеллюлярной карциномы для прогнозирования эффективности иммунотерапии. На клиническом примере продемонстрирован успешный опыт использования иммунотерапевтического препарата ниволумаб при резистентности гепатоцеллюлярной карциномы к ингибиторам тирозинкиназ. Классический пример продолжительности ответа на терапию, отсутствие реактивации хронического вирусного гепатита, а также управляемая токсичность – все эти показатели дают возможность клиницисту рассматривать иммунотерапию в качестве приоритетной опции для лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, метастатический рак печени, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы иммунных контрольных точек, ниволумаб

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Кирсанова О.И., Лымарь Е.В. Эффективность ингибитора иммунных контрольных точек ниволумаба в лечении распространенной гепатоцеллюлярной карциномы при исчерпанных возможностях терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Медицинский совет*. 2021;(20):84–93. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-84-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of the immune checkpoint inhibitor nivolumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with the exhausted possibilities of therapy with tyrosine kinase inhibitors

Alla Yu. Goryainova[1,2]✉, mashelueva@yandex.ru**, Anastasia I. Stukan**[1,2], **Roman A. Murashko**[1,2], **Sergey V. Sharov**[1,2], **Olga I. Kirsanova**[1], **Elena V. Lymar**[1]

[1] Clinical Oncological Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia

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

© Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Кирсанова О.И., Лымарь Е.В., 2021

Abstract
Hepatocellular carcinoma is one of the most formidable and deadly cancers. The limited possibilities of surgical methods of treatment as well as the formation of multiple drug resistance caused by the biological characteristics of both the liver tissue itself and tumor cells with their microenvironment determine the unsatisfactory indicators of relapse free survival and overall survival of patients. In addition, therapy with tyrosine kinase inhibitors, which has become the "gold" standard, has limited possibilities: a large number of side effects significantly reduce the quality of life and adherence to treatment in patients with hepatocellular cancer. The search for molecular biological targets, as well as new therapeutic agents that block these targets, does not always lead to positive results. Immunotherapy in this sense is a priority, having good tolerance, a low number of side effects, no need for additional testing of the patient's biological material before starting treatment, high efficiency and a long response time. However, there are many unresolved questions about the duration of therapy, predicting its efficacy, the optimal combination of drugs or the use of monotherapy, the formation of priority subgroups of patients. Understanding the mechanisms of immune evasion, an ability that hepatocellular carcinoma possesses, – is the key to successful use of immunotherapeutic agents alone, in combination with tyrosine kinase inhibitors, antiangiogenic drugs or among themselves. This article provides an overview of data from clinical studies of modern drugs for the treatment of hepatocellular carcinoma and describes the mechanism of liver immunological tolerance as a possible predictive marker of sensitivity to immunotherapy. It seems promising to study the role of cells in the microenvironment of hepatocellular carcinoma for predicting the effectiveness of immunotherapy. The clinical example is used to demonstrate the successful experience of using the immunotherapeutic drug nivolumab in the treatment of hepatocellular carcinoma resistance to tyrosine kinase inhibitors. This is a classic example of duration of response to therapy, lack of reactivation of chronic viral hepatitis and controlled toxicity. All these indicators enable the clinician to consider immunotherapy as a priority option for the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatocellular carcinoma, metastatic liver cancer, tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, nivolumab

For citation: Goryainova A.Y., Stukan A.I., Murashko R.A., Sharov S.V., Kirsanova O.I., Lymar E.V. Efficacy of the immune checkpoint inhibitor nivolumab in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with the exhausted possibilities of therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):84–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-84-93.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) составляет более 80% случаев первичного рака печени, согласно глобальному исследованию болезней за период с 1990 по 2015 гг., на ее долю во всем мире пришлось более 800 000 смертей [1, 2]. ГЦК является четвертой по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний [3]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, более миллиона пациентов в течение последующих 10 лет погибнут от рака печени[1].

На сегодняшний день при локализованных стадиях ГЦК возможно использование таких радикальных методов лечения, как резекция и трансплантация печени. Однако критерии отбора пациентов на трансплантацию весьма жесткие. Кроме того, количество пациентов, нуждающихся в трансплантации, превышает количество доступных донорских органов – зачастую пациент просто не успевает дождаться трансплантации. Вопрос ограниченного количества доступных аллотрансплантатов не является единственным. 8–21% пациентов имеют рецидив ГЦК, что зависит от первоначального размера опухоли и количества опухолевых очагов, а также от таких биологических факторов, как альфафетопротеин [4]. Рецидивирующая ГЦК после трансплантации печени считается системным заболеванием. Таким образом, эти пациенты часто получают системное лечение либо отдельно, либо в дополнение к хирургическим и местно-регионарным процедурам, даже если отсутствуют доказательства высокого уровня [5]. Необходимость пожизненной иммуносупрессии у пациентов после трансплантации печени ограничивает возможности дальнейшей лекарственной терапии [6]. Что касается резекции печени, то применение данной хирургической методики доступно только при самых ранних стадиях ГЦК у пациентов без нарушения функции этого органа, а на момент постановки диагноза порядка 80% пациентов уже имеют более распространенное заболевание [7, 8]. Даже при успешных исходах хирургического лечения, тяжелый путь онкологического пациента, в том числе и пациента с ГЦК, не заканчивается на этом и не гарантирует полной ремиссии, поскольку частота рецидивов после хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака при пятилетнем наблюдении достигает 70% [9]. Безусловно, актуальность поиска максимально эффективной и минимально токсичной противоопухолевой лекарственной терапии, направленной на контроль заболевания, продолжает расти.

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

До недавнего времени «золотым стандартом» терапии нерезектабельной ГЦК вне зависимости от класса Child-Pugh являлся мультикиназный ингибитор сорафениб. Применение сорафениба для лечения нерезек-

[1] World Health Organization. Projections of Mortality and Causes of Death, 2016 to 2060. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections_method.pdf.

табельной ГЦК позволило увеличить общую выживаемость пациентов с 7,9 до 10,7 мес., по сравнению с плацебо (ОР 0,69; 95% ДИ 0,55–0,87; P < 0,001) [10]. Однако пятилетняя выживаемость пациентов, получающих таргетную терапию сорафенибом, остается в пределах 3–11% [11]. Позже на основании сопоставимой эффективности еще одним альтернативным вариантом терапии 1-й линии ГЦК стал ингибитор тирозинкиназ ленватиниб [6]. Не продемонстрировав увеличения общей выживаемости, ленватиниб улучшил такие показатели, как время до прогрессирования, качество жизни больных и общую скорость ответа по оценке mRECIST [12]. Регорафениб и кабозантиниб, продемонстрировавшие в клинических исследованиях преимущества в отношении выживаемости, были рекомендованы как вариант системной терапии 2-й линии. Регорафениб – также мультикиназный ингибитор, который изучался как препарат второй линии у пациентов с прогрессированием опухоли на фоне терапии сорафенибом. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании регорафениб продемонстрировал улучшение общей выживаемости с 7,8 мес. в группе плацебо до 10,6 мес. в группе регорафениба (ОР 0,63; P < 0,0001) у пациентов, которым документально было подтверждено радиологическое прогрессирование во время лечения сорафенибом. Профиль токсичности регорафениба существенно не отличался от других тирозинкиназных ингибиторов [10, 13]. Кабозантиниб, по сравнению с плацебо у пациентов с ГЦК, которые ранее получали сорафениб, в рандомизированном исследовании III фазы CELESTIAL также продемонстрировал увеличение общей выживаемости с 8,0 до 10,2 мес. (ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,92; P = 0,0049) [14]. Становится очевидным, что используемые в настоящее время препараты, доводящие среднюю общую выживаемость пациентов с ГЦК не более чем до 15 мес., не удовлетворяют потребности в новых терапевтических опциях.

Внедрение в клиническую практику иммунотерапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ), воздействующих на цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4) и белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1), кардинально изменило возможности противоопухолевой терапии [15]. На ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии 2019 г. (ASCO 2019) были впервые доложены данные клинического исследования I/II фазы CheckMate-040, которое показало, что комбинация антитела к PD-1 ниволумаба и антитела CTLA-4 ипилимумаба обеспечивала объективный ответ с частотой 31% и продолжительность ответа до 17,5 мес. Это доказывает, что иммунотерапия дает неожиданные впечатляющие эффекты в лечении ГЦК [16]. Создается впечатление, что иммунотерапия становится новым стандартом в лечении неоперабельной ГЦК [15, 17]. Стоит отметить, что для использования иммунотерапии в лечении ГЦК также имеются определенные биологические предпосылки.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ ПЕЧЕНИ. МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ И ЕГО ФУНКЦИИ КАК ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ ГЦК

Известно, что печень – единственный орган, при трансплантации которого требуется относительно низкий уровень иммуносупрессии [18]. Дело в том, что постоянная физиологическая антигенная гиперстимуляция печени продуктами метаболизма и попадающими из кишечника бактериями, затем проходящими портальную систему, создает необходимость формирования механизмов, направленных на преодоление потенциально возможных аутоиммунных реакций [19]. В современной литературе все чаще можно встретить понятие т. н. иммунологической толерантности печени [20, 21]. Этот феномен обеспечивается наличием иммуносупрессивного микроокружения в печени, что, в свою очередь, является причиной низкого противоопухолевого ответа при ГЦК. Существенную роль в подавлении противоопухолевого ответа могут играть различные инфильтрирующие печень иммунные клетки: Т-регуляторные клетки (T-reg), супрессивные клетки миелоидного происхождения, а также резидуальные клетки печени (синусоидальные эндотелиальные клетки, звездчатые клетки) [18, 22].

Механизм развития «самотолерантности» печени при помощи определенного микроокружения достаточно сложен и до конца не изучен. На сегодняшний день известно несколько процессов патогенеза: 1) снижение костимулирующих иммунных рецепторов B7-1, B7-2; 2) повышающая регуляция рецептора белка 1 запрограммированной гибели (PD-1) и ингибиторов иммунных контрольных точек цитотоксического Т-лимфоцитного антигена-4 (CTLA4) на печеночных антигенпрезентирующих клетках (h-APC) – h-SC, LSEC, клетки Купфера; 3) секреция цитокинов с интерлейкином-10 (IL) и фактором трансформации роста β (TGF-β) [19]. В дополнение к этому, вирусные гепатиты В и С, аутоиммунный гепатит, злоупотребление алкоголем, неалкогольный стеатогепатит приводят к формированию постоянных воспалительных инсультов печени, и, как результат, дерегулированию активности Т-клеток [23]. Эти явления в совокупности приводят к формированию опухолевой клетки ГЦК.

Опухоль-ассоциированные фибробласты также являются важными компонентами микроокружения ГЦК. Их функция в основном заключается в подавлении активности натуральных киллеров и высвобождении молекул простагландина Е2 и индоламин-2,3-диоксигеназы, имеющих иммуносупрессивные эффекты [24].

Регуляторный белок FOXP3 + T-reg также способствуют снижению иммунного ответа при ГЦК. Экспрессия лиганда белка запрограммированной гибели клеток (PD-L1) и экспрессия клеток FOXP3 + T-reg были проанализированы у 240 пациентов на ткани удаленной ГЦК. Было показано, что пациенты с более высокой экспрессией опухоли PD-L1 характеризовались значительно худшим прогнозом, чем пациенты с более низкой экспрессией. Экспрессия PD-L1 в ходе многофакторного анализа была признана независимым марке-

ром рецидива после оперативного лечения и значительно коррелировала с инфильтрацией лимфоцитов FOXP3 +. Кроме того, инфильтрирующие опухоль PD1 + CD8 + цитотоксические клетки и клетки T-reg также были независимыми прогностическими факторами общей выживаемости и предикторами послеоперационного рецидива [25].

Описанные биологические особенности клеток микроокружения печени приводят к выработке клетками ГЦК определенной способности к уклонению от супрессоров роста клеток и позволяют избежать разрушения иммунными клетками [26, 27]. Однако как было показано в клинических исследованиях, несмотря на толерогенную природу печени и наличие иммуносупрессивного микроокружения ГЦК, иммунотерапия, благодаря своей способности к формированию стойких и длительных противоопухолевых ответов, является эффективной и безопасной при лечении этого заболевания [28].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИВОЛУМАБА КАК ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АГЕНТА ПРИ ГЦК

Первым препаратом класса ИКТ для иммунотерапии ГЦК, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), стал ниволумаб – человеческое моноклональное антитело против PD-1 IgG4, которое блокирует PD-1. Ниволумаб был одобрен в сентябре 2017 г. в качестве препарата второй линии для лечения ГЦК после прогрессирования заболевания на терапии первой линии сорафенибом [2, 6].

Если вернуться к результатам клинических исследований ингибиторов тирозинкиназ в лечении ГЦК, то можно проследить, что частота объективных ответов при терапии сорафенибом в 1-й линии лечения ГЦК составляет 2–3%, для регорафениба данный показатель во 2-й линии терапии не превышает 7% [10, 13]. При этом в клиническом исследовании CheckMate 040 было продемонстрировано, что назначение ниволумаба, являющегося полностью человеческим антителом против PD-1, позволило 214 пациентам с ГЦК добиться объективного ответа у 20% пациентов при удовлетворительном профиле токсичности и вне зависимости от линии терапии. Средняя продолжительность объективного ответа в исследовании составила 9,9 мес., уровень контроля заболевания – 64%. Более того, показатель 9-месячной общей выживаемости в фазе расширения составил 74% (95% ДИ: 67–79) [19].

Механизм противоопухолевой активности иммуноонкологических препаратов основан на избирательном блокировании рецепторов контрольных точек PD-1, PD-L1 и CTLA-4 и активации опосредованного Т-клетками противоопухолевого ответа [29]. Ниволумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело – иммуноглобулин IgG4. Он связывает рецептор PD-1, экспрессируемый на активированных Т-лимфоцитах, блокируя взаимодействие его с лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках. Такое взаимодействие приводит к подавлению стимулируемого Т-клетками механизма иммунного уклонения опухоли, восстанавливая противоопухолевую активность Т-клеток [30, 31]. Точный путь метаболизма ниволумаба в организме человека на сегодняшний день не известен. Однако в литературе появляются данные о том, что определенную роль в метаболизме и, как следствие, в развитии токсичности и прогнозировании эффективности играют полиморфизмы генов [32]. Пациенты с генотипами CC или CG PD-L1 (rs4143815) и генотипами GG или GT PD-L1 (rs2282055) имеют значительно более длительное время без прогрессирования (2,6 мес.) при лечении ниволумабом, чем пациенты с генотипами GG и TT (2,1 и 1,8 мес. соответственно). Эти результаты подтверждают роль генетических полиморфизмов как возможных прогностических маркеров развития ГЦК, а также маркеров исходов у пациентов, принимающих ниволумаб [33, 34].

Значимость PD-L1-экспрессии была показана в клинических исследованиях. В открытом не сравнительном исследовании фазы I/II CheckMate 040 стойкие объективные ответы, продемонстрировавшие потенциал ниволумаба при лечении запущенной ГЦК, были получены преимущественно в группе с распространенной метастатической болезнью. Иммуногистохимическое и генетическое исследование биопсийного материала показало, что наличие PD-1- и PD-L1-экспрессии было связано с улучшением выживаемости и ответа на терапию. У пациентов с опухолью PD-L1 ⩾ 1% медиана общей выживаемости составила 28,1 мес. (95% ДИ 18,2–н.о.), по сравнению с 16,6 мес. у пациентов с опухолью PD-L1 < 1% (95% ДИ 14,2–20,2) [35]. В другом рандомизированном исследовании III фазы CheckMate 459 оценивалась эффективность ниволумаба по сравнению с сорафенибом в качестве терапии первой линии. Было продемонстрировано клинически значимое увеличение медианы общей выживаемости до 16,4 мес. в группе ниволумаба (95% ДИ: 13,9–18,4) по сравнению с 14,7 мес. (95% ДИ: 11,9–17,2) в группе сорафениба. Интересно, что в группе ниволумаба пациенты с PD-L1 > 1% получили наибольшую пользу по сравнению с пациентами с PD-L1 < 1% в виде увеличения частоты объективных ответов с 12,2% до 28,2%. Однако это не привело к статистическому увеличению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в подгруппах [36].

В настоящее время другие многообещающие маркеры также исследуются на животных моделях. Так, ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) представляет собой мембранный белок, тесно связанный с CD4. Он экспрессируется различными подвидами Т-клеток: CD4, CD8 и Treg, а также NK-клетками, DC и B-клетками. LAG-3 связывается с MHC II APC и предотвращает распознавание Т-клеточными рецепторами (TCR), подавляя таким образом опосредованный Т-клетками иммунный ответ. Экспрессия LAG-3 обычно сопровождается повышением уровня PD-L1 в опухолевой ткани [37]. В результате разработка ингибиторов LAG-3 и их комбинация с существующими молекулами анти-PD-1/PD-L1 может иметь значительный синергетический клинический эффект. В настоящее время проводятся клинические исследования по ГЦК с использованием этих мишеней[2] [2].

[2] A Study of Relatlimab in Combination With Nivolumab in Participants With Advanced Liver Cancer Who Have Never Been Treated With Immuno-oncology Therapy After Prior Treatment With Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04567615.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 56 лет (на момент выявления опухолевого заболевания ему было 48 лет), получал лечение как в российских, так и в зарубежных клиниках. Лечение было начато в Краевой клинической больнице №2 г. Краснодара в ноябре 2013 г., когда при очередном контрольном обследовании по поводу хронического вирусного гепатита С с минимальной степенью активности, установленного в 2003 г. и успешно элиминированного с помощью противовирусной терапии, возникли подозрения на развитие гепатоцеллюлярной карциномы. По результатам ультразвукового исследования было выявлено 2 опухолевых узлов в правой доле печени, класс цирроза по Чайлд-Пью – А, уровень альфафетопротеина – 92,01 МЕ/мл. В ходе диагностического поиска выполнена пункционная биопсия печени под ультразвуковой навигацией. Гистологически определен гепатоцеллюлярный рак G 3. Пациент был направлен в Клинический онкологический диспансер №1 г. Краснодара, где после дообследования был поставлен диагноз «гепатоцеллюлярный рак T3N0M0 III A St. Стадия BCLC A». Дальнейшее лечение по инициативе пациента происходило в клинике Израиля. С января 2014 г. была начата терапия сорафенибом 800 мг в сутки перорально ежедневно, судя по представленным документам, без клинически значимой токсичности. В апреле и августе 2014 г. на фоне продолжающейся таргетной терапии было реализовано 2 этапа трансартериальной химиоэмболизации. Терапия сорафенибом продолжалась до сентября 2017 г. (интервал 45 мес.).

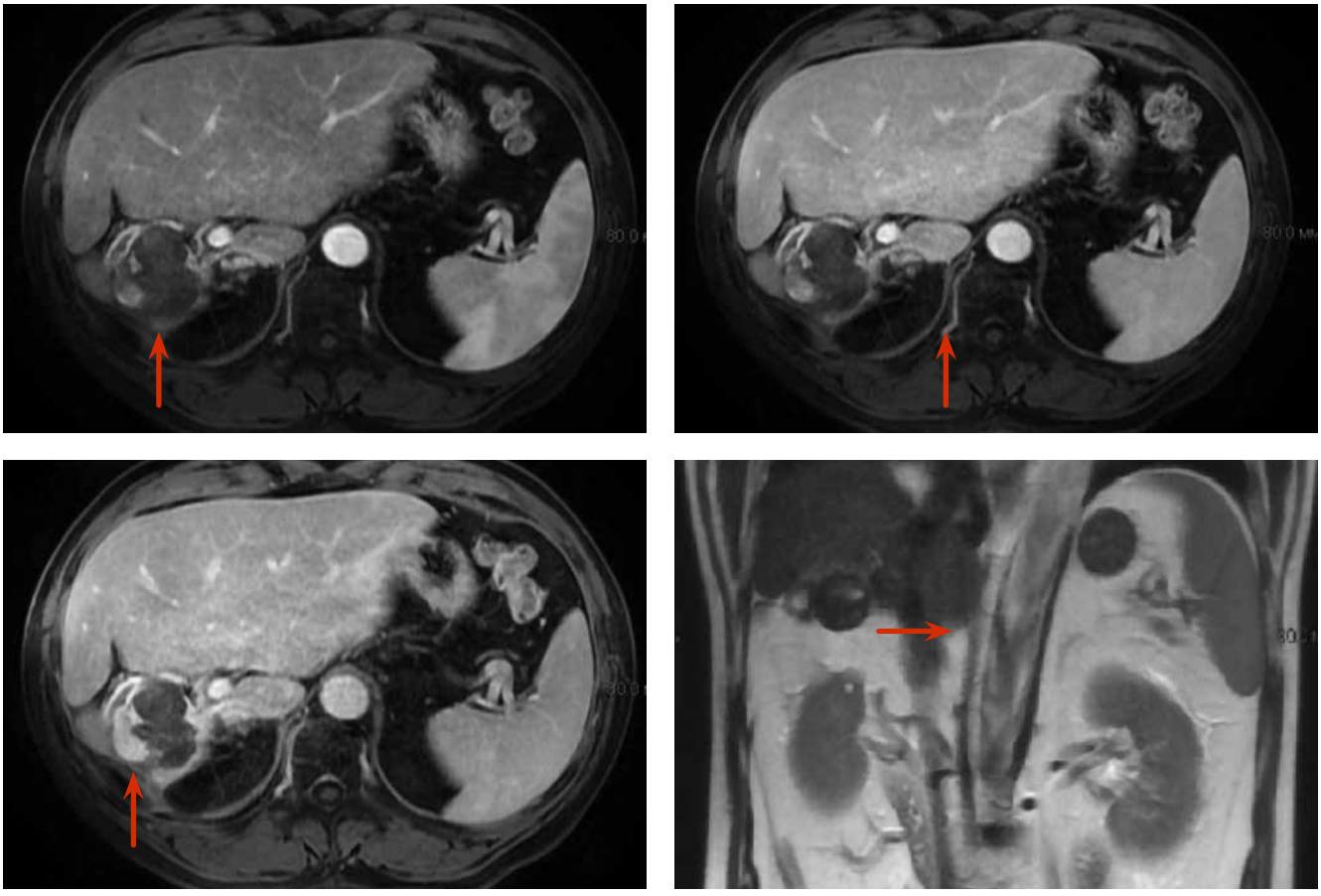
При очередном контрольном обследовании в объеме позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров очагов в печени, повышения степени интенсивности накопления радиофармпрепарата (РФП) в опухолевых узлах, по поводу чего проведен курс стереотаксической лучевой терапии (информация о дозах и режимах не предоставлена). В дальнейшем проводилась терапия второй линии регорафенибом 160 мг в сутки перорально в 1-й и 21-й дни каждого 28-дневного цикла. Эффект терапии – прогрессирование заболевания, зарегистрированное в сентябре 2017 г. (интервал 2 мес.), в виде увеличения накопления РФП и размеров очагов в печени по данным ПЭТ. Пациент снова принимает решение об изменении клиники и места жительства и самостоятельно направляется на консультацию в Турцию, где с ноября 2017 г. проводится иммунотерапия ниволумабом 240 мг в/в капельно 1 раз в 14 дней. В клинический онкологический диспансер №1 г. Краснодара пациент повторно обратился в ноябре 2018 г. для проведения дальнейшего лечения. По предоставленным на момент обращения данным позитронно-эмиссионной томографии была зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса в печени и отсутствие признаков отдаленного метастазирования. Уровень альфафетопротеина составил 9,72 МЕ/мл. Иммунотерапия ниволумабом 240 мг в/в капельно 1 раз в 14 дней была продолжена с ноября 2019 г. в условиях онкологического диспансера. С января 2019 г. дальнейшее серийное рутинное диагностическое наблюдение пациента происходило по результатам магнитно-резонансной томографии (*рис. 1*). Также по результатам МРТ от 25.01.2019 г., выполненной впервые за весь период наблюдения, выявлен регрессирующий тромбоз нижней полой вены (НПВ) и правой печеночной вены (ППВ) (*рис. 2*).

Терапия ниволумабом была продлена до февраля 2019 г., когда при компьютерном рентгенологическом исследовании легких, инициированном по поводу жалоб на периодический сухой кашель в отсутствие какой-либо другой симптоматики, была визуализирована картина аутоиммунного пульмонита (*рис. 3*). Клиническая картина была трактована как развитие аутоиммунного пульмонита 2-й степени. Иммунотерапия была приостановлена. В течение 1 мес. проводилась терапия преднизолоном из расчета 1 мг/кг/сут. При контрольном рентгенологическом обследовании 22.03.2019 г. была отмечена регрессия явлений пульмонита, что совпало с регрессией клинической симптоматики. После постепенного снижения дозы преднизолона с последующей его отменой терапия ниволумабом в режиме 240 мг 1 раз в 14 дней была возобновлена с апреля 2019 г. В дальнейшем не было отмечено ни одного рецидива аутоиммунного поражения легочной ткани, а также других аутоиммунных реакций.

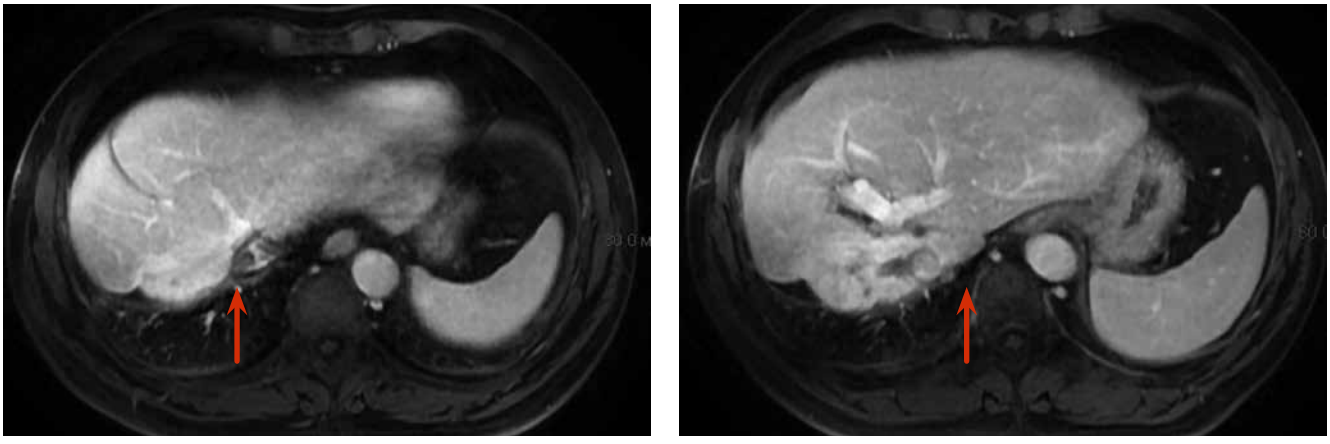
При выполненном в июле 2019 г. ПЭТ-исследовании с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) патологического поглощения ФДГ в области поражения в задне-нижнем субсегменте правой доли печени не отмечалось, в отличие от данных ПЭТ от 05.11.2018 г. МРТ-картина в июле 2019 г. продемонстрировала фиброзные изменения уменьшенной и дистрофически измененной правой доли печени у ложа желчного пузыря, стабильный фиброзированный тромб в правой печеночной вене. Уровень альфафетопротеина составлял 1,48 МЕ/мл. Учитывая совокупные данные рентгенологического и клинического обследования, можно было заявить о полной регрессии опухолевых очагов. Терапия ниволумабом была продолжена в прежнем режиме под рентгенологическим контролем до сентября 2020 г., когда пришлось прервать противоопухолевое лечение в связи с госпитализацией пациента в инфекционный стационар с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 средней степен тяжести, ПЦР-подтвержденная». Был проведен курс противовирусной, антибактериальной и симтоматической терапии с включением следующих препаратов: гидроксихлорохин, цефтриаксон, азитромицин, метилпреднизолон, ривароксабан, амброксол, парацетамол. С октября 2020 г. терапия ниволумабом возобновлена.

Результаты МРТ-исследования, проведенного в феврале 2021 г., показали, что уменьшенные сегменты правой доли печени характеризуются стабильным, в динамике неоднородным фиброзом, в каудальном отделе кзади от ложа желчного пузыря узловатого типа с высокобелковыми и кистозными включениями; просвет праводолевой ветви воротной вены не визуализируется, праводолевая печеночная артерия визуализируется в приустьевом отде-

● ***Рисунок 1.*** Картина магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, демонстрирующая распространенность опухолевого процесса в печени (25.01.2019 г.)
● ***Figure 1.*** MR image of the abdominal organs showing the localization of the tumor process in the liver (25/01/2019)



● ***Рисунок 2.*** Картина магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, демонстрирующая тромбоз нижней полой вены (слева) и правой печеночной вены (справа) (25.01.2019 г.)
● ***Figure 2.*** MR image of the abdominal organs showing the thrombosis of the vena cava inferior (left image) and right hepatic vein (right image) (25/01/2019)

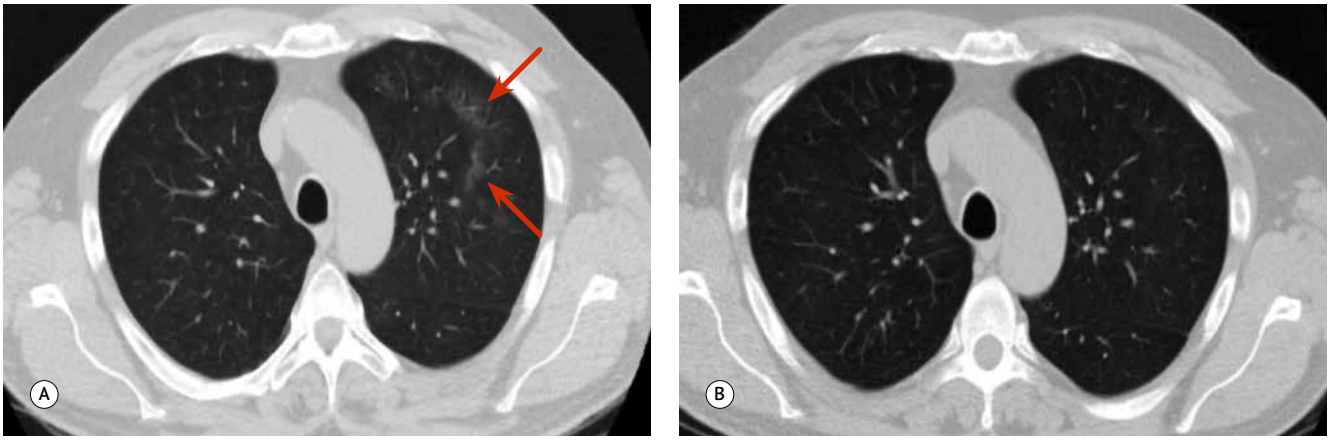


ле; контрастирование нижней полой вены однородное, без дефектов; тромбов в главном стволе воротной вены и ее леводолевых ветвях не выявлено; участков ограничения диффузии и гиперваскулярных образований в печени не выявлено (*рис .4*). Таким образом, данных о прогрессировании заболевания не получено, полный эффект иммунотерапии сохранен. В феврале 2021 г. пациент принял решение воздержаться от дальнейшего лечения.

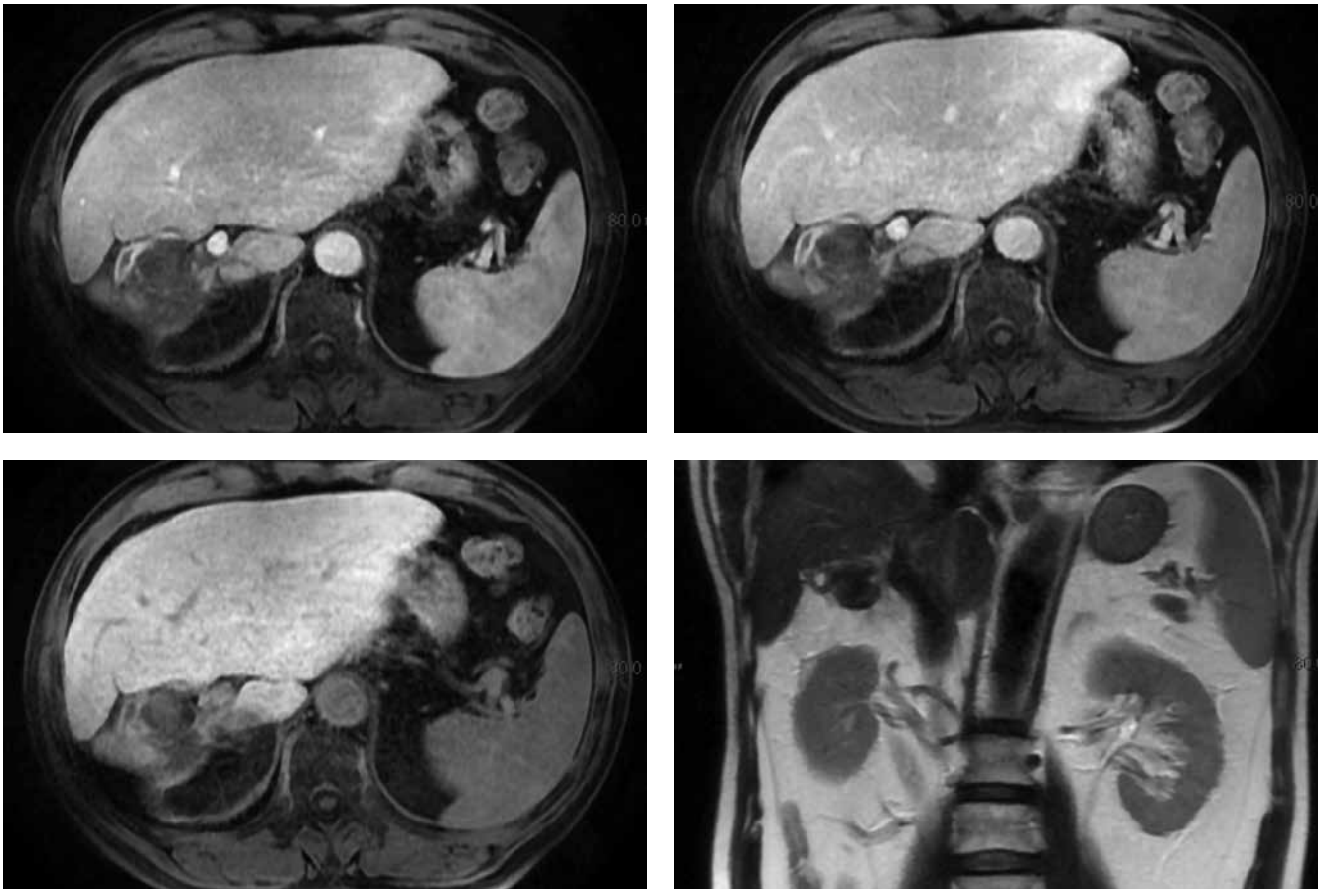
ОБСУЖДЕНИЕ

На момент публикации статьи пациент находится под динамическим наблюдением в Краснодарском клиническом онкологическом диспансере №1. В настоящее время ожидаются результаты запланированного ПЭТ-исследования. Таким образом, в приведенном клиническом случае продолжительность терапии ниволумабом соста-

● ***Рисунок 3.*** Компьютерно-томографическая картина, демонстрирующая регрессию аутоиммунного пульмонита в динамике (A – данные КТ от 08.02.2019 г., B – данные КТ от 22.03.2019 г.)
● ***Figure 3.*** CT picture showing a regression of autoimmune pulmonitis in dynamics (A – 08/02/2019, B – 22/03/2019)



● ***Рисунок 4.*** Картина магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, демонстрирующая стабилизацию опухолевого процесса в печени в динамике (09.02.2021 г.)
● ***Figure 4.*** MR image of the abdominal organs showing the stabilization of the tumor process in the liver over time (09/02/2021)



вила 38 мес. Показатель времени без прогрессирования на терапии ниволумабом составил 45 мес. к моменту публикации статьи. Общая продолжительность жизни данного пациента от момента постановки диагноза составляет 93 мес. (7 лет и 9 мес.), что существенно превышает привычный для онкологов показатель (5 лет). Следует отметить, что токсичность проводимой иммунотерапии не превысила 2-й степени, была кратковременной, управляемой и не привела к снижению качества жизни пациента. За весь период наблюдения не отмечено признаков реактивации хронического вирусного гепатита С.

К сожалению, на сегодняшний день не существует потенциальных предикторов эффективности иммунотерапии, в связи с выраженной гетерогенностью ГЦК, однако надо подчеркнуть, что пациенты с ГЦК значительно лучше переносят лечение ингибиторами иммун-

ных контрольных точек, чем терапию мультикиназными ингибиторами; иммунотерапия не повышает риск реактивации вирусных гепатитов и ее противоопухолевая активность не снижается на фоне противовирусной терапии [38, 39].

Имплементация данных клинических исследований в повседневную деятельность клинициста является непростой задачей, сопряженной с большим количеством организационных трудностей. Зачастую приходится прибегать к помощи сторонних клиник, однако, возможно, в этом и проявляется мультидисциплинарный подход к ведению онкологических больных.

Что касается перспектив дальнейшего лечения пациента в случае прогрессирования заболевания, то нужно отметить «изобилие» лекарственных опций в современных клинических рекомендациях по лечению ГЦК [40]. Расширение возможностей лекарственной терапии связано с постепенным раскрытием и пониманием патогенеза ГЦК. Блокада VEGF2 моноклональным антителом IgG1 рамуцирумабом позволяет заблокировать ангиогенный путь развития злокачественной опухоли печени и увеличить медиану общей выживаемости для пациентов с ГЦК с 7,6 до 9,2 мес. (ОР 0,87 [95%]), ДИ: 0,72–1,05; p = 0,14) [41]. Кабозантиниб, вошедший относительно недавно в клиническую практику, является мультикиназным ингибитором MET, VEGFR2, AXL и RET, показавшим улучшение средней общей выживаемости примерно на 2,2 мес. по сравнению с плацебо у пациентов с поздними стадиями ГЦК. Перспективными представляются комбинации различных иммунотерапевтических агентов [2]. Продолжается изучение других молекулярных путей, определяющих гепатоканцерогенез: митоген-активированная протеинкиназа Ras (Ras/Raf/MAPK), рецепторный тирозин, фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K)/AKT/мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR), Wnt/β-катенин, активатор сигнального преобразователя киназы Janus фактора транскрипции (JAK/STAT) [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На клиническом примере продемонстрирован успешный опыт использования иммунотерапевтического агента – ингибитора PD-1 ниволумаба на поздней линии терапии ГЦК, что подтверждает гипотезу о революционном прорыве в лечении этой патологии. Безусловно, несмотря на большое количество опций лекарственной терапии ГЦК, ученым и клиницистам придется решать еще много таких проблем, как определение оптимальной последовательности применения препаратов, внедрение и использование комбинаций препаратов с различным механизмом действия, а также поиск новых молекулярно-биологических маркеров и путей гепатоканцерогенеза с целью персонализации и усиления эффективности лекарственной терапии, минимизации токсичности. Выбор наилучшей стратегии и оптимальной тактики лечения остается сложной задачей, в первую очередь, ввиду низкой мутационной нагрузки ГЦК и ее иммуносупрессивного микроокружения. Вероятно, в скором будущем полногеномное секвенирование позволит дать ответ на вопрос о возможности прогнозирования эффекта иммунотерапии у каждого конкретного пациента. Перспектива преодоления устойчивости к иммунотерапии и повышения ее эффективности заключается в нацеленности на множественные иммунные дефекты и использовании комбинаторного подхода.

Поступила / Received 08.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2021
Принята в печать / Accepted 20.10.2021

Список литературы / References

1. Zhuo Y., Chen Q., Chhatwal J. Changing Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Role of Surveillance. In: Hoshida Y. (eds.). *Hepatocellular Carcinoma. Molecular and Translational Medicine*. Humana, Cham; 2019, pp. 53–67. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21540-8_3.
2. Kole C., Charalampakis N., Tsakatikas S., Vailas M., Moris D., Gkotsis E. et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: a 2021 update. *Cancers*. 2020;12(10):2859. https://doi.org/10.3390/cancers12102859.
3. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J, Amadou A., Plymoth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589–604. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y.
4. Mazzaferro V., Sposito C., Zhou J., Pinna A.D., De Carlis L., Fan J. et al. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(1):128–139. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025.
5. Pinter M., Scheiner B., Peck-Radosavljevic M. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a focus on special subgroups. *Gut*. 2021;70(1):204–214. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321702.
6. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M. et al. Diagnosis, staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–750. https://doi.org/10.1002/hep.29913.
7. Бредер В.В., Натрусова М.В., Джанян И.А. Терапия гепатоцеллюлярного рака: реалии и перспективы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(2):27–38. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020227-38. Breder V.V., Natrusova M.V., Dzhanyan I.A. Systemic therapy of hepatocellular carcinoma: reality and prospects. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2020;25(2):27–38. (In Russ.) https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020227-38.
8. Jiang Y., Han Q.J., Zhang J. Hepatocellular carcinoma: Mechanisms of progression and immunotherapy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(25):3151–3167. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i25.3151.
9. Sim H.W., Knox J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(1):40–48. https://doi.org/10.1016/j.currprobl-cancer.2017.10.007.
10. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard Ph., Gane E., Blanc J.-F. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–390. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857.
11. Johnston M.P., Khakoo S.I. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current and future. *World J Gastroenterol*. 2019;25(24):2977–2989. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i24.2977.
12. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.-H., Ikeda K., Piscaglia F. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163–1173. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
13. Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9.
14. Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.-L., Anthony B., El-Khoueiry, Rimassa L. et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib:

Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(4):207–207. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.207.
15. Nakano S., Eso Yu., Okada H., Takai A., Takahashi K., Seno H. et al. Recent Advances in Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*. 2020;12(4):775. https://doi.org/10.3390/cancers12040775.
16. Zongyi Y., Xiaowu L. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2020;470:8 –17. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.12.002.
17. Waidmann O. Recent developments with immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(8):905–910. https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1499722.
18. Robinson M.W., Harmon C., O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*. 2016;13(3):267–276. https://doi.org/10.1038/cmi.2016.3.
19. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017;389(10088):2492–2502. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
20. Protzer U., Maini M.K., Knolle P.A. Living in the liver: hepatic infections. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(3):201–213. https://doi.org/10.1038/nri3169.
21. Crispe I.N. Immune tolerance in liver disease. *Hepatology*. 2014;60(6):2109–2117. https://doi.org/10.1002/hep.27254.
22. Eggert T., Greten T.F. Tumor regulation of the tissue environment in the liver. *Pharmacol Ther.* 2017;173:47–57. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.005.
23. Moorman J.P., Wang J.M., Zhang Y., Ji X.J., Ma C.J., Wu X.Y. et al.Tim-3 pathway controls regulatory and effector T cell balance during hepatitis C virus infection. *J Immunol*. 2012;189(2):755–766. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200162.
24. Li T., Yang Y., Hua X., Wang G., Liu W., Jia C. et al. Hepatocellular carcinoma-associated fibroblasts trigger NK celldysfunction via PGE2 and IDO. *Cancer Lett*. 2012;318(2):154–161. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.12.020.
25. Hato T., Zhu A.X., Duda D.G. Rationally combining anti-VEGF therapy with checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. *Immunotherapy*. 2016;8(3):299–313. https://doi.org/10.2217/imt.15.126.
26. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013.
27. Morse M.A., Sun W., Kim R., He A.R., Abada P.B., Mynderse M., Finn R.S. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):912–920. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1254.
28. Keenan B.P., Fong L., Kelley R.K. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: the complex interface between inflammation, fibrosis, and the immune response. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):1 –13. https://doi.org/10.1186/s40425-019-0749-z.
29. Rosenberg S.A. Decade in review-cancer immunotherapy: Entering the mainstream of cancer treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(11):630–632. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.174.
30. Brahmer J.R., Hammers H., Lipson E.J. Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol*. 2015;11(9):1307–1326. https://doi.org/10.2217/fon.15.52.
31. Medina P.J., Adams V.R. PD-1 Pathway Inhibitors: Immuno-Oncology Agents for Restoring Antitumor Immune Responses. *Pharmacotherapy*. 2016;36(3):317–334. https://doi.org/10.2217/fon.15.52.
32. De Mattia E., Cecchin E., Guardascione M., Foltran L., Di Raimo T., Angelini F. et al. Pharmacogenetics of the systemic treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2019;25(29):3870–3896. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i29.3870.
33. Salmaninejad A., Khoramshahi V., Azani A., Soltaninejad E., Aslani S., Zamani M.R. et al. PD-1 and cancer: molecular mechanisms and polymorphisms. *Immunogenetics*. 2018;70(2):73–86. https://doi.org/10.1007/s00251-017-1015-5.
34. Zou J., Wu D., Li T., Wang X., Liu Y., Tan S. Association of PD-L1 gene rs4143815 C>G polymorphism and human cancer susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2019;215(2):229–234. https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.002.
35. Sangro B., Melero I., Wadhawan S., Finn R.S., Abou-Alfa G.K., Cheng A.-L. et al. Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020;73(6):1460–1469. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.026.
36. Singal A.G., Tiro J.A., Gupta S. Improving Hepatocellular Carcinoma Screening: Applying Lessons From Colorectal Cancer Screening. *Clin Gastroenter Hepatol*. 2013;11(5):472–477. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.010.
37. Yarchoan M., Xing N., Luan L., Xu H., Sharma R., Popovic A. et al. Characterization of the immune microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(23):7333–7339. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0950.
38. Buonaguro L., Mauriello A., Cavalluzzo B., Petrizzo A., Tagliamonte M. Immunotherapy in hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2019;18(2):291–297. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.003.
39. Zhang L., Ding J., Li Z.-H., Wu J. Immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma, where are we? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1874(2):188441. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188441.
40. Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2):449–468. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25.
Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke Eh.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Petkau V.V. Practical recommendations for drug treatment of patients with hepatocellular cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors.* 2020;10(3s2):449–468. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25.
41. Zhu A.X., Park J.O., Ryoo B.Y., Yen C.-J., Poon R., Pastorelli D. et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):859–870. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9.
42. Dimri M., Satyanarayana A. Molecular Signaling Pathways and Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(2):491. https://doi.org/10.3390/cancers12020491.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн статьи – **Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.**
Написание текста – **Горяинова А.Ю.**
Сбор и обработка материала – **Кирсанова О.И.**
Перевод на английский язык – **Стукань А.И.**
Анализ материала – **Горяинова А.Ю., Стукань А.И.**
Проверка критически важного интеллектуального содержания – **Шаров С.В.**
Редактирование – **Мурашко Р.А.**

Contribution of authors:

Concept and design of the article – **Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lymar**
Text development – **Alla Yu. Goryainova**
Collection and processing of material – **Olga I. Kirsanova**
Translation into English – **Anastasia I. Stukan**
Material analysis – **Alla Yu. Goryainova, Anastasia I. Stukan**
Revision of critically important intellectual content – **Sergey V. Sharov**
Editing – **Roman A. Murashko**

Информация об авторах:

Горяинова Алла Юрьевна, заведующая координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; https://orcid.org/0000-0001-7127-7945; mashelueva@yandex.ru

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; https://orcid.org/0000-0002-0698-7710; Jolie86@Bk.Ru

Мурашко Роман Алексеевич, к.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; https://orcid.org/0000-0001-8084-8770; kkod@kkod.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; https://orcid.org/0000-0002-8715-2992; dr_sch@mail.ru

Кирсанова Ольга Игоревна, врач-радиолог отдела лучевой диагностики, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; https://orcid.org/0000-0003-0078-1567; igorevna-best@mail.ru

Лымарь Елена Владимировна, врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; https://orcid.org/0000-0002-6866-1425; tsari29@mail.ru

Information about the authors:

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7127-7945; mashelueva@yandex.ru

Anastasia I. Stukan, Cand. Sci. (Med.), Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0698-7710; jolie86@bk.ru

Roman A. Murashko, Cand. Sci. (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a Course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8084-8770; kkod@kkod.ru

Sergey V. Sharov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head for Drug Supply, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Russia Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8715-2992; dr_sch@mail.ru

Olga I. Kirsanova, Radiologist, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0078-1567; igorevna-best@mail.ru

Elena V. Lymar, Medical Oncologist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No.1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6866-1425; tsari29@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-94-100

Оригинальная статья / Original article

Прогностическое значение доли склерозирующего компонента в фиброламеллярной карциноме печени

Е.Ю. Антонова[1]✉, elenaantonova5@mail.ru, **Е.А. Мороз[1], Д.В. Подлужный[1], Н.Е. Кудашкин[1], И.А. Джанян[1], А.Ю. Волков[3], К.К. Лактионов[1,2] , В.В. Бредер[1]**

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

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

[3] Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 1

Резюме

Введение. Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФлК) развивается чаще всего у молодого населения. В ФлК отмечается вариабельная гистоархитектоника, возможно наличие склерозирующего компонента, очагов некроза и дистрофии опухолевых клеток.

Цель исследования. Оценить влияние доли склерозирующего компонента в ФлК печени на течение и прогноз заболевания. Определить взаимосвязь доли склерозирующего компонента в опухоли и частоты микрососудистой инвазии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 34 больных с диагнозом «ФлК», которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение. Произведена гистологическая оценка доли (%) склерозирующего компонента в ФлК. Было оценено влияние доли склерозирующего компонента на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость. Проведен анализ взаимосвязи доли склерозирующего компонента в опухоли и частоты микрососудистой инвазии.

Результаты. Достоверно худшая БРВ достигнута в группах больных со склерозирующим компонентом в ФлК > 5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФлК ⩽ 5% (p = 0,0010; p = 0,024; log-rank test). Медиана БРВ в 1-й группе – 107 (95% ДИ, 22–192) мес.; во 2-й – 11 (95% ДИ, 8–14) мес.; в 3-й – 21 (95% ДИ, 8–33). Частота гистологически подтвержденной микрососудистой инвазии в сравниваемых группах была 29, 74, 87,5% соответственно. ОВ достоверно хуже в двух группах (27 больных суммарно) со склерозирующим компонентом в ФлК > 5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФлК ⩽ 5%. Медиана ОВ в 1-й группе – 120 (95% ДИ, 60–180) мес.; во 2-й – 41 (95% ДИ, 15–92) мес.; в 3-й – 69 (95% ДИ, 35–103). Выявлена прямая зависимость между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли и увеличением частоты микрососудистой инвазии.

Выводы. Можно предположить, что выраженность склерозирующего компонента в опухоли ФлК может служить эффективным морфологическим маркером менее благоприятного прогноза при данном подтипе ГЦР и коррелировать с частотой микрососудистой инвазии.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома, опухоль печени, прогноз, склерозирующий компонент, микрососудистая инвазия

Для цитирования: Антонова Е.Ю., Мороз Е.А., Подлужный Д.В., Кудашкин Н.Е., Джанян И.А., Волков А.Ю., Лактионов К.К., Бредер В.В. Прогностическое значение доли склерозирующего компонента в фиброламеллярной карциноме печени. *Медицинский совет.* 2021;(20):94–100. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-94-100.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic value of the proportion of the sclerosing component in fibrolamellar liver carcinoma

Elena Yu. Antonova[1]✉, elenaantonova5@mail.ru, **Ekaterina A. Moroz[1], Danil V. Podluzhny[1], Nikolay E. Kudashkin[1], Irina A. Dzhanyan[1], Alexander Yu. Volkov[3], Konstantin K. Laktionov[2], Valeriy V. Breder[1]**

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

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

[3] Pletnev City Clinical Hospital; 32, Bldg. 1, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Introduction. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC), which develops most often in the younger population. In FLC, variable histoarchitectonics are noted, possibly the presence of a sclerosing component, foci of necrosis and dystrophy of tumor cells.

Objective. Assessment of the influence of the proportion of the sclerosing component in fibrolamellar carcinoma (FLC) of the liver on the course and prognosis of the disease. Determination of the relationship between the proportion of the sclerosing component in the tumor and the frequency of microvascular invasion.

Materials and methods. A retrospective study included 34 patients with a diagnosis of FLC, who underwent radical surgical treatment at the first stage. A histological assessment of the proportion (%) of the sclerosing component in FLC was made. The effect

© Антонова Е.Ю., Мороз Е.А., Подлужный Д.В., Кудашкин Н.Е., Джанян И.А., Волков А.Ю. и др., 2021

of the proportion of the sclerosing component on overall (OS) and relapse-free (DFS) survival was assessed. The analysis of the relationship between the proportion of the sclerosing component in the tumor and the frequency of microvascular invasion was carried out.

Results. Significantly worse RFS was achieved in the groups of patients with a sclerosing component in FLC > 5% than in the group of patients with a sclerosing component in FLC ⩽ 5% (p = 0.0010; p = 0.024; log – rank test). Median DDS in group 1 is 107 (95% CI, 22–192) months; at 2 – 11 (95% CI, 8–14) months; in 3 – 21 (95% CI, 8–33). The frequency of histologically confirmed microvascular invasion in the compared groups was 29, 74, 87.5%, respectively. OS was significantly worse in 2 groups (27 patients in total) with a sclerosing component in FLC > 5% than in the group of patients with a sclerosing component in FLC ⩽ 5%. Median OS in group 1 120 (95% CI, 60–180) months; at 2 – 41 (95% CI, 15–92) months; in 3 – 69 (95% CI, 35–103). A direct relationship was found between an increase in the proportion of the sclerosing component in a tumor and an increase in the frequency of microvascular invasion.

Conclusions. We can assume that the severity of the sclerosing component in the FLK tumor can serve as an effective morphological marker of a less favorable prognosis for this HCC subtype and correlate with the frequency of microvascular invasion.

Keywords: fibrolamellar carcinoma, liver tumor, prognosis, sclerosing component, microvascular invasion

For citation: Antonova E.Yu., Moroz E.A., Podluzhny D.V., Kudashkin N.E., Dzhanyan I.A., Volkov A.Yu., Laktionov K.K., Breder V.V. Prognostic value of the proportion of the sclerosing component in fibrolamellar liver carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(20):94–100. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-94-100.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФлК) представляет собой вид гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), описанный в 1956 г. Хью Эдмондсоном, который отметил атипичные гистологические особенности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦР), резецированной у 14-летней девочки [1]. А в 1980 г. ФлК была выделена в отдельный подтип рака печени [1–3]. ФлК, как правило, встречается у более молодого населения от 14 до 33 лет, по большей части без сопутствующих заболеваний [4–8]. По различным оценкам, ФлК составляет от 0,85 до 16% всех случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и внутрипеченочных желчных протоков в зависимости от изученной популяции [9–12]. В России объективно изучить заболеваемость такого редкого подтипа опухоли печени, как ФлК, невозможно ввиду редкости патологии. ФлК не выделяется в отдельную группу заболеваний опухолей печени, хотя имеет свой уникальный код в гистологической классификации [13].

Патоморфологически ФлК представлена крупными полигональными клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой и крупными ядрышками (*рис. 1*). Коллагеновые волокна в большинстве случаев располагаются параллельными тяжами. Средний размер злокачественных клеток ФлК в 1,6 раза больше, чем у опухолевой клетки «классического» ГЦР [1, 14, 15]. В ФлК отмечается вариабельная гистоархитектоника, возможно наличие склерозирующего компонента, очагов некроза и дистрофии опухолевых клеток. Тем не менее при данном подтипе ГЦР не производилась оценка связи того или иного гистологического компонента с прогнозом заболевания.

В настоящем исследовании мы изучили связь доли склерозирующего компонента в ФлК с отдаленными результатами хирургического лечения больных, а именно общей (ОВ) и безрецидивной выживаемостью (БРВ). К тому же определена взаимосвязь доли склерозирующего компонента в опухоли и частоты микрососудистой инвазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

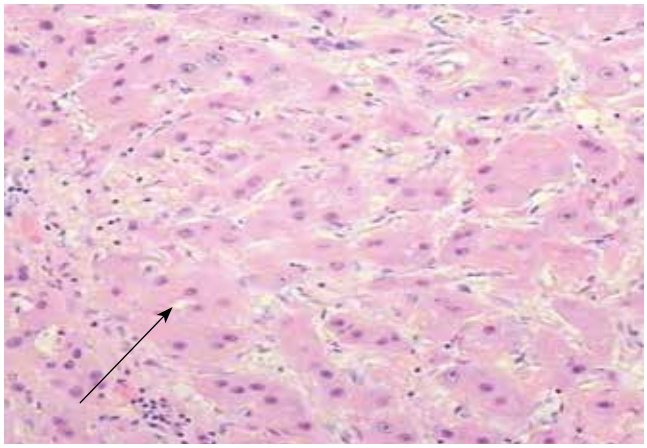
В ретроспективное исследование включено 34 больных с ФЛК, которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2020 г. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями в исследование не были включены.

В исследовании были использованы архивные гистологические препараты операционного материала, изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. Макроскопическое исследование операционного материала при ГЦР (ФлК). Вырезка ФлК проводилась согласно рекомендациям Королевского колледжа патологов [16].

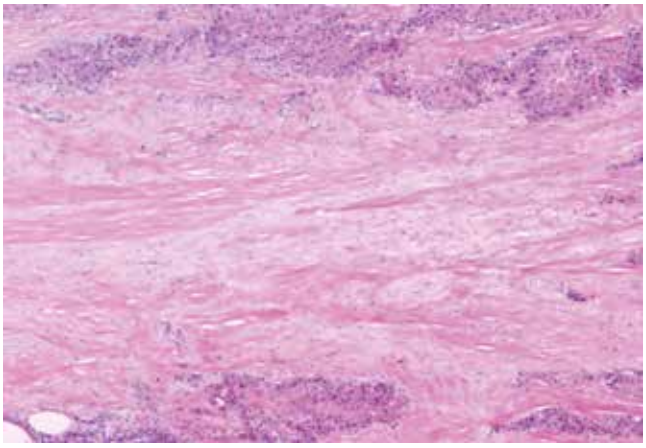
Выполнен пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ФлК в соответствии с критериями ВОЗ (2019 г.). В соот-

Рисунок 1. Гепатоцеллюлярный рак, фиброламеллярный вариант. Микроскопическое исследование (×200, окраска гематоксилином и эозином): крупные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой

Figure 1. Microscopic pathology (H&E, 200×): Large tumor cells with eosinophilic cytoplasm



● ***Рисунок 2.*** Фиброламеллярная карцинома печени. Склерозирующий компонент. Ув. ×5 (окраска гематоксилином и эозином)
● ***Figure*** 2. FLC. Sclerosing component (H&E, 5×)



ветствии с критериями классификации ВОЗ склерозирующий компонент определялся как нелипогенные коллагенизированные зоны с низкой клеточностью (*рис. 2, 3*).

Оценка доли склерозирующего компонента в опухоли ФлК проводилась путем световой микроскопии: для каждого клинического случая во всех срезах опухолевой ткани был определен процентный состав склерозирующего компонента с округлением в ближайшую сторону с 5%-ным шагом (например, 0, 5, 10% и т.д.). Полученные значения доли (%) были суммированы, а полученная сумма разделена на число исследованных срезов в каждом случае. Итоговый показатель доли (%) склерозирующего компонента опухоли был выражен как среднее арифметическое и округлен в ближайшую сторону с шагом, равным 5%.

В зависимости от величины доли склерозирующего компонента в опухоли больные были разделены на группы сравнения:

- склерозирующий компонент в опухоли ⩽ 5%;
- > 5% ⩽ 20%;
- >20%.

Стоит отметить, что в трех случаях склерозирующий компонент в ФлК отсутствовал, а в тех случаях, где был выявлен, доля склерозирующего компонента в опухоли составляла от 5 до 40%, медиана 20%.

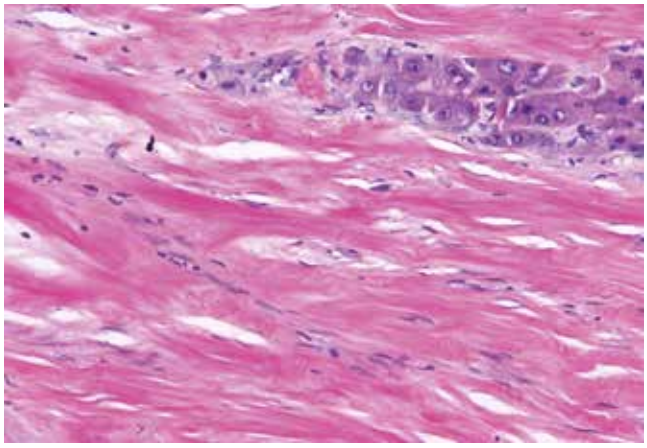
Вторым этапом проведен анализ взаимосвязи склерозирующего компонента опухоли и частоты микрососудистой инвазии.

Определение частоты микрососудистой инвазии было основано на анализе данных морфологических исследований операционного материала методом световой микроскопии.

В зависимости от наличия доли склерозирующего компонента в опухоли больные были разделены на три группы сравнения и проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости.

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics v23. ОВ и БРВ построены по методу Каплана – Мейера. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

● ***Рисунок 3.*** Фиброламеллярная карцинома печени. Склерозирующий компонент. Ув. ×20 (окраска гематоксилином и эозином)
● ***Figure 3.*** FLC. Sclerosing component (H&E, 20×)



РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов представлена в *таблице*. Пациенты распределялись в соответствии с TNM-классификацией 8-го издания. Необходимо отметить, что M1 – это во всех случаях были забрюшинные лимфоузлы, удаленные во время операции, других очагов отдаленного метастазирования нет. Также необходимо отметить, что во всех случаях были поражены и регионарные лимфоузлы. Таким образом, N+ было в 12 случаях.

С целью оценки влияния доли склерозирующего компонента в ФлК на отдаленные результаты хирургического лечения (ОВ и БРВ) больные были поделены на три группы:

1) склерозирующий компонент в опухоли ⩽ 5% – 7 (21%) человек (в группе пациенты со II–IVB-стадиями);

2) склерозирующий компонент в опухоли > 5% ⩽ 20% – 19 (56%) человек (в группе пациенты со II–IVB-стадиями);

● ***Таблица.*** Характеристика пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой, включенных в исследование
● ***Table.*** Baseline characteristics of patients FLC

Характеристика	Количество пациентов (%)
Возраст Медиана возраста пациентов До 19 лет От 20 до 29 лет От 30 лет и старше	 20 лет (10–68 лет) 16 (47%) 12 (35%) 6 (18%)
Пол Мужчины Женщины	 11 (32%) 23 (68%)
Размер опухоли Медиана наибольшего размера опухоли	 11,5 см (4,8–18,3)
Стадирование по TNM I стадия II стадия IIIA стадия IIIB стадия IVA стадия IVB стадия	 0 (0%) 3 (8%) 18 (53%) 1 (3%) 6 (18%) 6 (18%)

3) склерозирующий компонент в опухоли > 20% – 8 (23%) человек (в группе пациенты со II–IVB-стадиями).

Также было равномерное межгрупповое распределение по половой принадлежности пациентов с ФлК. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на *рис. 4, 5*.

Достоверно худшая БРВ достигнута в группах больных со склерозирующим компонентом в ФлК > 5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФлК ⩽ 5%; Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1-й и 2-й группами (p = 0,0010); между 1-й и 3-й группами (p = 0,024). Между 2-й и 3-й группами статистически значимая разница не достигнута (p = 0,444). Медиана БРВ в группе 1 – 107 (95% ДИ, 22–192) мес.; в группе 2 – 11 (95% ДИ, 8–14) мес.; в группе 3 – 21 (95% ДИ, 8–33). Показатели 2- и 5-летней БРВ в 1, 2 и 3-й группах составили 55, 13, 40 и 27, 6 и 0% соответственно.

Достоверно худшая ОВ достигнута в группах больных со склерозирующим компонентом в ФлК > 5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФлК ⩽ 5%; Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1-й и 2-й группами (p = 0,050; log-rank test); между 1-й и 3-й группами (p = 0,010;). Между 2-й и 3-й группами статистически значимая разница не достигнута (p = 0,898). Медиана ОВ в 1-й группе – 120 (95% ДИ, 60–180) мес.; во 2-й – 41 (95% ДИ, 15–92) мес.; в 3-й – 69 (95% ДИ, 35–103). Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3-й группах составили 72, 23 и 33%; 10-летней ОВ – 27, 0 и 0% соответственно.

Далее для оценки взаимосвязи частоты микрососудистой инвазии и доли склерозирующего компонента пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 7 пациентов (21%) с долей склерозирующего компонента до 5%. Во вторую группу вошли 19 пациентов (56%) с долей склерозирующего компонента в опухоли более 5%, но менее 20%. В третью группу вошли 8 пациентов (23%) с долей склерозирующего компонента в опухоли более 20%. Частота гистологически подтвержденной микрососудистой инвазии в сравниваемых группах была 29, 74 и 87,5% соответственно (*рис. 5*). При проведении статистического анализа полученных данных методом таблиц сопряженности попарно: 1-я группа против 2-й (p = 0,036), 1-я против 3-й (p = 0,021) и 2-я против 3-й (p = 0,431) – достоверно значимая разница в зависимости частоты микрососудистой инвазии от доли (%) склерозирующего компонента в ФлК была выявлена между каждой группой, за исключением 2-й и 3-й. Таким образом, нами было подтверждено предположение о том, что при увеличении доли склероза в ФлК увеличивается частота микрососудистой инвазии (*рис. 6*).

Вместе с тем нами произведена попытка оценки взаимосвязи доли склерозирующего компонента в ФлК и размера опухоли. Пациенты были разделены на три описанных более подробно ранее группы сравнения в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли. Достоверных различий в частоте встречаемости опухоли < 10 см и > 10 см в сравниваемых группах достигнуто не было (p = 0,685).

Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли (метод Каплана – Мейера)

Figure 4. Progression-free survival of patients (Kaplan – Meier method)

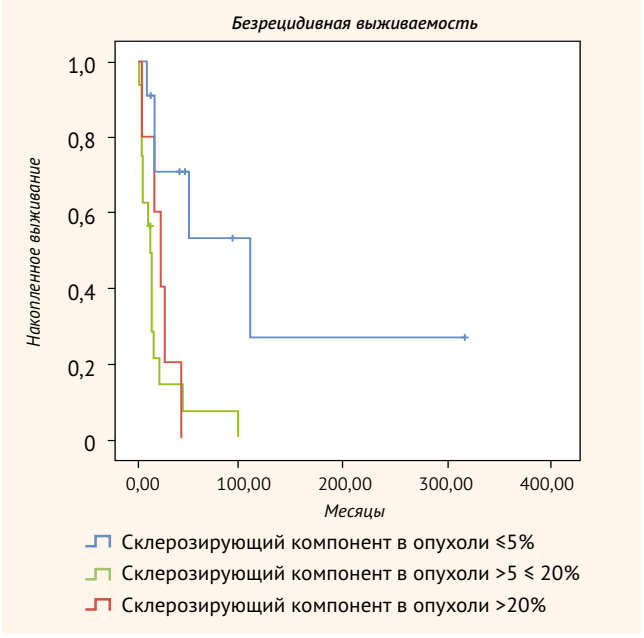
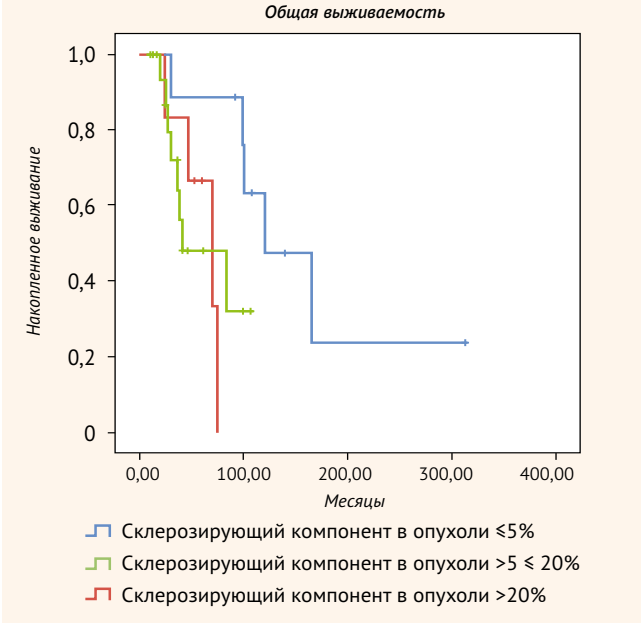


Рисунок 5. Общая выживаемость пациентов в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли (метод Каплана – Мейера)

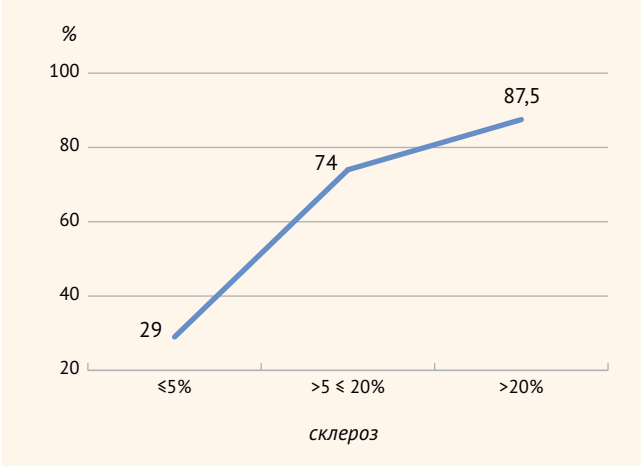
Figure 5. Overall survival of patients (Kaplan – Meier method)



ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании нами впервые выявлена связь доли склерозирующего компонента в ФлК с течением и прогнозом заболевания. ОВ и БРВ у пациентов с ФлК достоверно хуже с долей склероза в опухоли > 5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФлК ⩽ 5% (p = 0,050, p = 0,010, p = 0,024). Данная работа

● ***Рисунок 6.*** Зависимость частоты микрососудистой инвазии от доли склерозирующего компонента в опухоли
● ***Figure 6.*** Dependence of the frequency of microvascular invasion on the proportion of the sclerosing component in the tumor



демонстрирует более агрессивное течение ФлК при нарастании доли склероза в опухоли. Ранее этот вопрос при данной патологии не был изучен. За более чем 10-летний период нами не обнаружено ни одного исследования, в котором изучалась взаимосвязь доли склерозирующего компонента в ГЦР, а также в ФлК с прогнозом.

Метод подсчета проводился аналогично опубликованным ранее проведенным исследованиям, представленным в научных базах данных и доказавшим взаимосвязь доли склерозирующего компонента в забрюшинных высокодифференцированных липосаркомах (ВДЛПС) с прогнозом. В 2019 г. опубликованы результаты исследовательской работы, демонстрирующие взаимосвязь доли склерозирующего компонента в забрюшинной ВДЛПС с прогнозом. Авторы поделили исследуемую когорту пациентов на две группы сравнения в зависимости от доли склероза в опухоли. В 1-ю группу вошли пациенты с долей склероза в ВДЛПС до 10%, во 2-ю – более 10%. ОВ и БРВ больных статистически значимо были выше в 1-й группе, где доля склероза менее 10% (p = 0,002) [17]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании: ОВ и БРВ у пациентов с долей склероза в ВЛДПС менее 5% достоверно (p = 0,0001) были выше, чем у больных с долей склероза в опухоли > 5%. В другой работе пациенты были разделены на две группы сравнения и было доказано, что при нарастании доли склероза увеличивается частота врастаний в органы и, как следствие, агрессия опухоли: статистически значимо снижаются ОВ и БРВ (p = 0,009 и p = 0,001) [18, 19].

Также в нашем исследовании была продемонстрирована связь доли склерозирующего компонента в ФлК с течением заболевания. Выявлена прямая зависимость между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли и увеличением частоты микрососудистой инвазии. Так, при доле склерозирующего компонента в опухоли до 5% частота микрососудистой инвазии была выявлена в 29% случаев, тогда как при доле склерозирующего компонента в опухоли 20% и более – 87,5%.

Учитывая, что в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2019 г. разделение по степени дифференцировки при ФлК не предусмотрено, мы полагаем, что полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что появление и увеличение доли склерозирующего компонента в ФлК может быть связано со снижением клеточной дифференцировки и, как следствие, с увеличением злокачественного потенциала опухоли.

ВЫВОДЫ

Настоящее исследование демонстрирует более агрессивное течение заболевания у пациентов с ФлК при нарастании доли склерозирующего компонента в опухоли, что приводит к снижению ОВ и БРВ соответственно, а также выявляет прямую взаимосвязь между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли и увеличением частоты микрососудистой инвазии. Мы предполагаем, что полуколичественная оценка доли склерозирующего компонента в ФлК способна служить простым и эффективным морфологическим маркером течения заболевания и прогноза при ФлК. Тем не менее более точная клиническая значимость данного параметра требует дальнейшего исследования.

Изучение влияния доли неклеточных компонентов в опухоли на прогноз представляет особый интерес, основанный на единой для большинства злокачественных опухолей концепции о прямой связи между снижением клеточной дифференцировки и увеличением потенциала злокачественности.

Поступила / Received 24.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2021
Принята в печать / Accepted 22.10.2021

Список литературы

1. Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A., Omata M. Fibrolamel – lar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer.* 1980;46(2):372–379. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800715)46:2<372::aid-cncr2820460227>3.0.co;2-s.
2. Edmonson H.A. Differential diagnosis of tumors and tumor – like lesion of liver in infancy and childhood. *AMA Am Arch Dis Child.* 1956;91(2):168–186. https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060020170015.
3. Berman M.M., Libbey P., Foster J.H. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma--an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer.* 1980;46(6):1148–1155. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1448::aid-cncr2820460626>3.0.co;2-j.
4. Lau W.Y. Primary hepatocellular carcinoma. In: Blumgart L.H., Fong Y. (eds.). *Surgery of the Liver and Biliary Tract.* 3rd ed. London: W.B. Saunders; 2000, pp. 1423–1450.
5. Choti M.A., Espat N.J., Talavera F., Balducci L., Nathan H. Fibrolamellar carcinoma. *eMedicine.* 2020. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/278354-overview.
6. Epstein B.E., Pajak T.F., Haulk T.L., Herpst J.M., Order S.E., Abrams R.A. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognostic features and natural history. *Am J Clin Oncol.* 1999;22(1):22–28. https://doi.org/10.1097/00000421-199902000-00006.
7. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(4):401–405. https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02734.x.

8. Pinna A.D., Iwatsuki S., Lee R.G., Todo S., Madariaga J.R., Marsh J.W. et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy of transplantation. *Hepatology*. 1997;26(4):877–883. https://doi.org/10.1002/hep.510260412.
9. Ringe B., Wittekind C., Weimann A., Tusch G., Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(4):299–305. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1329242.
10. El-Gazzaz G., Wong W., El-Hadary M.K., Gunson B.K., Mirza D.F., Mayer A.D. et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2000;13(1 Suppl.):S406–S409. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112043.
11. Moreno-Luna L.E., Arrieta O., García-Leiva J., Martínez B., Torre A., Uribe M., León-Rodríguez E. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMC Cancer*. 2005;5:142. https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-142.
12. Stipa F., Yoon S.S., Liau K.H., Fong Y., Jarnagin W.R., D'Angelica M. et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006;106(6):1331–1338. https://doi.org/10.1002/cncr.21703.
13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. С. 14–71. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
14. Kakar S., Burgart L.J., Batts K.P., Garcia J., Jain D., Ferrell L.D. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Mod Pathol*. 2005;18(11):1417–1423. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800449.
15. Pérez-Guillermo M., Masgrau N.A., García-Solano J., Sola-Pérez J., de Agustín y de Agustín P. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol*. 1999;21(3):180–187. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0339(199909)21:3<180::aid-dc7>3.0.co;2-o.
16. Allen D.C., Cameron R.I. (eds.). *Histopatology Speciments: Clinical, Pathological and Laboratory Aspects*. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2013, pp. 99–110. http://doi.org/10.1007/978-0-85729-673-3.
17. Chrisinger J.S.A., Al-Zaid T., Keung E.Z., Leung C., Lin H.Y., Roland C.L. et al. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J Surg Oncol*. 2019;120(3):382–388. https://doi.org/10.1002/jso.25585.
18. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строганова А.М., Архири П.П. и др. Инвазивные свойства забрюшинных высокодифференцированных липосарком в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли. *Российский онкологический журнал*. 2020;25(2):14–23. https://doi.org/10.17816/1028-9984-2020-25-2-50-55
19. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строганова А.М., Архири П.П. и др. Прогностическое значение миксоидного матрикса в забрюшинной высокодифференцированной липосаркоме. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(1):46–52. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-46-52.

References

1. Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A., Omata M. Fibrolamel – lar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer*. 1980;46(2):372–379. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800715)46:2<372::aid-cncr2820460227>3.0.co;2-s.
2. Edmonson H.A. Differential diagnosis of tumors and tumor – like lesion of liver in infancy and childhood. *AMA Am Arch Dis Child*. 1956;91(2):168–186. https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060020170015.
3. Berman M.M., Libbey P., Foster J.H. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma--an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 1980;46(6):1148–1155. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1448::aid-cncr2820460626>3.0.co;2-j.
4. Lau W.Y. Primary hepatocellular carcinoma. In: Blumgart L.H., Fong Y. (eds.). *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 3rd ed. London: W.B. Saunders; 2000, pp. 1423–1450.
5. Choti M.A., Espat N.J., Talavera F., Balducci L., Nathan H. Fibrolamellar carcinoma. *eMedicine*. 2020. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/278354-overview.
6. Epstein B.E., Pajak T.F., Haulk T.L., Herpst J.M., Order S.E., Abrams R.A. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognostic features and natural history. *Am J Clin Oncol*. 1999;22(1):22–28. https://doi.org/10.1097/00000421-199902000-00006.
7. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(4):401–405. https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02734.x.
8. Pinna A.D., Iwatsuki S., Lee R.G., Todo S., Madariaga J.R., Marsh J.W. et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy of transplantation. *Hepatology*. 1997;26(4):877–883. https://doi.org/10.1002/hep.510260412.
9. Ringe B., Wittekind C., Weimann A., Tusch G., Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(4):299–305. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1329242.
10. El-Gazzaz G., Wong W., El-Hadary M.K., Gunson B.K., Mirza D.F., Mayer A.D. et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2000;13(1 Suppl.):S406–S409. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112043.
11. Moreno-Luna L.E., Arrieta O., García-Leiva J., Martínez B., Torre A., Uribe M., León-Rodríguez E. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMC Cancer*. 2005;5:142. https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-142.
12. Stipa F., Yoon S.S., Liau K.H., Fong Y., Jarnagin W.R., D'Angelica M. et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006;106(6):1331–1338. https://doi.org/10.1002/cncr.21703.
13. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIOI im. P.A. Herzen – branch of FSBI NMITS Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2018, pp. 14–71. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
14. Kakar S., Burgart L.J., Batts K.P., Garcia J., Jain D., Ferrell L.D. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Mod Pathol*. 2005;18(11):1417–1423. https://doi.org/10.1038/modpathol.3800449.
15. Pérez-Guillermo M., Masgrau N.A., García-Solano J., Sola-Pérez J., de Agustín y de Agustín P. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol*. 1999;21(3):180–187. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0339(199909)21:3<180::aid-dc7>3.0.co;2-o.
16. Allen D.C., Cameron R.I. (eds.). *Histopatology Speciments: Clinical, Pathological and Laboratory Aspects*. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2013, pp. 99–110. http://doi.org/10.1007/978-0-85729-673-3.
17. Chrisinger J.S.A., Al-Zaid T., Keung E.Z., Leung C., Lin H.Y., Roland C.L. et al. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J Surg Oncol*. 2019;120(3):382–388. https://doi.org/10.1002/jso.25585.
18. Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Archery P.P. et al. Invasive potential of retroperitoneal well-differentiated liposarcomas depending on the extent of sclerosing component in the tumor. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2020;25(2):14–23. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/1028-9984-2020-25-2-50-55.
19. Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Arkhiri P.P., Antonova E.Yu., Privezentsev S.A. The prognostic significance of myxoid matrix in retroperitoneal well-differentiated liposarcoma. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(1):46–52. (In Russ.) https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-46-52.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джанян И.А., Волков А.Ю., Подлужный Д.В.**
Написание текста – **Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джанян И.А., Волков А.Ю.**
Обзор литературы – **Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джанян И.А., Кудашкин Н.Е.**
Перевод на английский язык – **Антонова Е.Ю., Волков А.Ю., Кудашкин Н.Е.**
Анализ материала – **Мороз Е.А., Лактионов К.К.**
Статистическая обработка – **Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джанян И.А., Волков А.Ю.**
Редактирование – **Мороз Е.А., Лактионов К.К., Подлужный Д.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Irina A. Dzhanyan, Alexander Yu. Volkov, Kudashkin N. Evgenievich**
Text development – **Elena Yu. Antonova, Valeriy Vl. Breder, Irina A. Dzhanyan, Alexander Yu. Volkov**
Translation into English – **Elena Yu. Antonova, Alexander Yu. Volkov, Kudashkin N. Evgenievich**
Material analysis – **Ekaterina A. Moroz, Konstantin K. Laktionov, Danil V. Podluzhny**
Statistical processing – **Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Irina A. Dzhanyan, Alexander Yu. Volkov, Danil V. Podluzhny**
Editing – **Ekaterina A. Moroz, Konstantin K. Laktionov**

Информация об авторах:

Антонова Елена Юрьевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-9740-3839; SPIN-код: 6335-7053; elenaantonova5@mail.ru

Мороз Екатерина Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-6775-3678; moroz-kate@yandex.ru

Подлужный Данил Викторович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №7 опухолей печени и поджелудочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0001-7375-3378; dr.podluzhny@mail.ru

Кудашкин Николай Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник отделения №7 опухолей печени и поджелудочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0003-0504-585X; dr.kudashkin@mail.ru

Джанян Ирина Анатольевна, врач-хирург онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru

Волков Александр Юрьевич, к.м.н., врач-хирург 2-го онкохирургического отделения, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 1; https://orcid.org/0000-0003-4412-2256; SPIN-код: 3013-4392; Author ID: 1036201; 79164577128@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.Н. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-4469-502X; SPIN-код: 7404-5133; Author ID: 160970; lkoskos@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; SPIN-код: 9846-4360; Author ID: 280121; vbreder@yandex.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Antonova, Postgraduate Student of the Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-9740-3839; elenaantonova5@mail.ru

Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Pathologist of the Pathology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6775-3678; moroz-kate@yandex.ru

Danil V. Podluzhny, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7375-3378; dr.podluzhny@mail.ru

Nikolay E. Kudashkin, Cand. Sci. (Med.), Researcher of Department No. 7 of Liver and Pancreas Tumors, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0504-585X; dr.kudashkin@mail.ru

Irina A. Dzhanyan, Surgeon, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No.17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru

Alexander Yu. Volkov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Onco-surgery No. 2 Department, Pletnev City Clinical Hospital; 32, Bldg. 1, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4412-2256; Author ID: 1036201; 79164577128@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4469-502X; Author ID: 160970; lkoskos@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; Author ID: 280121; vbreder@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-101-109

Обзорная статья / Review article

Холангиоканцерогенез и таргетная терапия холангиокарциномы

А.А. Грицкевич[1,2], Б.Н. Гурмиков[1], Т.П. Байтман[1]✉, bit.t@mail.ru, **А.Н. Шипилова[1], А.А. Пайчадзе[3], А.В. Чжао[1]**

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

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

[3] 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

Холангиокарцинома включает высоко гетерогенную группу злокачественных опухолей билиарного тракта, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков. Заболеваемость холангиокарциномой растет во всем мире, и в настоящее время на долю ее приходится около 15% всех первичных опухолевых заболеваний печени и до 3% злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Бессимптомное, но весьма агрессивное течение этих опухолей в сочетании с низкой чувствительностью к цитотоксической терапии способствует достаточно высокой смертности от этого заболевания, составляющей до 2% в структуре онкологической смертности в мире. Высокая гетерогенность холангиокарциномы на геномном, эпигенетическом и молекулярном уровнях значительно снижает эффективность доступных методов лечения. В последние десятилетия разрабатываются новые диагностические инструменты и методы лечения, призванные улучшить результаты лечения больных холангиокарциномой. Распространенность мутаций гена *BRAF* ассоциирована с возникновением различных опухолей, в том числе холангиокарциномы. В настоящее время зарегистрировано более 30 мутаций в гене *BRAF*, обладающих онкогенным потенциалом. В основном затрагивается кодон V600, происходит аминокислотная замена, которая в конечном итоге приводит к тому, что белок *BRAF* становится постоянно активным, даже в отсутствие факторов роста. Дабрафениб – ингибитор белка *BRAF*, который в мутировавших клетках находится в постоянной гиперактивной форме. Применение дабрафениба в качестве монотерапии приводит к развитию резистентности через 6-7 месяцев. Для предотвращения резистентности дабрафениб используется вместе с траметинибом, ингибитором *MEK*, который также блокирует путь киназы *Ras-Raf-MEK-MAPK*.

Ключевые слова: холангиокарцинома, таргетная терапия, дабрафениб, холангиоканцерогенез, мутация гена *BRAF*, хирургическое лечение, молекулярно-генетическое исследование

Для цитирования: Грицкевич А.А., Гурмиков Б.Н., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Пайчадзе А.А., Чжао А.В. Холангиоканцерогенез и таргетная терапия холангиокарциномы. *Медицинский совет*. 2021;(20):101–109. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-101-109.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cholangiocarcinogenesis and targeted therapy for cholangiocarcinoma

Alexander A. Gritskevich[1,2], Beslan N. Gurmikov[1], Tatiana P. Baitman[1]✉, bit.t@mail.ru, **Anna N. Shipilova[1], Anna A. Paichadze[3], Alexey V. Chzhao[1]**

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

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

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

Abstract

Cholangiocarcinoma includes a highly heterogeneous group of malignant tumors of the biliary tract, developing from the epithelium of the intra- and extrahepatic bile ducts. The incidence of cholangiocarcinoma is growing worldwide and currently accounts for about 15% of all primary neoplastic diseases of the liver and up to 3% of malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. The asymptomatic course of these tumors in combination with a very aggressive course and low sensitivity to cytotoxic therapy contributes to a fairly high mortality rate from this disease, amounting to up to 2% in the structure of cancer mortality in the world. The high heterogeneity of cholangiocarcinoma at the genomic, epigenetic and molecular levels significantly reduces the effectiveness of the available treatments. In recent decades, new diagnostic tools and treatment methods have been developed to improve the results of treatment of patients with cholangiocarcinoma. The prevalence of BRAF gene mutations is associated with the occurrence of various tumors, including cholangiocarcinoma. Currently, more than 30 mutations in the BRAF gene with oncogenic potential have been registered. Basically, the V600 codon is affected, an amino acid change occurs, which ultimately leads to the fact that the BRAF protein becomes constantly active, even in the absence of growth factors. Dabrafenib is an inhibitor of the BRAF protein, which is permanently overactive in mutated cells. The use of dabrafenib as monotherapy leads to the development of resistance after 6–7 months. Dabrafenib is used with trametinib, a MEK inhibitor that also blocks the Ras-Raf-MEK-MAPK kinase pathway, to prevent the resistance.

© Грицкевич А.А., Гурмиков Б.Н., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Пайчадзе А.А., Чжао А.В., 2021

Keywords: cholangiocarcinoma, targeted therapy, dabrafenib, cholangiocarcinogenesis, *BRAF* gene mutation, surgical treatment, molecular genetic research

For citation: Gritskevich A.A., Gurmikov B.N., Baitman T.P., Shipilova A.N., Paichadze A.A., Chzhao A.V. Cholangiocarcinogenesis and targeted therapy for cholangiocarcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):101–109. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-101-109.

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

ВВЕДЕНИЕ

Холангиокарцинома (ХК) представляет собой группу опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков. Термин ХК подразумевает 3 типа опухолей с различными факторами риска, свойствами и лечебными подходами. На опухоли билиарного тракта приходится около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом внутрипеченочная ХК составляют примерно 10% случаев первичного рака печени, на опухоль Клацкина (воротная ХК) и дистальную ХК приходится 50% и 40% случаев соответственно [1]. Отмечена тенденция к росту заболеваемости ХК в мире, преимущественно за счет внутрипеченочной ХК [2, 3]. ХК принято считать опухолью с неблагоприятным прогнозом. Несмотря на достижения в разработке новых методов диагностики и лечения ХК, прогноз пациентов существенно не улучшился за последнее десятилетие, при этом пятилетняя общая выживаемость (ОВ: 7–20%) и частота рецидивов опухоли после резекции все еще неутешительны [4–11].

До недавнего времени единственным эффективным подходом к лечению было хирургическое вмешательство, однако оно приемлемо только для 25–30% пациентов с впервые выявленной ХК [12, 13]. У 35% пациентов, прошедших радикальную операцию по поводу ХК, в течение 2 лет после неё развивается рецидив [2].

Пятилетняя ОВ пациентов с впервые выявленными местнораспространенными и метастатическими формами ХК невысока – не более 10% [14]. Системная терапия – основа лечения метастатической ХК. Химиотерапия на основе комбинации гемцитабина и цисплатина является стандартом первой линии терапии местнораспространенной или метастатической ХК на протяжении последнего десятилетия [5]. Одной из ключевых работ по данной теме стало рандомизированное исследования III фазы ABC-02, в котором сравнивалось воздействие комбинации гемцитабина с цисплатином и монотерапии гемцитабином. Выборка была представлена 410 больными с ХК [15]. Медиана выживаемости (МВ) пациентов, получивших терапию цисплатином с гемцитабином, значительно превышала таковую при монотерапии гемцитабином (11,7 и 8,1 мес. соответственно; ОР 0,64; 95% ДИ, 0,52–0,80; p < 0,001) [15]. Аналогичные результаты получены в исследовании II фазы BT22 у японских пациентов и подтверждены мета-анализом этих двух исследований [16, 17].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ХОЛАНГИОКАНЦЕРОГЕНЕЗА

Хроническое воспаление и холестаз играют ключевую роль в холангиоканцерогенезе. Хронический воспалительный процесс характеризуется повышением синтеза медиаторов воспаления, преимущественно интерлейкина 6 (IL-6), фактора некроза опухоли (TNF), циклооксигеназы 2, а также активацией сигнальных путей Wnt, что способствует неопластическому процессу, повреждая протоонкогены, белки восстановления ДНК и гены-супрессоры опухолей. Повышение уровня желчных кислот при холестазе ведет к снижению pH, нарушению апоптоза и активации сигнальных ERK1/2, Akt и NF-κB, что способствует пролиферации, миграции и выживанию клеток. Другими медиаторами, участвующими в холангиоканцерогенезе являются трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) [18].

Крупные исследования с применением секвенирования нового поколения расширили понимание механизма генетических и эпигенетических изменений при ХК [19–29]. Так, были выявлены типичные варианты повреждения ДНК и геномной нестабильности (мутации *TP53, CDKN2A, CCND1, ATM, ROBO2, BRCA1* и *BRAC2, IDH1* и *IDH2, KRAS, ERBB1–3, BRAF, PIK3CA, PTEN, STK11, SMAD4* и *FGFR1–3*), амплификации и эпигенетические изменения, в том числе (де-) метилирование гистонов (*MLL2, MML3, KMT2C, KDM4A, KDM5D, KDM6A* и *KDM6B*) [30, 31]. В настоящее время доказано, что молекулярно-генетическое тестирование позволяет прогнозировать естественное клиническое течение и терапевтическую чувствительность ХК [27, 32].

Не так давно было установлено, что анатомические подтипы ХК отличаются не только по клиническим проявлениям, но и по молекулярно-генетическим характеристикам [19, 33]. В нескольких исследованиях были выявлены изменения генов, характерные для внутри- и внепеченочной ХК. Несмотря на ограниченный объем выборки, J. Putra et al. сообщают, что для внутрипеченочной ХК более характерны мутации *IDH1/2* и *NRAS*, тогда как при воротной ХК выявляют в основном мутации *TP53* (75%), *KRAS* (50%) и *BRAF* (12,5%) [34]. H. Nakamura et al., проанализировав 137 случаев внутрипеченочной ХК и 74 случая внепеченочной ХК, получили схожие результаты: при внутрипеченочной ХК чаще определяли мутации *IDH1/2, BAP1, FGFR2*, а при внепеченочной – *PRKACA, ARID1B*. Общими для ХК сочли мутации *KRAS, NRAS, TP53* [19].

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ RAS–MAPK: МУТАЦИИ *BRAF*

Активация сигнального пути RTK встречается с примерно равной частотой при ХК различных подтипов и связан с более плохим прогнозом [35, 36]. RTK, в свою очередь, способствует активации сигнальных путей RAS–MAPK и PI3K–AKT–mTOR. При этом ключевыми регуляторами этих сигнальных путей являются гены *KRAS, MEK, BRAF, PI3K* и др., и мутации этих генов приводят к чрезмерной активации сигнальных путей, что лежит в основе холангиоканцерогенеза. Таким образом, при выборе терапевтических стратегий актуальным является изучение мутаций этих генов. На *рис. 1* представлены основные сигнальные пути, участвующие в холангиоканцерогенезе [31, 37].

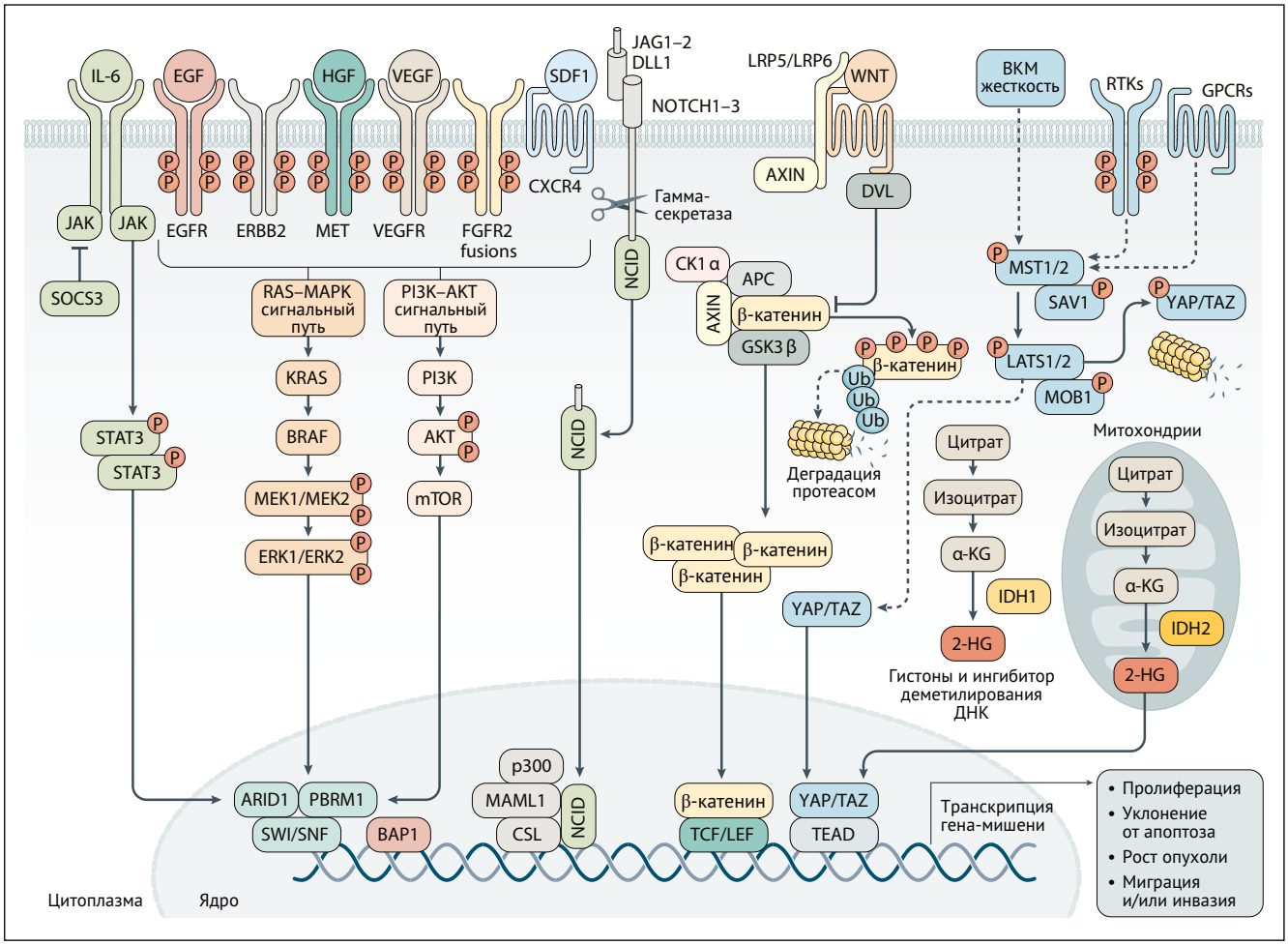
Одной из наиболее изученных мутаций при опухолях различной локализации является мутация гена *BRAF*. В настоящее время описано более 50 мутаций *BRAF*, наиболее распространенными из них являются *V600E*. Мутации *BRAF* достаточно редки при ХК, их частота встречаемости варьирует в пределах 5–7% случаев [38]. Так, по данным исследования 926 случаев злокачественных новообразований (ЗНО) билиарного тракта, представленного в ходе ASCO Virtual 2020, мутации *BRAF* выявлены в 5,5%, мутации *BRAF V600E* – 1,5% случаев внутрипротоковой ХК [39].

Возможности таргетного воздействия на мутации *BRAF* при опухолях желчевыводящих путей были впервые рассмотрены в «корзинном исследовании» (basket trial) II фазы, оценивавшем ингибитор *BRAF* вемурафениб в качестве монотерапии у ранее лечившихся пациентов с метастатической ХК. Монотерапия вемурафенибом имела весьма невысокие результаты: 1 из 8 пациентов дал частичный ответ, общий коэффициент чувствительности к терапии составил 12% [40].

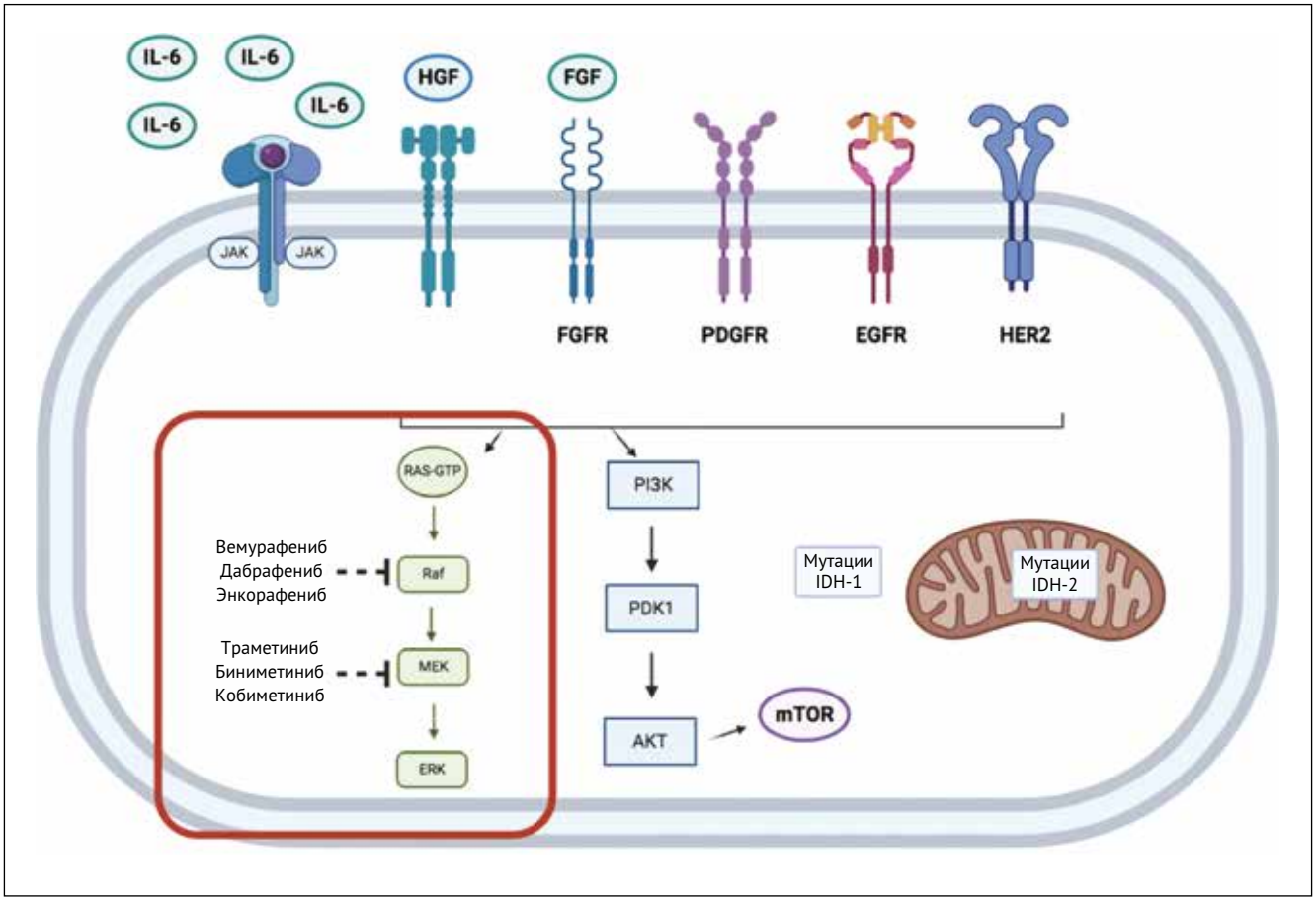
Альтернативой стала попытка ингибировать другую часть рассматриваемого сигнального пути – MEK. Траметиниб, высокоселективный ингибитор MEK, оказался достаточно эффективен и, по результатам исследования SWOG S1310, вошел в стандарт терапии второй линии при распространенной ХК у пациентов, получавших ранее лечение по схеме цисплатин + гемцитабин (*рис. 2*) [37].

К сожалению, в ходе более поздних исследований было установлено, что ингибиторы MEK в монотерапии и комбинации с цитотоксическими препаратами зачастую неэффективны при злокачественных опухолях билиарного тракта [41–44]. Так, биниметиниб не способствовал улучшению показателей ОВ и выживаемости до прогрессирования ни в качестве монотерапии, ни в сочетании с гемцитабином и цисплатином [42, 43].

● ***Рисунок 1.*** Сигнальные пути, участвующие в холангиоканцерогенезе [31]
● ***Figure 1.*** Signaling pathways involved in cholangiocarcinogenesis [31]



● ***Рисунок 2.*** Варианты блокирования сигнального пути RAS–MAPK [37]
● ***Figure 2.*** Options for blocking the RAS-MAPK signaling pathway [37]



Схожие результаты получены для траметиниба [44]. Несмотря на то, что траметиниб не показал ожидаемой эффективности для общей выборки пациентов, он позволил значимо продлить выживаемость до прогрессирования у носителей специфических мутаций, например, синонимичного варианта сплайсинга экзона 12 NF1 и потерей функции в ARID1A [43].

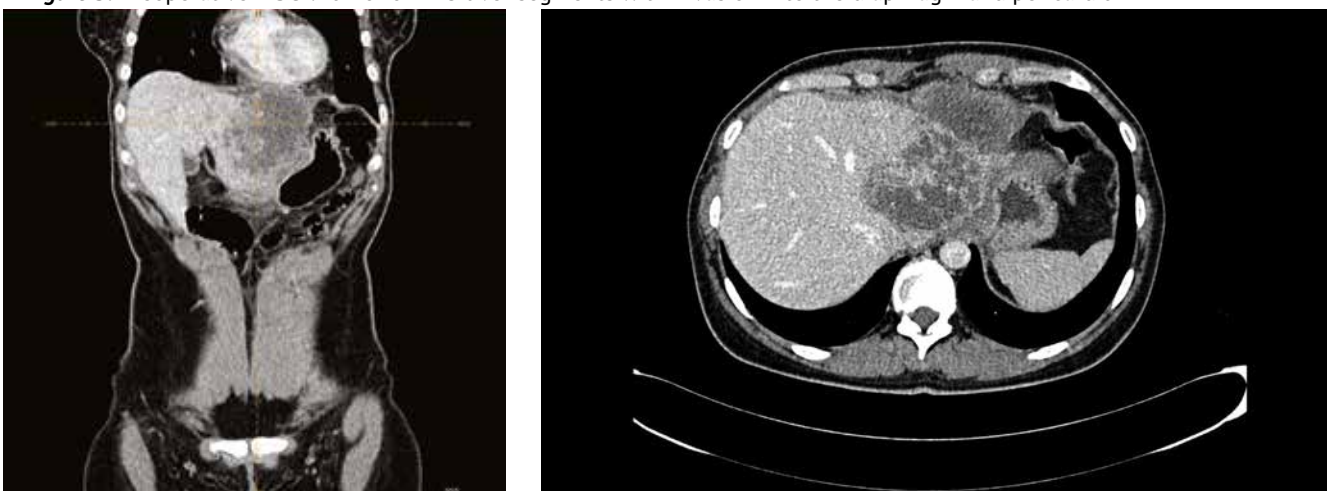
Как показал опыт лечения других злокачественных новообразоваий (ЗНО), даже при исходном ответе на монотерапию ингибиторами BRAF в большинстве случаев к препаратам этой группы постепенно развивается резистентность [45, 46]. Несмотря на относительно невысокие показатели выживаемости в общей выборке пациентов, доклинические и клинические исследования терапии ингибиторами BRAF и MEK продемонстрировали синергизм лекарственных средств этих групп и снижение риска развития резистентности ЗНО, в том числе ЗНО желчевыводящих путей**.** В различных публикациях, демонстрирующих клинические случаи и серии клинических случаев, показана эффективность сочетания дабрафениба и транетиниба у пациентов с ХК при мутации *BRAF V600E* [47, 48].

V. Subbiah et al. опубликовали результаты подгруппы пациентов с ХК, входящих в «корзинное исследование» ROAR, посвященное применению комбинации дабрафениб + траметиниб при различных солидных опухолях с мутацией *BRAF V600E*. В этом открытом нерандомизированном исследовании II фазы 43 пациента с метастатической ХК получали терапию комбинацией дабрафениба, 150 мг 2 р. в сутки, и траметиниба, 2 мг 1 р/сут. Общий ответ на терапию составил 51%, медиана выживаемости без прогрессирования достигла 9 месяцев, медиана ОВ – 14 месяцев. Что также немаловажно, сочетание ингибиторов BRAF и MEK характеризовалось приемлемым профилем безопасности. Наиболее частым и неблагоприятным побочным эффектом было повышение гамма-глутамилтрансферазы, выявленное в 12% случаев.

Таким образом, на основании ROAR V. Subbiah et al. пришли к выводу о возможности успешного применения подобной комбинации препаратов в клинической практике у пациентов с мутацией *BRAF V600E*, что делает актуальным рутинное тестирование на соответствующую мутацию, особенно у пациентов с внутрипеченочной ХК [49].

Дабрафениб – селективный ингибитор мутантной киназы *BRAF*. В настоящее время препарат одобрен для использования в качестве монотерапии или в комбинации с траметинибом (ингибитор митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) киназы (МЕК) при неоперабельной или метастатической меланоме с мутацией *BRAF,* распространенном немелкоклеточном раке легкого и анапластическом раке щитовидной железы, несущем мутацию *BRAF V600E*.

● ***Рисунок 3.*** МСКТ до операции. Опухоль 2–3 сегментов печени с инвазией в диафрагму и перикард
● ***Figure 3.*** Preoperative MSCT. Tumor of 2–3 liver segments with invasion into the diaphragm and pericardium



Онкогенные мутации гена *BRAF* ведут к активации сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Мутации гена *BRAF* с высокой частотой выявляются при специфических новообразованиях, включая меланому (примерно в 50% случаев). Наиболее часто наблюдающиеся мутации гена *BRAF V600E и V600K* составляют 95% мутаций гена *BRAF* у всех больных раком. В редких случаях могут выявляться другие мутации, такие как *V600D, V600G и V600R*.

Дабрафениб также ингибирует и изоферменты *CRAF* и *BRAF* дикого типа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

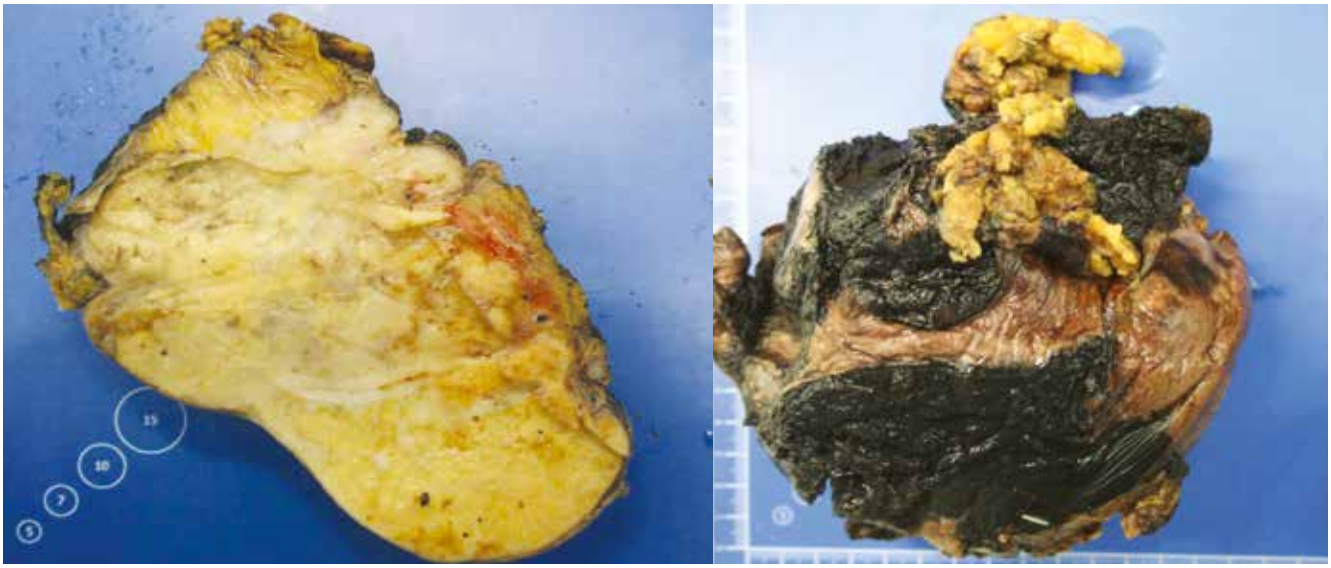
Приводим собственное клиническое наблюдение успешной терапии больной дабрафенибом и траметинибом с внутрипеченочной ХК (данные пациентки деидентифицированы и получено одобрение от локального этического комитета).

Пациентка З., 38 лет, находилась на обследовании и лечении в НМИЦ хирургии им. Вишневского в ноябре–декабре 2015 г. При МСКТ (*рис. 3*) была выявлена крупная опухоль, исходящая из 2–3 сегментов печени (8 см × 12 см × 9 см) с распространением на диафрагму и перикард (cT4N x M0).

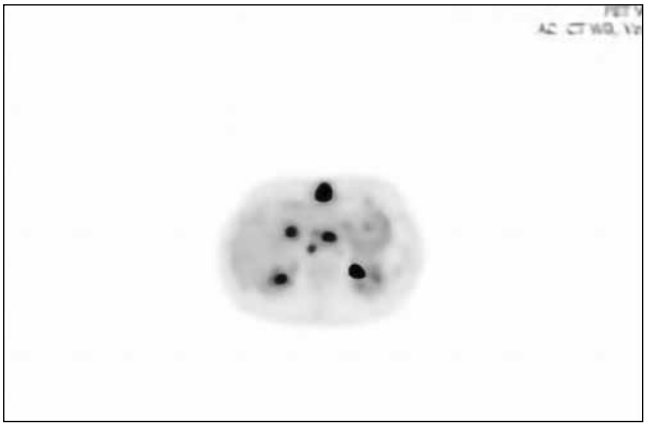
В декабре 2015 г. пациентке проведена операция – бисегментэктомия 2,3 с резекцией перикарда, лимфаденэктомия из гепатодуоденальной связки, холецистэктомия. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана через 2 недели после операции. Макропрепарат представлен на *рис. 4*.

При гистологическом исследовании выявлена низкодифференцированная внутрипеченочная холангиокарцинома левой доли печени (12 см × 7 см × 13 см) с периневральной и внутрисосудистой инвазией, вовлекающей капсулу печени и границу резекции R1, проникающую в диафрагму и перикард (pT4 pN1 (3/6) cM0; M8160 / 3, R1; Pn1; L1, V1). При иммуногистохимическом исследовании опухоль обнаруживает экспрессию: Цитокератин 7, Ki67, Бета-катенин. Опухолевые клетки отрицательны на Hep-Par; Хромогранин А; Синаптофизин.

● ***Рисунок 4.*** Удаленный препарат: опухоль с частью перикарда
● ***Figure 4.*** Removed specimen: tumor with part of the pericardium



● ***Рисунок 5.*** ПЭТ. Прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии
● ***Figure 5.*** PET. Disease progression against the background of chemotherapy



Через 2 месяца после операции на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) был выявлен ранний рецидив опухоли. Пациентка прошла 2 курса химиотерапии (ХТ) по схеме гемцитабин + цисплатин в следующем режиме: 1-й день – гемцитабин 1400 мг внутривенно, 2-й день – оксалиплатин 200 мг внутривенно, 8-й день – гемцитабин 1400 мг внутривенно. Однако после 2 курсов ХТ по данной схеме у больной отмечена прогрессия опухоли. Пациенткой также выполнено 2 курса иммунотерапии пембролизумабом, которая эффекта не дала.

В апреле 2016 г., то есть через 5 месяцев после операции, у пациентки развилась механическая желтуха из-за компрессии общего желчного протока метастатическими лимфатическими узлами гепатодуоденальной связки. Для купирования желтухи выполнено эндоскопическое билиодуоденальное стентирование. В мае 2016 г. были выявлены метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, в легких, мягких тканях верхних и нижних конечностях, асцит.

На *рис. 5* представлена ПЭТ/КТ больной через шесть месяцев после операции, после 2 курсов химиотерапии и 2 курсов терапии пембролизумабом, где определяются множественные метастазы.

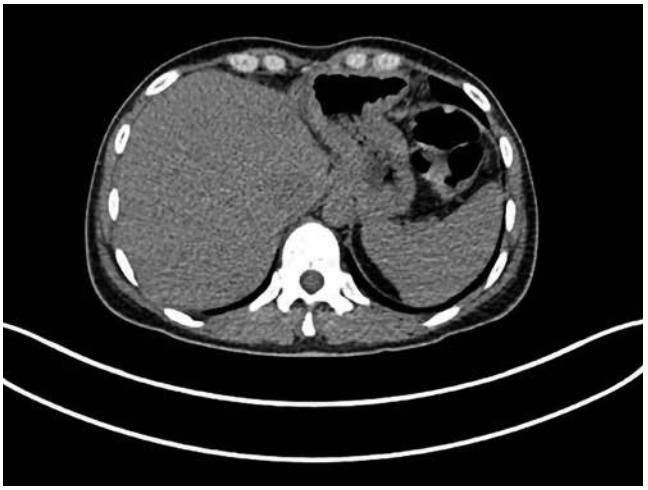
В дальнейшем проведено генетическое секвенирование нового поколения опухолевой ткани, которое выявило мутацию гена *BRAF V600E*. Принимая во внимание результаты генетического секвенирования и наличие специфических ингибиторов этого гена, была начата таргетная терапия в режиме off-label дабрафенибом 300 мг в день в сочетании с траметинибом 2 мг в день.

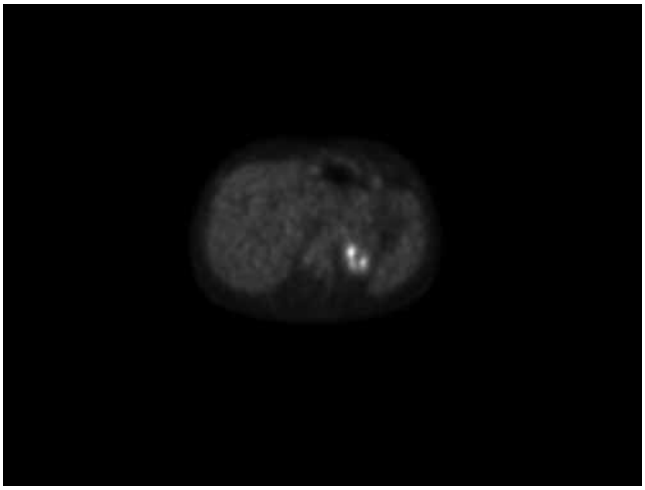
Через 3 месяца после начала терапии по данной схеме был зафиксирован первый положительный эффект, а через 7 месяцев был достигнута ремиссия с полным регрессом опухоли. Пациентка находится под активным наблюдением, и согласно ее последнему ПЭТ-сканированию, проведенному в апреле 2021 г., признаков рецидива опухоли не выявлено (*рис. 6*). Данное наблюдение представляет собой самую длительную ремиссию внутрипеченочной холангиокарциномы на фоне тергетной терапии дабрафенибом в сочетании с траметинибом. Достигнутая ремиссия длится 56 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Белки семейства RAF – ARAF, BRAF и CRAF (RAF1) – являются одним из ключевых элементов сигнального каскада MAPK, передающего сигнал от ростовых факторов (рецепторов клеточных мембран) в ядро клетки. В норме эти белки «принимают» активирующий сигнал от белков семейства RAS и «передают» его на белки семейства MEK. Мутации типа *BRAF* переводят белок BRAF в постоянно активированное состояние, что обеспечивает непрерывную стимуляцию, пролиферацию, независимую от внешних факторов. Ингибиторы мутантного белка BRAF, такие как дабрафениб и вемурафениб, блокируют этот патологический сигнал к пролиферации, но одновременно парадоксальным образом активируют белок CRAF, который начинает генерировать практически аналогичный, хотя и более слабый пролиферативный сигнал и передавать его белкам MEK. Таким образом, сочетание ингибиторов мутантного BRAF с ингибиторами MEK, такими как траметиниб и селуметиниб, обеспечивает максимальную противоопухолевую активность. Эффект

● ***Рисунок 6.*** ПЭТ/ КТ через 59 месяцев после начала таргетной терапии. Нет данных о рецидиве опухоли
● ***Figure 6.*** PET/CT 59 months after initiation of targeted therapy. No evidence of tumor recurrence





данных групп препаратов отмечен у пациентов с различными гистологическими типами BRAF-мутированных злокачественных опухолей: меланомой, ХК, колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого, саркомой мягких тканей, злокачественными глиомами и гемобластозами [50, 51].

Согласно зарубежным исследованиям распространенность мутаций гена *BRAF* невелика и, как правило, ассоциирована с возникновением различных опухолей: неходжкинской лимфомой, колоректальным раком, злокачественной меланомой, папиллярным раком щитовидной железы, немелкоклеточным раком легкого, глиобластомой и астроцитомой мозга. При внутрипеченочной ХК мутация гена *BRAF* встречается значительно реже [52, 53]. В настоящее время зарегистрировано более 30 мутаций в гене *BRAF*, обладающих онкогенным потенциалом. В основном затрагивается кодон V600, происходит аминокислотная замена, которая в конечном итоге приводит к тому, что белок BRAF становится постоянно активным, даже в отсутствии факторов роста. В 90% случаев валин (V) является заменителем глутаминовой кислоты (E), поэтому мутации получили название *V600E* [54].

Дабрафениб – ингибитор белка BRAF, который в мутировавших клетках находится в постоянной гиперактивной форме. Применение дабрафениба в качестве монотерапии приводит к развитию резистентности через 6–7 месяцев. Для предотвращения резистентности дабрафениб используется вместе с траметинибом, ингибитором MEK, который также блокирует путь киназы Ras-Raf-MEK-MAPK [55].

Немаловажно, что опухоли различного гистогенеза с мутацией *BRAF V600E* различно отвечают на таргетную терапию. Так, при злокачественной меланоме монотерапия ингибиторами BRAF зачастую обладает достаточной эффективностью, но при BRAF-мутированном колоректальном раке необходимый эффект достижим только при сочетании ингибиторов BRAF с антителами против рецептора эпидермального фактора роста [50]. При ХК монотерапия ингибиторами BRAF показывает сравнительно невысокие результаты, а комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK позволяет достичь выраженного регресса опухоли. Терапия по модели колоректального рака (вемурафениб + панитумумаб + иринотекан) в ряде случаев индуцировала полный регресс опухоли [56], однако ее целесообразность в настоящее время требует дальнейшего изучения [37].

Описанный клинический пример демонстрирует реализуемость и высокую эффективность персонализированного молекулярно-направленного лечения, основанного на подавлении патологически активированных внутриклеточных киназ при ХК с мутацией в гене *BRAF*. Приведенное в данной статье наблюдение подтверждает значимость поиска таргетируемых активирующих мутаций в ХК, устойчивых к стандартной цитотоксической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холангиокарцинома представляет собой гетерогенную группу опухолей с ограниченным количеством возможных терапевтических опций. Адъювантная химиотерапия входит в стандарты клинической практики, однако лишь небольшая группа пациентов получает значимую клиническую пользу от стандартного противоопухолевого лечения. Направленный поиск таргетируемых молекулярно-генетических нарушений и микросателлитной нестабильности, в настоящее время проводимый только в клинических исследованиях или off-label, является потенциальным источником значимых терапевтических преимуществ. Успехи молекулярно-направленного лечения холангиокарциномы определяют необходимость более глубокого понимания биологических и генетических особенностей новообразований билиарного тракта.

Поступила / Received 23.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2021
Принята в печать / Accepted 19.10.2021

Список литературы / References

1. Бредер В.В., Базин И.С., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению билиарного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2020;10(3s2):475–491. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-26.
Breder V.V., Bazin I.S., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V. Practical recommendations for drug treatment of biliary cancer. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Recommendations from RUSSCO.* 2020;10(3s2):475–491. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-26.
2. Tariq N.U., McNamara M.G., Valle J.W. Biliary tract cancers: Current knowledge, clinical candidates and future challenges. *Cancer Manag Res.* 2019;11:2623–2642. https://doi.org/10.2147/CMAR.S157092.
3. Brandi G., Tavolari S. Asbestos and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cells.* 2020;9(2):421. https://doi.org/10.3390/cells9020421.
4. Lindnér P., Rizell M., Hafström L. The impact of changed strategies for patients with cholangiocarcinoma in this millenium. *HPB Surgery.* 2015;2015:736049. https://doi.org/10.1155/2015/736049.
5. Kamsa-Ard S., Luvira V., Suwanrungruang K., Kamsa-Ard S., Luvira V., Santong C. et al. Cholangiocarcinoma: Trends, Incidence, and Relative Survival in Khon Kaen, Thailand From 1989 Through 2013: A Population-Based Cancer Registry Study. *J Epidemiol.* 2019;29(5):197–204. https://doi.org/10.2188/jeaJE20180007.
6. Strijker M., Belkouz A., van der Geest L.G., van Gulik T.M., van Hooft J.E., de Meijer V. et al. Treatment and survival of resected and unresected distal cholangiocarcinoma: a nationwide study. *Acta Oncol.* 2019;58(7):1048–1055. https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1590634.
7. Alabraba E., Joshi H., Bird N., Griffin R., Sturgess R., Stern N. et al. Increased multimodality treatment options has improved survival for Hepatocellular carcinoma but poor survival for biliary tract cancers remains unchanged. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(9):1660–1667. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.04.002.
8. Groot Koerkamp B., Wiggers J.K., Allen P.J., Besselink M.G., Blumgart L.H., Busch O.R. et al. Recurrence rate and pattern of perihilar cholangiocarcinoma after curative intent resection *J Am Coll Surg.* 2015;221(6):1041–1049. https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.005.
9. Komaya K., Ebata T., Yokoyama Y., Igami T., Sugawara G., Mizuno T. et al. Recurrence after curative-intent resection of perihilar cholangiocarcinoma: analysis of a large cohort with a close postoperative follow-up approach. *Surgery.* 2018;163(4):732–738. https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.08.011.
10. Cambridge W.A., Fairfield C., Powell J.J., Harrison E.M., Søreide K., Wigmore S.J., Guest R.V. Meta-analysis and meta-regression of survival after liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2021;273(2):240–250. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003801.
11. Spolverato G., Kim Y., Alexandrescu S., Marques H.P., Lamelas J., Aldrighetti L. et al. Management and outcomes of patients with recurrent

intrahepatic cholangiocarcinoma following previous curative-intent surgical resection. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):235–243. https://doi.org/10.1245/s10434-015-4642-9.
12. Brandi G., Rizzo A., Dall'Olio FG, Felicani C., Ercolani G., Cescon M. et al. Percutaneous radiofrequency ablation in intrahepatic cholangiocarcinoma: A retrospective single-center experience. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):479–485. https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1763484.
13. Wang Y., Li J., Xia Y., Gong R., Wang K., Yan Z. et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1188–1195. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.5984.
14. Rizzo A., Ricci A.D., Tober N., Nigro M.C., Mosca M., Palloni A. et al. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. *Anticancer Res*. 2020;40(6):3013–3030. https://doi.org/10.21873/anticanres.14282.
15. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthoney A., Maraveyas A. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273–1281. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721.
16. Okusaka T., Nakachi K., Fukutomi A., Mizuno N., Ohkawa S., Funakoshi A. et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: A comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*. 2010;103(4):469–474. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605779.
17. Valle J.W., Furuse J., Jitlal M., Beare S., Mizuno N., Wasan H. et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: A meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol*. 2014;25:391–398. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt540.
18. Labib P.L., Goodchild G., Pereira S.P. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):185. https://doi.org/10.1186/s12885-019-5391-0.
19. Nakamura H., Arai Y., Totoki Y., Shirota T., Elzawahry A., Kato M. et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet*. 2015;47:1003–1010. https://doi.org/10.1038/ng.3375.
20. Borad M.J., Champion M.D., Egan J.B., Liang W.S., Fonseca R., Bryce A.H. et al. Integrated genomic characterization reveals novel, therapeutically relevant drug targets in FGFR and EGFR pathways in sporadic intrahepatic cholangiocarcinoma. *PLoS Genet*. 2014;10(2):e1004135. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004135.
21. Ross J.S., Wang K., Gay L., Al-Rohil R., Rand J.V., Jones D.M. et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014;19(3):235–242. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0352.
22. Wu Y.M., Su F., Kalyana-Sundaram S., Khazanov N., Ateeq B., Cao X. et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov*. 2013;3(6):636–647. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0050.
23. Sia D., Losic B., Moeini A., Cabellos L., Hao K., Revill K. et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable *FGFR2–PPHLN1* fusion and *ARAF* mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun*. 2015;6:6087. https://doi.org/10.1038/ncomms7087.
24. Jusakul A., Cutcutache I., Yong C.H., Lim J.Q., Huang M.N., Padmanabhan N. et al. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*. 2017;7(10):1116–1135. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0368.
25. Chan-On W., Nairismägi M.L., Ong C.K., Lim W.K., Dima S., Pairojkul C. et al. Exome sequencing identifies distinct mutational patterns in liver fluke-related and non- infection-related bile duct cancers. *Nat Genet*. 2013;45(12):1474–1478. https://doi.org/10.1038/ng.2806.
26. Ong C.K., Subimerb C., Pairojkul C., Wongkham S., Cutcutache I., Yu W. et al. Exome sequencing of liver flukeassociated cholangiocarcinoma. *Nat Genet*. 2012;44(6):690–693. https://doi.org/10.1038/ng.2273.
27. Nepal C., O'Rourke C.J., Oliveira D., Taranta A., Shema S., Gautam P. et al. Genomic perturbations reveal distinct regulatory networks in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2018;68(3):949–963. https://doi.org/10.1002/hep.29764.
28. Zou S., Li J., Zhou H., Frech C., Jiang X., Chu J. et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun*. 2014;5:5696. https://doi.org/10.1038/ncomms6696.
29. Farshidfar F., Zheng S., Gingras M.-C., Newton Y., Shih J., Robertson A.G. et al. Integrative genomic analysis of cholangiocarcinoma identifies distinct IDH- mutant molecular profiles. *Cell Reports*. 2017;18(11):2780–2794. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.033.
30. O'Rourke C.J., Munoz-Garrido P., Aguayo E.L., Andersen J.B. Epigenome dysregulation in cholangiocarcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*. 2018;1864(4 Pt B):1423–1434. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.06.014.
31. Banales J.M., Marin J.J.G., Lamarca A., Rodrigues P.M., Khan S.A., Roberts L.R. et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):557–588. https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z.
32. Louis C., Papoutsoglou P., Coulouarn C. Molecular classification of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(2):57–62. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000611.
33. Valle J.W., Lamarca A., Goyal L., Barriuso J., Zhu, A.X. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(9):943–962. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0245.
34. Putra J., de Abreu F.B., Peterson J.D., Pipas J.M., Mody K., Amos C.I. et al. Molecular profiling of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma using next generation sequencing. *Exp Mol Pathol*. 2015;99(2):240–244. https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.07.005.
35. Andersen J.B., Spee B., Blechacz B.R., Avital I., Komuta M., Barbour A. et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology*. 2012;142(4):1021–1031. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.005.
36. Sia D., Hoshida Y., Villanueva A., Roayaie S., Ferrer J., Tabak B. et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*. 2013;144(4):829–840. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.001.
37. Rizzo A., Federico A.D., Ricci A.D., Frega G., Palloni A., Pagani R. et al. Targeting BRAF-Mutant Biliary Tract Cancer: Recent Advances and Future Challenges. *Cancer Control*. 2020;27(1): 1073274820983013. https://doi.org/10.1177/1073274820983013.
38. Chakrabarti S., Kamgar M., Mahipal A. Targeted therapies in advanced biliary tract cancer: an evolving paradigm. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2039. https://doi.org/10.3390/cancers12082039.
39. Li W., Cui Y., Yin F., Peng L., Liu X., Shen Y. et al. BRAF mutation in Chinese biliary tract cancer patients. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl.):e16678–e16678. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e16678.
40. Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726–736. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502309 .
41. Kim R.D., McDonough S.L., El-Khoueiry A.B., T.S. Bekaii-Saab, S. Stein, V. Sahai et al. SWOG S1310: randomized phase II trial of single agent MEK inhibitor trametinib vs. 5-fluorouracil or capecitabine in refractory advanced biliary cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):4016–4016. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4016.
42. Finn R.S., Ahn D.H., Javle M.M., Tan Jr. B.R, Weekes C.D., Bendell J.C. et al. Phase 1b investigation of the MEK inhibitor binimetinib in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer. *Invest New Drugs*. 2018;36(6):1037–1043. https://doi.org/10.1007/s10637-018-0600-2.
43. Lowery M.A., Bradley M., Chou J.F., Capanu M., Gerst S., Harding J.J. et al. Binimetinib plus gemcitabine and cisplatin phase I/II trial in patients with advanced biliary cancers. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):937–945. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1927.
44. Ikeda M., Ioka T., Fukutomi A., Morizane C., Kasuga A., Takahashi H. et al. Efficacy and safety of trametinib in Japanese patients with advanced biliary tract cancers refractory to gemcitabine. *Cancer Sci*. 2018;109(1):215–224. https://doi.org/10.1111/cas.13438.
45. Hall R.D., Kudchadkar R.R. BRAF mutations: signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies. *Cancer Control*. 2014;21(3):221–230. https://doi.org/10.1177/107327481402100307.
46. Kudchadkar R.R., Gonzalez R., Lewis K. New targeted therapies in melanoma. *Cancer Control*. 2013;20(4):282–288. https://doi.org/10.1177/107327481302000405.
47. Kocsis J., Árokszállási A., András C., Balogh I., Béres E., Déri J. et al. Combined dabrafenib and trametinib treatment in a case of chemotherapy-refractory extrahepatic *BRAF V600E* mutant cholangiocarcinoma: dramatic clinical and radiological response with a confusing synchronic new liver lesion. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(2):E32–E38. https://doi.org/10.21037/jgo.2017.01.06.
48. Lavingia V., Fakih M. Impressive response to dual BRAF and MEK inhibition in patients with BRAF mutant intrahepatic cholangiocarcinoma-2 case reports and a brief review. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(6):E98–E102. https://doi.org/10.21037/jgo.2016.09.13.
49. Subbiah V., Lassen U., Élez E., Italiano A., Curigliano G., Javle M. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with $BRAF^{V600E}$-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1234–1243. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1.
50. Hong D.S., Morris V.K., El Osta B., Sorokin A.V., Janku F., Fu S. et al. Phase 1B Study of Vemurafenib in Combination with Irinotecan andCetuximabin Patients with Metastatic Colorectal Cancer with BRAF V600E Mutation. *Cancer Discov*. 2016;6(12):1352–1365. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0050.
51. Перегудова М.В., Зарецкий А.Р., Бредер В.В., Романова К.А., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Лукьянов С.А. Эффективность таргетной терапии у пациентки с BRAF-позитивной метастатической холангиокарциномой. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(8):87–90. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-targetnoy-terapii-u-patsientki-s-braf-pozitivnoy-metastaticheskoy-holangiokartsinomoy. Peregudova M.V., Zaretsky A.R., Breder V.V., Romanova K.A., Moroz E.A., Laktionov K.K., Lukyanov S.A. The effectiveness of targeted therapy in a patient with BRAF-positive metastatic cholangiocarcinoma. *Eksperimentalnaia i klinicheskaia gastroenterologiia = Experimental and*

Clinical Gastroenterology. 2017;(8):87–90. (In Russ.). Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-targetnoy-terapii-u-patsientki-s-braf-pozitivnoy-metastaticheskoy-holangiokartsinomoy.
52. Gibiino G., Fabbri C., Fagiuoli S., Ianiro G., Fornelli A., Cennamo V. Defining the biology of intrahepatic cholangiocarcinoma: molecular pathways and early detection of precursor lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(4):730–741. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28272710/.
53. Bunyatov T., Zhao A., Kovalenko J., Gurmikov B., Vishnevsky V. Personalised approach in combined treatment of cholangiocarcinoma: a case report of healing from cholangiocellular carcinoma at stage IV. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(4):815–820. https://doi.org/10.21037/jgo.2019.03.05.
54. 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.
55. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud A, Gonzalez R., Kefford R.F., Sosman J. et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694–1703. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093.
56. Silkin S., Startsev S., Krasnova M., Raskin G.A., Mitiushkina N.V., Iyevleva A.G. et al. Complete Clinical Response of BRAF-Mutated Cholangiocarcinoma to Vemurafenib, Panitumumab and Irinotecan. *J Gastrointest Cancer*. 2016;47(4):502–505. https://doi.org/10.1007/s12029-015-9792-2.

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; профессор кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии, Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, https://orcid.org/0000-0002-5160-925X; grekaa@mail.ru

Гурмиков Беслан Нуралиевич, к.м.н., доцент, врач-хирург онкологического отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, https://orcid.org/0000-0001-5958-3608; gurmikov@mail.ru

Байтман Татьяна Павловна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0002-3646-1664; bit.t@mail.ru

Шипилова Анна Николаевна, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0003-2012-5938; shipilova@ixv.ru

Пайчадзе Анна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-7912-8055; paiann@mail.ru

Чжао Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; https://orcid.org/0000-0002-0204-8337; chzhao@ixv.ru

Information about the authors:

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology with courses Oncology, Radiology and Andrology, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5160-925X; grekaa@mail.ru

Beslan N. Gurmikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Surgeon of the Oncology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5958-3608; gurmikov@mail.ru.

Tatiana P. Baitman, Postgraduate Student, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3646-1664; bit.t@mail.ru

Anna N. Shipilova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Oncology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2012-5938; shipilova@ixv.ru

Anna A. Paichadze, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7912-8055; paiann@mail.ru

Alexey V. Chzhao, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0204-8337; chzhao@ixv.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-110-116

Оригинальная статья / Original article

Неоадъювантная терапия в режиме ожидания трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке

М.Ю. Питкевич[1]✉, m.u.pitkevich@gmail.com, **В.Ю. Косырев[1,2], И.А. Джанян[2], М.С. Новрузбеков[3], А.Р. Монахов[4], С.И. Зубенко[4], С.Э. Восканян[5], В.С. Рудаков[5], Е.А. Мороз[2], В.В. Бредер[2]**

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

[3] Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

[4] Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова; 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1

[5] Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, с. 8; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

Резюме

Введение. Трансплантация печени (ТП) является признанным методом лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Роль неоадъювантной терапии (НАТ) остается спорной.

Целью данной работы является оценка влияния НАТ на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) пациентов с ГЦК, перенесших ТП.

Материалы и методы. С октября 2010 г. по январь 2020 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина наблюдалось 63 пациента с диагнозом ГЦК. Из них 28 пациентов не получали никого типа лечения до трансплантации, 35 пациентов получали различные виды НАТ. Исходные характеристики опухоли и пациента были сопоставимы между двумя группами. В группе пациентов без НАТ наблюдалось значительное количество больных с декомпенсированным циррозом печени (n = 14; 50%), в то время как в группе пациентов без НАТ пациентов с циррозом печени CP-C не наблюдалось (n = 0; 0%; p = 0,000). Среднее время ожидания трансплантации печени составило 10,3 мес. в группе НАТ и 6,8 мес. в группе без НАТ (p = 0,561).

Результаты. В подгруппе bridge-терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 29% больных, стабилизация заболевания – у 47% больных, частичного ответа удалось достигнуть у 14% больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 5%, не удалось оценить эффект проведенной терапии у 5% пациентов в связи с отсутствием необходимых данных в архиве. В подгруппе down-staging терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 23% больных, стабилизация заболевания – у 41% больных, частичного ответа удалось достигнуть у 12% больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 6%, 18% пациентов удалось перевести в рамки Миланских критериев.

Выводы. При сравнении групп НАТ и контрольной группы не было различий в общей выживаемости (ОВ) или выживаемости без болезней (ВБП).

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени, неоадъювантная терапия, ТАХЭ, РЧА

Для цитирования: Питкевич М.Ю., Косырев В.Ю., Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Монахов А.Р., Зубенко С.И., Восканян С.Э., Рудаков В.С., Мороз Е.А., Бредер В.В. Неоадъювантная терапия в режиме ожидания трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Медицинский совет*. 2021;(20):110–116. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-110-116.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neoadjuvant therapy bridging patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplant

Mariya Yu. Pitkevich[1]✉, m.u.pitkevich@gmail.com, **Vladislav Yu. Kosyrev[1,2], Irina A. Dzhanyan[2], Murad S. Novruzbekov[3], Artem R. Monakhov[4], Stepan I. Zubenko[4], Sergey E. Voskanyan[5], Vladimir S. Rudakov[5], Ekaterina A. Moroz[2], Valeriy V. Breder[2]**

[1] Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

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

[3] Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

[4] Federal Scientific Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov; 1, Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russia

[5] Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

© Питкевич М.Ю., Косырев В.Ю., Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Монахов А.Р., Зубенко С.И., Восканян С.Э. и др., 2021

Abstract

Introduction. Liver transplant (LT) is a widely accepted treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). The role of neoadjuvant (NAT) is still under debate.

The aim of the work is to assess the effect of NAT on relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) in patients with HCC who underwent LT.

Methods and materials. 63 patients diagnosed with HCC were observed at Blokhin National Medical Research Center of Oncology from October 2010 to January 2020. Of these, 28 patients did not receive any type of treatment before transplantation, 35 patients received various types of NAT. Two groups had similar patient and tumour characteristics at baseline. A significant number of patients with decompensated cirrhosis were observed in the non-NAT group (n = 14; 50%), while no patients with CP-C liver cirrhosis were observed in the NAT group (n = 0; 0%; p = 0.000). The average wait for a liver transplant was 10.3 months in the NAT group and 6.8 months in the NAT-free group (p = 0.561).

Results. In the bridging subgroup, the tumour progression was detected in 29% of patients, stable disease in 47% of patients, partial response was achieved in 14% of patients, complete tumour response was observed in 5%. For 5% of patients, it was not possible to estimate the effect of the therapy due to the lack of appropriate data archives. In the subgroup of downstaging therapy, the tumour progression was detected in 23% of patients, stable disease in 41% of patients, a partial response was achieved in 12% of patients, a complete tumour response was observed in 6%. The treatment allowed the Milan criteria to be fulfilled in 18% of patients.

Conclusion. There was no difference in overall survival (OS) or disease-free survival (DFS) between the NAT and control groups.

Keywords: hepatocellular cancer, liver transplantation, neoadjuvant therapy, TACE, RFA

For citation: Pitkevich M.Yu., Kosyrev V.Yu., Dzhanyan I.A., Novruzbekov M.S., Monakhov A.R., Zubenko S.I., Voskanyan S.E., Rudakov V.S., Moroz E.A., Breder V.V. Neoadjuvant therapy bridging patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplant. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(20):110–116. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-110-116.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак печени является значимой проблемой в современной онкологии. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается четвертой по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире [1]. Этот тип рака находится на 11-м месте по показателю заболеваемости, и распространенность ГЦР в РФ неуклонно растет. Распространенность рака печени в России на 2019 г. составляет 6,2 чел. на 100 000 населения. Прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 32%.

Резекция печени является методом радикального лечения ранних стадий ГЦР и демонстрирует хорошие результаты пятилетней выживаемости [2–9]. Однако этот тип рака, как правило, сопряжен с наличием выраженного цирроза печени, что в значительной степени усложняет ведение больных такого рода и зачастую делает невозможным выполнение резекции печени. При адекватном отборе больных трансплантация печени может являться методом выбора для пациентов с ГЦР, т.к. в конечном итоге устраняется как первичная опухоль печени, так и предраковое заболевание – цирроз [10, 11]. Мировой опыт свидетельствует, что около 25% всех трансплантаций печени выполняются в связи с ГЦР [12, 13].

Трансплантация печени является одним из методов лечения ГЦР на ранних стадиях в России. В настоящий момент в клинических рекомендациях в РФ отсутствуют показания к неоадъювантной терапии до трансплантации печени. Вопрос о необходимости назначения терапии такого рода активно обсуждается в мировом медицинском сообществе.

В данной статье представлен наш опыт в проведении неоадъювантной терапии (НАТ) у кандидатов на трансплантацию печени (ТП).

Цель работы – оценить влияние НАТ на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) пациентов с ГЦК, перенесших ТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина (далее – НМИЦ онкологии) проведено ретроспективное исследование, в котором оценивалось влияние проведения неоадъювантной терапии (бридж-терапия и down-staging терапия) на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) после проведения трансплантации печени.

В качестве НАТ ГЦР мы использовали комплексный подход. Варианты НАТ включали радиочастотную абляцию (РЧА), трансартериальную химиоэмболизацю (ТАХЭ), системную терапию и их комбинации. Пациенты с ГЦР в списке ожидания тщательно наблюдались с помощью четырехфазной КТ или МРТ каждые 2–3 мес. для оценки прогрессирования опухоли. Решение относительно НАТ принималось на предварительном междисциплинарном консилиуме, включавшем хирурга, интервенционного радиолога и онколога. Пациентам, получавшим НАТ, выполнялась визуализация до и после вмешательства для оценки влияния терапии на опухолевую нагрузку. Влияние НАТ определялось в соответствии с Руководством по критериям оценки ответа на солидные опухоли (RECIST, версия 1.1).

В НМИЦ онкологии были обследованы все пациенты, которые направлялись в клинику с октября 2010 г. по январь 2020 г. с диагнозом ГЦК для рассмотрения вопроса о целесообразности проведения терапии до трансплантации печени. Из исследования были исключены пациенты, которые выбыли из листа ожидания трансплантации (ЛОТ) или отказались от трансплантации печени.

Собранные данные включали основные демографические данные, характеристики заболевания и опухоли в различные моменты времени, в т.ч. на момент постановки диагноза и после НАТ. Также были собраны данные о клинических исходах, таких как осложнения, связанные с НАТ, продолжительность пребывания в листе ожидания (ЛОТ) и долгосрочные исходы, такие как данные о рецидивах и общей выживаемости.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS версии 21. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С октября 2010 г. по январь 2020 г. в НМИЦ онкологии наблюдалось 63 пациента с диагнозом ГЦК, которым была рекомендована трансплантация печени. Из них 28 пациентов не получали никого типа лечения до трансплантации печени и вошли в контрольную группу, тогда как остальные 35 пациентов до трансплантации получали различные виды НАТ. В группе пациентов, получавших НАТ, выделены 2 подгруппы больных: подгруппы bridge-терапии и подгруппа down-staging терапии. Подгруппа bridge–терапии включала 21 пациента (60%), распространенность опухолевого процесса которых исходно была в Миланских критериях. Подгруппа down-staging терапии включала 14 пациентов (40%), распространенность опухолевого процесса этих пациентов выходила за границы Миланских критериев. Исходные демографические данные пациентов, характеристики опухоли и заболевания были сопоставимы между двумя группами и подробно описаны в *табл. 1*. Учитывая мультимодальный подход к лечению ГЦК, пациенты, выходившие из Миланских критериев, получали различные варианты лечения: системная терапия сорафенибом (получили 68,6% больных), ТАХЭ (получили 83,2% больных), резекция печени (получили 8,6% больных), РЧА (получили 11,5% больных). Данные о комбинациях перечисленных видов лечения, полученных пациентами перед ТП, представлены в *табл. 2*.

В исследовании 35 пациентов (55,5%) получали НАТ, находясь в списке ожидания трансплантации. Исходные характеристики пациентов и заболевания были одинаковыми в двух группах, как показано в *табл. 1*. Однако в группе пациентов без НАТ наблюдалось значительное количество больных с декомпенсированным циррозом печени (n = 14; 50%), в то время как в группе пациентов без БТ пациентов с циррозом печени CP-C не наблюдалось (n = 0; 0%; p = 0,000).

Также группы были разнородны по степени дифференцировки опухоли: в группе пациентов без НАТ превалировали опухоли с высокой степенью дифференцировки (12;

Таблица 1. Демографические данные и характеристика заболевания пациентов, вошедших в исследование
Table 1. Demographic data and disease characteristics of the patients enrolled in the study

	Всего (n = 63)	Группа НАТ (n = 35)	Группа без НАТ (n = 28)	p-value
Пол				
Мужской	48 (76,1%)	26 (74,3%)	22 (78,6%)	0,772
Женский	15 (23,9%)	9 (25,7%)	6 (21,4%)	
Вирусные гепатиты				
Гепатит B	9 (14,2%)	5 (14,3%)	4(14.3%)	0,834
Гепатит C	41(65%)	23 (65,7%)	18 (64,3%)	
Гепатит B+D	4 (6,3%)	2 (5,7%)	2 (7,1%)	
Цирроз печени				
CP-A	31 (49,2%)	25 (71,4%)	6 (21,4%)	<0,0001
CP-B	13 (20,6%)	7 (20,0%)	6 (21,4%)	
CP-C	14 (22,2%)	–	14 (50%)	
Нет цирроза	2 (3,17%)	2 (5,7%)	–	
Характеристика опухоли				
Степень дифференцировки				
Высокая	17 (26,9%)	5 (14,3%)	12(42,9%)	0,026
Умеренная	22 (34,9%)	16 (45,7%)	6 (21,5%)	
Низкая	20 (31,7%)	10 (28,6%)	10 (35,7%)	
BCLC				
BCLC-A	24 (38%)	13 (37,1%)	11 (39,3%)	0,445
BCLC-B	20 (31,7%)	10 (28,6%)	10 (35,7%)	
BCLC-C	16 (25,3%)	9 (25,7%)	7 (25%)	
Миланские критерии				
Да	13 (20,6%)	20 (57,1%)	13 (46,4%)	0,453
Нет	30 (47,6%)	15 (42,9%)	15 (53,6%)	
Калифорнийские критерии				
Да	38 (60,3%)	22 (62,9%)	16 (57,1%)	0,796
Нет	25 (39,6%)	13 (37,1%)	12 (42,9%)	
Тромбоз ветвей воротной вены				
Да	17 (26,9%)	10 (28,6%)	7 (25%)	0,783
Нет	46 (73%)	25 (71,4%)	21 (75%)	
АФП				
АФП < 400 нг/мл	37 (58,7%)	19 (54,3%)	18 (64,3%)	0,452
АФП ≥ 400 нг/мл	17 (27%)	10 (28,6%)	7 (25,0%)	0,783
Среднее время ожидания трансплантации печени		10,13 мес.	6,8 мес.	0,561

● ***Таблица 2.*** Варианты комбинаций терапии в группе неоадъювантной терапии
● ***Table 2.*** Therapy combination options in the neoadjuvant therapy group

Вариант лечения	Количество пациентов, получавших данный вид терапии (n = 35)
Системное лечение + хирургическое лечение	3 (9%)
Локорегионарное лечение	11 (31%)
Системное + локорегионарное лечение	19 (54%)
Только системное лечение	2 (6%)

● ***Таблица 3.*** Эффективность, оказываемой терапии в группе неоадъювантной терапии
● ***Table 3.*** The efficacy of therapy in the neoadjuvant therapy group

Подгруппа bridge-терапии		Подгруппа down-staging терапии	
PD	29%	PD	23%
SD	47%	SD	41%
PR	14%	PR	12%
CR	5%	CR	6%
Не оценен	5%	Переведен в Миланские критерии	18%

Примечание. PD – прогрессирование процесса соответствует увеличению суммы опухолевых очагов на ≥20% от исходного; SD – стабилизация заболевания процесса соответствует увеличению суммы опухолевых очагов на 0–19% или уменьшению на 0–29%; PR – частичный ответ соответствует уменьшению суммы опухолевых очагов на ≥30%; CR – полный ответ соответствует полному исчезновению проявлений опухолевого процесса

42,9%), в то время как в группе пациентов с НАТ превалировали опухоли умеренно дифференцированные (16; 45,7%).

Следует также обратить внимание на среднее время ожидания трансплантации печени, которое составило 10,3 мес. в группе НАТ и 6,8 мес. в группе без НАТ (p = 0,561).

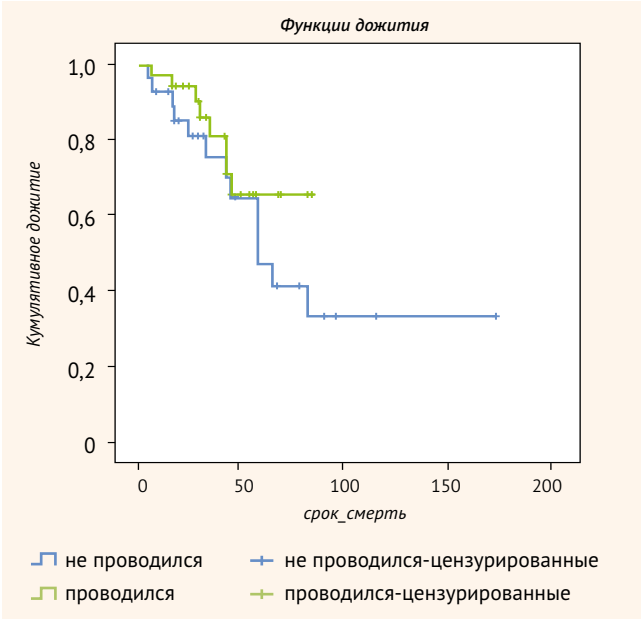
Большинство пациентов из группы НАТ получали комбинированную терапию. Системную терапию сорафенибом в комбинации с хирургическим лечением получили 3 пациента (9%). Локорегионарное лечение (РЧА, ТАХЭ) получили 11 пациентов (31%). Системную терапию сорафенибом в комбинации с локорегионарным лечением получили 19 пациентов (54%). Только системную терапию сорафенибом получили 2 пациента (6%).

Летальных случаев в процессе проведения НАТ не было. Не было также случаев необратимой декомпенсации печени, требующей срочной трансплантации печени.

Эффективность терапии пациентов, получавшей НАТ, оценивалась по критериям RECIST (версия 1.1) и представлена в *табл. 3*.

В подгруппе bridge-терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 29% больных, стабилизация заболевания – у 47% больных, частичного ответа удалось достигнуть у 14% больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 5%, не удалось оценить эффект проведенной терапии у 5% пациентов в связи с отсутствием необходимых данных в архиве.

● ***Рисунок 1.*** Сравнение общей выживаемости после трансплантации печени между группами НАТ (зеленый график) и группой без НАТ (синий график)
● ***Figure 1.*** Comparison of overall survival after liver transplantation between the NAT group (green graph) and the non-NAT group (blue graph)



В подгруппе down-staging терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 23% больных, стабилизация заболевания – у 41% больных, частичного ответа удалось достигнуть у 12% больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 6%, 18% пациентов удалось перевести в рамки Миланских критериев.

При сравнении групп НАТ и контрольной группы не было различий в общей выживаемости (ОВ) или выживаемости без болезней (ВБП), как показано на *рис. 1* и *рис. 2* соответственно. Таблицы дожития также приведены ниже (*табл. 4*).

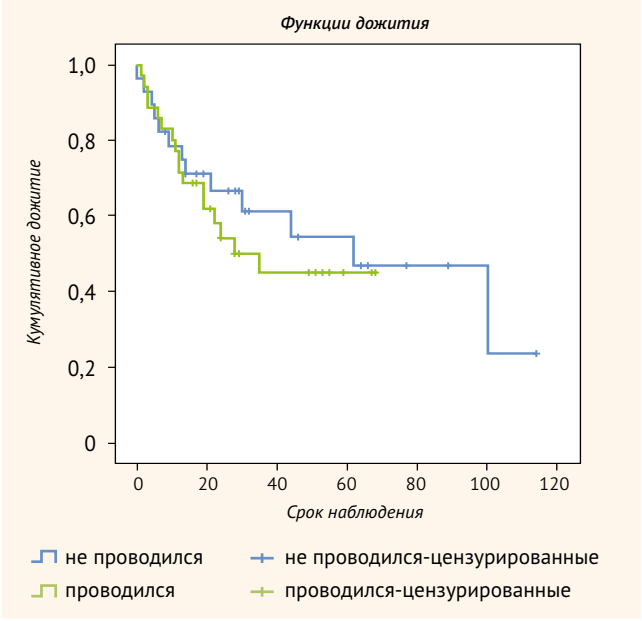
ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ГЦР лечится с использованием мультимодального подхода. Трансплантация печени является важным методом, позволяющим не только справиться с опухолевым заболеванием, но и с фоновым спутником подавляющего большинства ГЦР – циррозом. Значимым фактором, ограничивающим этот метод терапии, безусловно является длительность пребывания в ЛОТ. За время пребывания в листе ожидания возрастает риск прогрессирования заболевания и выход его из Миланских критериев трансплантации [14–16].

Назначение терапии до трансплантации печени может помочь избежать этой проблемы. Кроме того, оно может способствовать снижению опухолевой нагрузки, что в свою очередь может улучшить онкологические результаты после трансплантации, включая более низкую частоту рецидивов опухоли [17, 18].

Использование донорских органов должно быть максимально эффективным не только по медицинским,

● ***Рисунок 2.*** Сравнение выживаемости без прогрессирования после трансплантации печени между группами НАТ (зеленый график) и группой без НАТ (синий график)
● ***Figure 2.*** Comparison of progression-free survival after liver transplantation between the NAT group (green graph) and the non-NAT group (blue graph)



● ***Таблица 4.*** Таблица дожития, отражающая сравнение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости после трансплантации печени
● ***Table 4.*** Life table comparing progression-free survival and overall survival after liver transplantation

Выживаемость	Группа НАТ	Группа без НАТ
ВБП		
1-летняя	77%	78%
3-летняя	45%	61%
5-летняя	45%	54%
ОВ		
1-летняя	97%	93%
3-летняя	81%	75%
5-летняя	66%	47%

но и по этическим причинами. Пациенты, прогрессирующие в процессе НАТ, могут расцениваться как случаи биологически агрессивной опухоли, что позволит отсеивать менее подходящих кандидатов для трансплантации и рекомендовать им другие виды терапии [19–22].

Влияние опухолевой нагрузки на выживаемсть было продемонстрировано во многих исследованиях [23]. В 2003 г. I. Graziadei et al. сообщили о 5-летней выживаемости у 93% пациентов, получавших ТАХЭ в качестве НАТ, с частотой рецидивов 2,4% в когорте из 48 пациентов [24]. Среднее время ожидания пациентов в исследовании составило 178 дней. Позже французское многоцентровое исследование, в котором участвовало 200 пациентов, не показало никакой разницы в 5-летней выживаемости между пациентами, получавшими ТАХЭ в качестве bridge-терапии, и теми, кто не получал НАТ до трансплантации: общая 5-летняя выживаемость составила 59,4% и 59,3% соответственно [25]. Наше исследование также не продемонстрировало влияния на ОВ или ВБП у пациентов, получавших НАТ. Общая 5-летняя выживаемость составила 66% и 47% в группах, получавших НАТ и не получавших терапии до ТП соответственно.

V.G. Agopian, A. Kornberg, M. Cescon et al. показали, что полный патологический ответ в процессе bridge-терапии оказывает значимое влияние на ВБП и ОВ. M. Cescon et al. рекомендовали абляцию для поражений <3 см и ТАХЭ для более крупных опухолей [26, 27].

Известно, что одной из ведущих проблем в работе с пациентами с ГЦК является наличие, как правило, выраженного цирроза печени. Именно этим объясняется высокий процент пациентов с циррозом печени CP-C в контрольной группе. Для таких пациентов часто невозможно проведение никаких видов противоопухолевого лечения и трансплантация является единственным возможным методом. Но нередко даже компенсированный цирроз печени может декомпенсироваться в результате системной или локорегионарной терапии. E.R. Garwood et al. сообщают об обратимой и необратимой гепатотоксичности 11% и 9% соответственно в когорте из 251 пациента с ГЦК при терапии РЧА и ТАХЭ [28–31]. Примечательно, что 6 пациентам (2%) потребовалась срочная ТП, и 11 пациентов (4%) скончались в течение 6 нед. после проведения ТАХЭ. Другие исследования также показали значительную частоту печеночной недостаточности после ТАХЭ и 30-дневную смертность.

В нашей выборке не было случаев печеночной декомпенсации, требующей срочной ТП. Все пациенты предварительно обсуждались на междисциплинарных консилиумах с участием онкологов, хирургов, интервенционных радиологов, чтобы взвесить связанные с этим риски и преимущества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАТ остается спорным вопросом при ведении пациентов с ГЦК. Наше исследование также не показало каких-либо доказательств преимущества использования БТ для увеличения показателей ОВ и БРВ. Тем не менее мы смогли сохранить экспериментальную группу пациентов в списке ожидания в течение более длительного периода времени благодаря использованию НАТ. Кроме того следует учитывать ретроспективный характер исследования. Сегодня в РФ уже зарегистрированы новые эффективные препараты и их комбинации для лечения ГЦК. В мире продолжаются исследования иммунотерапии. Все это делает возможным проведение дальнейших исследований, а растущая распространенность ГЦК и поздняя диагностика свидетельствует об их необходимости.

Поступила / Received 24.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2021
Принята в печать / Accepted 26.10.2021

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. Marengo A., Rosso C,. Bugianesi E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis. *Annu Rev Med.* 2016;67:103–117. https://doi.org/10.1146/annurev-med-090514-013832.
3. Chang M.-H., Chen C.-J., Lai M.-S., Hsu H.-M., Wu T.-C., Kong M.-Sh. et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med.* 1997;336(26):1855–1859. https://doi.org/10.1056/nejm199706263362602.
4. Thursz M., Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(1):28–35. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.179.
5. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;48(5):599–641. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.021.
6. Lang H., Sotiropoulos G.C., Dömland M., Frühauf N.R., Paul A., Hüsing J. et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Brit J Surg.* 2005;92(2):198–202. https://doi.org/10.1002/bjs.4763.
7. Santambrogio R., Kluger M.D., Costa M., Belli A., Barabino M., Laurentet A. et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB.* 2013;15(1):78–84. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00594.x.
8. Ercolani G., Grazi G.L., Ravaioli M., Gaudio M.D., Gardini A., Cescon M. et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg.* 2003;237(4):536–543. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000059988.22416.f2.
9. Wayne J.D., Gregory Y.L., Ikai I., Dorota A.D., Belghiti J., Yamaoka Y. et al. Preoperative predictors of survival after resectionn of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg.* 2002;235(5):722–730. https://doi.org/10.1097/00000658-200205000-00015.
10. Zheng Z., Liang W., Milgrom D.P., Zheng Z., Schroder P.M., Kong N.S. et al. Liver transplantation versus liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Transplantation.* 2014;97(2):227–234. https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182a89383.
11. Tanaka S., Iimuro Yu., Hirano T., Hai S., Suzumura K., Nakamura I. et al. Safety of hepatic resection for hepatocellular carcinoma in obese patients with cirrhosis. *Surg Today.* 2013;43(11):1290–1297. https://doi.org/10.1007/s00595-013-0706-2.
12. Kornberg A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: multidisciplinary approach to improve outcome. *ISRN Hepatology.* 2014;2014:706945. https://doi.org/10.1155/2014/706945.
13. Lee Y.Ch., Chow P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an appraisal of current controversies. *Liver Cancer.* 2012;1(3–4):183–189. https://doi.org/10.1159/000343832.
14. Bruix J., Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020–1022. https://doi.org/10.1002/hep.24199.
15. Alba E., Valls C., Dominguez J., Martinez L., Escalante E., Lladó L. et al. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(5):1341–1348. https://doi.org/10.2214/AJR.07.2972.
16. Mazzaferro V., Battiston C., Perrone S., Pulvirenti A., Regalia E., Romito R. et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg.* 2004;240(5):900–909. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143301.56154.95.
17. Lu D.S., Yu N.C., Raman S.S., Lassman C., Tong M.J., Britten C. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(5):1130–1137. https://doi.org/10.1002/hep.20688.
18. Tsochatzis E., Garcovich M., Marelli L., Papastergiou V., Fatourou E., Rodriguez-Peralvarez M.L. et al. Transarterial embolization as neo-adjuvant therapy pretransplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2013;33(6):944–949. https://doi.org/10.1111/liv.12144.
19. Freeman R.B., Steffick D.E., Guidinger M.K., Farmer D.G., Berg C.L., Merion R.M. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant.* 2008;8(4 Pt 2):958–976. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02174.x.
20. Lai Q., Avolio A.W., Graziadei I., Otto G., Rossi M., Tisone G. et al. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(10):1108–1118. https://doi.org/10.1002/lt.23706.
21. Yao F.Y., Kerlan R.K., Hirose R., Davern T.J., Bass N.M., Feng S et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48(3):819–827. https://doi.org/10.1002/hep.22412.
22. De Carlis L., Di Sandro S., Giacomoni A., Slim A., Lauterio A., Mangoni I. et al. Beyond the Milan criteria: what risks for patients with hepatocellular carcinoma progression before liver transplantation? *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):78–86. https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e31822b36f6.
23. Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М., Зубенко С.И., Ситникова Е.В., Умрик Д.В. и др. Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра. *Анналы хирургической гепатологии.* 2020;25(2):67–76. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020267-76.
Gautier S.V., Monakhov A.R., Tsirulnikova O.M., Zubenko S.I., Sitnikova E.V., Umrik D.V. et al. Outcomes of liver transplantation in hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2020;25(2):67–76. (In Russ.) https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020267-76.
24. Otto G., Herber S., Heise M., Lohse A.W., Mönch C., Bittinger F. et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006;12(8):1260–1267. https://doi.org/10.1002/lt.20837 .
25. Graziadei I.W., Sandmueller H., Waldenberger P., Koenigsrainer A., Nachbaur K., Jaschke W. et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003;9(6):557–563. https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50106 .
26. Decaens T., Roudot-Thoraval F., Bresson-Hadni S., Meyer C., Gugenheim J., Durand F. et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005;11(7):767–775. https://doi.org/10.1002/lt.20418.
27. Agopian V.G., Morshedi M.M., McWilliams J., Harlander-Locke M.P., Markovic D., Zarrinpar A. et al. Complete pathologic response to pretransplant locoregional therapy for hepatocellular carcinoma defines cancer cure after liver transplantation: analysis of 501 consecutively treated patients. *Ann Surg.* 2015;262(3):536–545. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001384.
28. Cescon M., Cucchetti A., Ravaioli M., Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol.* 2013;58(3):609–618. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.021.
29. Garwood E.R., Fidelman N., Hoch S.E., Kerlan R.K., Yao F.Y. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transpl.* 2013;19(2):164–173. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.021.
30. Hsin I.F., Hsu C.Y., Huang H.C., Huang Y.H., Lin H.C., Lee R.C. et al. Liver failure after transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and ascites: incidence, risk factors, and prognostic prediction. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(6):556–562. https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318210ff17.
31. Kothary N., Weintraub J.L., Susman J., Rundback J.H. Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(12):1517–1526. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.07.035.

Информация об авторах:

Питкевич Мария Юрьевна, аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-5183-1555; m.u.pitkevich@gmail.com

Косырев Владислав Юрьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ведущий научный сотрудник отделения интервенционной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-3083-2102; vkosirev@mail.ru

Джанян Ирина Анатольевна, врач-хирург отделения химиотерапии №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru
Новрузбеков Мурад Сафтарович, д.м.н., заведующий научным отделением трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени. Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; https://orcid.org/0000- 0002-6362-7914; n.m.s@bk.ru
Монахов Артем Рашидович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №2 (трансплантация печени), доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов; Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова; 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1; https://orcid.org/0000-0002-3537-6601; a.r.monakhov @gmail.com
Зубенко Степан Игоревич, врач-хирург хирургического отделения №2, Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова; 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1; https://orcid.org/0000-0001-5436-7092; zubenko_translp@yahoo.com
Восканян Сергей Эдуардович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель, Центр хирургии и трансплантологии, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, с. 8; https://orcid.org/0000-0001-5691-5398
Рудаков Владимир Сергеевич, к.м.н., врач-хирург хирургического отделения по координации донорских органов и (или) тканей человека, Центр хирургии и трансплантологии, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-3171-6621; rudakov_vc@list.ru
Мороз Екатерина Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0003-3565-4058; moroz-kate@yandex.ru
Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru

Information about the authors:

Mariya Yu. Pitkevich, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5183-1555; m.u.pitkevich@gmail.com
Vladislav Yu. Kosyrev, Dr. Sci. (Med.), Lead Reasearch Associate, X-ray Surgical Diagnostics and Treatment Department, Lead Reasearch Associate, Department of Interventional Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of Oncology Department, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3083-2102; vkosirev@mail.ru
Irina A. Dzhanyan, Surgeon of Chemotherapy Department No.17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru
Murad S. **Novruzbekov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Liver Transplant Research Department, Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6362-7914; n.m.s@bk.ru
Artem R. Monakhov, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No.2 (liver transplant), Associate Professor of Department of Transplantology and Artificial Organs, Federal Scientific Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov; 1, Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3537-6601; a.r.monakhov @gmail.com
Stepan I. Zubenko, Surgeon of Surgical Department No.2, Federal Scientific Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov; 1, Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5436-7092; zubenko_translp@yahoo.com
Sergey E. Voskanyan, Dr. Sci. (Med.), Corr. Member of RAS, Professor, Deputy Chief Physician for Surgical Care - Head, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia; Head of Department of Surgery with Courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5691-5398
Vladimir S. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of Surgical Department for Coordination of Human Organs and (or) Tissues Procurement, Center for Surgery and Transplantology, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3171-6621; rudakov_vc@list.ru
Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Division of Pathological Anatomy of Human Tumours, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3565-4058; moroz-kate@yandex.ru
Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Chemotherapy Department No.17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123

Оригинальная статья / Original article

Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт

А.Д. Каприн[1], В.М. Унгурян[4], Л.О. Петров[1], С.А. Иванов[1], Ю.А. Побединцева[2], Е.В. Филимонов[2], Е.А. Круглов[2], Н.А. Фалалеева[1], В.В. Назарова[3,4]✉, jezerovel@gmail.com, **К.В. Орлова[3], И.А. Утяшев[5]**

[1] Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

[2] Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19

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

[4] Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[5] Филиал компании «Хадасса Медикал ЛТД»; 121205, Россия, Москва, Инновационный центр Сколково, Большой бульвар, д. 46, стр. 1

Резюме

Введение. Увеальная меланома является наиболее распространенной первичной внутриглазной опухолью у взрослых. Несмотря на достигнутые успехи в лечении первичной опухоли, у 50% пациентов в различные сроки (от 3 лет до десятилетий) развиваются отдаленные метастазы. Увеальная меланома метастазирует гематогенным путем, в 90% случаев поражается печень. Медиана продолжительности жизни при развитии метастатических проявлений в печени по данным разных авторов в среднем колеблется от 4 до 9 мес. В отличие от меланомы кожи, результаты лечения таких больных по-прежнему остаются крайне неудовлетворительными. С учетом преимущественного метастатического поражения печени при увельной меланоме особый интерес представляют локальные методы лечения. Одним из таких методов является изолированная химиоперфузия печени.

Цель исследования – оценить непосредственные результаты лечения больных метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени.

Материалы и методы. В исследование вошло 10 больных увеальной меланомой с метастазами в печень. Всем пациентам проведена изолированная химиоперфузия печени по стандартной методике мелфаланом в дозировке 100 мг в течение 60 мин.

Результаты. Впервые в отечественной литературе сообщается о непосредственных результатах лечения 9 пациентов с метастатической увеальной меланомой (1 пациент не вошел в анализ ввиду малых сроков наблюдения), которым была выполнена изолированная химиоперфузия печени. При проведении данной методики показана относительно низкая частота периоперационных осложнений для такого рода операций (30% III–IV ст. по Clavien-Dindo). При контрольном обследовании через месяц после проведения изолированной перфузии печени у одного из 9 пациентов был зарегистрирован полный ответ, у 5 – частичный ответ.

Выводы. Применение изолированной химиоперфузии печени по стандартной методике на небольшой группе пациентов позволило добиться непосредственного ответа в 67% случаев.

Ключевые слова: увеальная меланома, изолированная химиоперфузия печени, метастазы в печени, мелфалан, регионарное лечение, стадия IV, прогрессирование

Для цитирования: Каприн А.Д., Унгурян В.М., Петров Л.О., Иванов С.А., Побединцева Ю.А., Филимонов Е.В., Круглов Е.А., Фалалеева Н.А., Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А. Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт. *Медицинский совет*. 2021;(20):117–123. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. The first domestic experience

Andrei D. Kaprin[1], Vladimir M. Unguryan[2], Leonid O. Petrov[1], Sergei A. Ivanov[1], Yulia A. Pobedintseva[2], Evgeniy V. Filimonov[2], Egor A. Kruglov[2], Natalia A. Falaleeva[1], Valeria V. Nazarova[3,4]✉, jezerovel@gmail.com, **Kristina V. Orlova[3], Igor A. Utyashev[5]**

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

[2] Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnyaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia

[3] Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia
[4] Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia
[5] Branch Office of "Hadassah Medical LTD"; 46, Bldg. 1, Bolshoy Boulevard, Moscow, Skolkovo Innovation Center, 121205, Russia

Abstract
Introduction. Uveal melanoma is the most common primary intraocular tumor in adults. Despite some achievements in primary tumor treatment, 50% of patients develop distant metastases in various times (3 years to decades). Hematogenous spread is typical for uveal melanoma, and in 90% of the cases liver is the target. Median survival of patients with liver metastases is 4 to 9 months according to various researchers. And the result of treatment is extremely poor, unlike the results of skin melanoma treatment.
The aim is to evaluate the immediate results of treatment of patients with uveal melanoma metastatic to the liver using isolated hepatic perfusion technique.
Materials and methods. Considering a high risk of developing a metastatic liver disease in patients with uveal melanoma, local therapy is particularly interesting. This article describes the results of 10 metastatic uveal melanoma patients' Isolated Hepatic Perfusion (IHP) Treatment. IHP was conducted using the standard methods with 100 mg of Melphalan for 60 min.
Results and discussion. IHP treatment shows low complication rate. The data for response assessment is available on 9 out of 10 patients, because 10th patient received this treatment less than a month ago. Follow-ups a month after 9 patients underwent IHP showed an objective response to treatment in 6 patients (complete response in 1, partial response in 5 patients).
Conclusion. The use of isolated liver chemoperfusion in a small group of patients according to the standard procedure allowed achieving an immediate response in 67% of cases.

Keywords: uveal melanoma, isolated liver chemoperfusion, liver metastases, melphalan, regional treatment, stage IV, progression

For citation: Kaprin A.D., Unguryan V.M., Petrov L.O., Ivanov S.A., Pobedintseva Yu.A., Filimonov E.V., Kruglov E.A., Falaleeva N.A., Nazarova V.V., Orlova K.V., Utyashev I.A. Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. The first domestic experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):117–123. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123.

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

ВВЕДЕНИЕ

Увеальная меланома (УМ) – опухоль нейроэктодермального происхождения, которая является наиболее распространенной первичной внутриглазной опухолью у взрослых [1–3]. После лечения первичной опухоли у 50% пациентов развиваются отдаленные метастатические проявления. Как правило, в 40% случаев поражается только печень, в 50% случаев – печень и др. органы [4–10]. Поскольку в большинстве случаев метастазы располагаются билобарно, лишь небольшой группе пациентов возможно провести хирургическую резекцию в объеме R0. В настоящее время ни один из существующих вариантов лечения не продемонстрировал увеличение общей выживаемости у этой категории пациентов. С 2003 г. опубликованы результаты нескольких специализированных медицинских центров, в которых проходили клинические испытания метода изолированной перфузии печени (ИХП) в качестве лечения метастазов УМ в печень [11, 12].

Важно отметить, что до настоящего времени клинического применения метода ИХП при увеальной меланоме в нашей стане не было. ИХП – это метод, при котором осуществляется сосудистая изоляция печени с дальнейшим выделением последней из системного кровообращения и одновременной перфузией высокими дозами препарата. Поскольку системная токсичность является ограничением применения высокой дозы для большинства цитостатических препаратов, метод ИХП позволяет использовать высокие дозы препарата, которые способны вызвать системную токсичность при системном введении [13, 14]. Другим преимуществом ИХП является возможность достигать гипертермию внутри опухолевой ткани путем нагревания раствора перфузата, таким образом, потенцируя цитотоксические эффекты противоопухолевых лекарственных препаратов [15–17].

Немногочисленные работы, посвященные изучению эффективности ИХП, доказали обоснованную значимость методики, отражающуюся в объективном ответе на лечение и увеличению общей выживаемости у этой категории пациентов [14, 18, 19]. Так, в исследовании H.R. Alexander et al. частота ответа составила 62% со средней продолжительностью ответа 9 мес. и медианной выживаемостью 16 мес. [13].

Цель настоящей работы – оценить непосредственные результаты лечения больных метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в период с ноября 2020 г. по сентябрь 2021 г. совместно со специалистами Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина и клиники «Хадасса медикал ЛТД» на клинической базе Костромского онкологического диспансера.

В указанный период времени наблюдалось 16 пациентов с метастатической увеальной меланомой. Ввиду распространенности заболевания (более 50% поражения

© Каприн А.Д., Унгурян В.М., Петров Л.О., Иванов С.А., Побединцева Ю.А., Филимонов Е.В., Круглов Е.А. и др., 2021

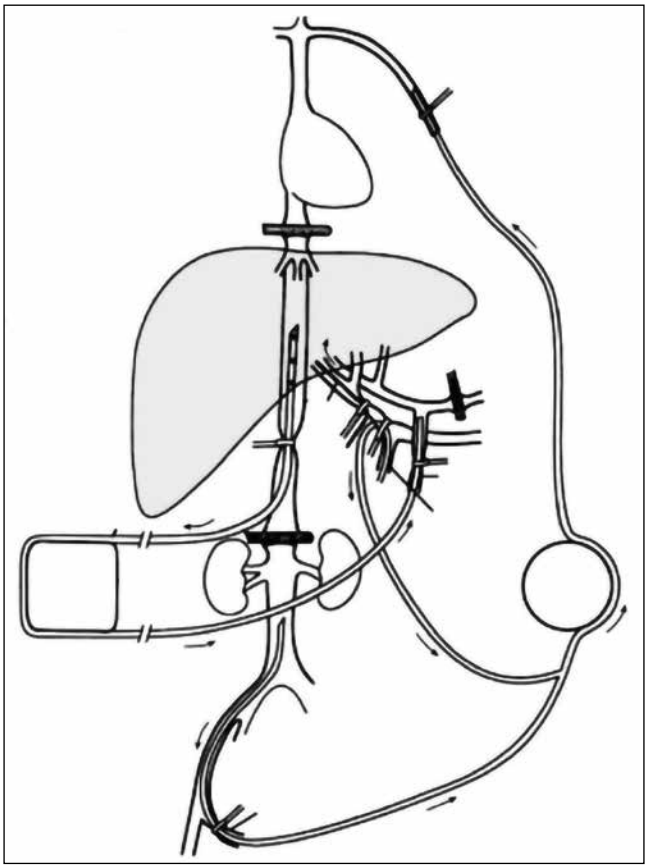
печени) и соматического статуса пациента (ECOG более 2) части пациентов было отказано в проведении ИХП печени. Всего методом ИХП пролечено 10 пациентов, результаты лечения одного пациента не вошли в анализ в связи с коротким периодом наблюдения. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на процедуру до проведения операции. Исследование было одобрено решением локального этического Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба (филиал) – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии (выписка из протокола №518 от 02.11.2020 года). Таким образом, были проанализированы результаты лечения методом ИХП печени у 9 пациентов с изолированным неоперабельным метастатическим поражением печени.

Пациентам была проведена процедура в стандартном режиме, в качестве цитостатика использовали мелфалан в дозе 100 мг. С целью определения ангиоархитектоники печени для оценки распространенности метастатического процесса всем пациентам проводилась предоперационная компьютерная томография брюшной полости в режиме ангиографии и ПЭТ/КТ с ^{18}F-ФДГ.

Методика ИХП (*рис.*) состоит из следующих этапов:

1. Под эндотрахельным наркозом устанавливаются канюли в яремную и бедренную вены пункционным способом (расчет диаметра канюль проводится в зависимости от роста и массы пациента). Выполняется J-образная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости на предмет экстрапеченочных проявлений болезни. Производится медиализация правых отделов ободочной кишки и мобилизация двенадцатиперстной кишки. Обнажается нижняя полая вена от ее подпеченочного отдела до бифуркации с заведением турникета Руммеля на последнюю в подпеченочном отделе на 1 см выше правой и левой почечных вен. Проверяется позиционирование бедренной канюли. Все притоки ретропеченочного сегмента нижней полой вены лигируются. Мобилизуется нижняя полая вена в надпеченочном отделе выше впадения печеночных вен с последующим взятием последней на турникет Руммеля.

Рисунок. Схема изолированной химиоперфузии печени
Figure. Isolated liver chemoperfusion regimen



2. Выполняется мобилизация элементов печеночно-двенадцатиперстной связки (воротная вена, собственная печеночная артерия), визуализация общей печеночной артерии, гастродуоденальной артерии. Общая печеночная артерия и воротная вена берутся на обтяжки и турникет Руммеля, производится холецистэктомия.

3. Внутривенно системно вводится гепарин из расчета 100 Ед/кг. Проводится канюляция воротной вены, при этом конец канюли направляют в каудальном направлении. Магистраль соединяется с бедренной канюлей, кровь из воротной вены и подпеченочного отдела нижней полой вены подается в яремную вену с запуском параллельного кровообращения при помощи центрифужного насоса со скоростью около 1,5 л/мин.

4. Канюляция нижней полой вены в ее ретропеченочном сегменте выше почечной вены, при этом ее конец должен быть направлен в краниальном направлении.

5. На общую печеночную артерию накладывается сосудистая клемма типа «Бульдог» с рассечением передней стенки гастродуоденальной артерии (проверка ретроградного тока). В проксимальный конец последней устанавливается артериальная канюля. Клемма снимается. Правая желудочная артерия лигируется и пересекается. Производится прекондиционирование печени путем трехкратного пережатия собственной печеночной артерии на 5 мин с последующим возобновлением кровотока на 5 мин.

6. Осуществляется сосудистая изоляция печени путем пережатия собственной печеночной артерии, пережатия воротной вены выше канюли, пережатия нижней полой вены в подпеченочном отделе, пережатия нижней полой вены в надпеченочном отделе. Выполняется биопсия метастаза печени.

7. Старт изолированной перфузии печени (*рис.*) путем направления заборной крови из ретропеченочного сегмента нижней полой вены в резервуар (кардиотом), далее – в оксигенатор с теплообменником (40°С) и затем – в артериальную канюлю, установленную в собственной печеночной артерии с объемной скоростью 1 л/мин по сформированному временному контуру раствором, состоящим из 700 мл физиологического раствора хлорида натрия и 100 мг мелфалана в течении 60 мин. Перед введением химического агента контроль сосудистой изоляции осуществляется добавлением в замкнутый контур Индоционина зеленого (ISG) в дозировке 25 мг с детекцией последнего в периферическом кровотоке при помощи аппарата Limon и/или непосредственная визуализация флуоресцентного препарата в маги-

● ***Таблица 1.*** Основные демографические характеристики пациентов и анализ проявления опухолевого процесса
● ***Table 1.*** Main demographic characteristics of patients and analysis of the manifestation of neoplastic process

Пациент	Пол	Дата рождения	Время от диагностики опухоли до выявления метастаз печени (мес.)	Раннее проведенное лечение метастаз	Время от обнаружения метастаз печени до проведения ИХП (мес.)
1	м	15.05.1985	29	ТАХЭ Ипилимумаб + ниволумаб*	5
3	м	14.10.1971	3	Доксорубицин Пембролизумаб	3
4	м	11.01.1979	16	Ипилимумаб + ниволумаб*	2
5	ж	10.02.1983	48	Нет	1
6	ж	24.07.1971	27	Пембролизумаб 3 цикла CVD (дакарбазин + цисплатин + винбластин)	12
7	м	19.05.1985	20	Нет	2
8	ж	07.07.1982	21	Ипилимумаб + ниволумаб*, ТАХЭ	15
9	ж	10.08.1972	17	Ниволумаб	9
10	ж	20.07.1952	22	Нет	1

Примечание: *ипилимумаб 3 мг/к + ниволумаб 1 мг/кг – 4 введения (у всех пациентов была проведена только индукционная доза)

стралях крови при помощи видеосистемы IMAGE[1] S[tm] Karl Storz. После завершения перфузии печень отмывается от перфузата изотоническим раствором хлорида натрия 1500 мл и 500 мл гелофузина, и 300 мл эритроцитарной массы. Стоп перфузия. Снимается сосудистая изоляция печени. Производится деканюляция и ушивание места канюляции сосудов, нейтрализация гепарина раствором протамина сульфата из расчета 1,5 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ гепарина.

Непосредственные результаты процедуры оценивались по таким параметрам, как время операции, интраоперационная кровопотеря, время пребывания в палате интенсивной терапии, частота осложнений по шкале Clavien-Dindo, частота развития нейтропении. Клинический ответ оценивался путем проведения компьютерной томографии (КТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием через 1 мес. после вмешательства. Интерпретация результатов осуществлялась по шкале RECIST [20]. Все данные были проанализированы с помощью статистического программного обеспечения SPSS (версия 10.0. для Windows, SPSS, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациента и опухоли приведены в *табл. 1*. Средний возраст пациентов, получавших лечение, составил 38 лет (диапазон 36–72 года). Шесть из десяти пациентов с метахронными метастазами в печени ранее получали терапию и имели прогрессирование заболевание перед проведением процедуры. Интервал от диагностики первичной опухоли до выявления метастазов в печень составил 38 мес. (диапазон 3–180 мес.). Медиана времени от обнаружения метастазов в печени до ИХП составила 6 мес. (диапазон 2–15 мес.).

Непосредственные результаты лечения представлены в *табл. 2*.

Среднее время операции составляло 245 мин, включая время перфузии 60 мин. Средняя величина кровопотери составила 1400 мл (диапазон 1500–6500 мл). Койко-

● ***Таблица 2.*** Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени (n = 9)
● ***Table 2.*** Immediate outcomes of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion (n = 9)

Параметр	Значение
Время операции (мин)	245 ± 15
Интраоперационная кровопотеря (мл)	1400 ± 150
Время пребывание в палате интенсивной терапии (сут.)	4,4
Время пребывания в стационаре (сут.)	12,3
Максимальный подъем АЛТ (ммоль/л)	1670
Частота развития осложнений по Clavien-Dindo из числа	7 (78%)
I степень	3
II степень	1
III степень	2
IV степень	1
V степень	0
Частота развития нейтропении тяжелой степени	2 (21%)
Частота развития почечной дисфункции	3 (33%)

день в реанимации составил 4,4 суток. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 12,3 дней.

Осложнения по классификации Clavien-Dindo развились у 7 пациентов. При этом осложнения III–IV степени, потребовавших повторное оперативное вмешательство, наблюдались у 3 пациентов (прошивание места канюляции яремной вены, дренирование нагноившейся подпеченочной гематомы, кровотечение из места канюляции в ближайшем послеоперационном периоде). Летальных исходов не было. У двух из девяти пациентов развилась лейкопения III–IV степени на 8 и 10 сутки после операции соответственно, что мы связываем с недостаточной «отмывкой» печени от химиопрепарата перед завершением перфузии. У двух пациентов наблюдалась гепатотоксичность III–IV степени одного или нескольких ферментов печени. Почечная дисфункция, которая потребовала проведения заместительной почечной терапии, наблюдалась у трех пациентов.

Ответ опухоли на проведенное лечение и оценка прогрессирования заболевания были изучены при помощи выполнения КТ через месяц после ИХП. Полный ответ был выявлен в одном наблюдении. Пятеро из девяти пациентов (55%) показали частичный ответ. У трех пациентов была зафиксирована стабилизация опухолевого процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время прогноз для жизни у пациентов с метастазами УМ в печень является крайне неудовлетворительным [20]. Известно, что после хирургической резекции R0 возможно достичь общую выживаемость до 27 мес., но ввиду преимущественно билобарного метастазирования лишь ограниченному числу пациентов возможно применить этот метод лечения [21]. Описаны различные подходы системного и локорегионального контроля метастатической УМ которые не показали увеличение общей выживаемости.

Системное лечение цитотоксическими препаратами (дакарбазин, паклитаксел и др. химиотеорапевтические агенты) не показало влияния на общую выживаемость [22]. Недавние исследования применения иммуноонкологических препаратов показали увеличение медианы выживаемости до 12 мес., но частота ответа опухоли в этих исследованиях по-прежнему оставалась низкая (0–21%) [23–26]. Исследования, посвященные трансартериальной химиоэмболизации, показали возможность достижения ответа с влиянием на безрецидивную выживаемость, однако не было достигнуто влияния на общую выживаемость [27–29].

В нашем исследовании впервые в отечественной онкологической практике продемонстрированы результаты лечения небольшой группы пациентов с метастазами увеальной меланомы методом ИХП. Показана относительная безопасность процедуры с сопоставимыми данными периоперационных осложнений в других исследованиях [30]. Кроме этого, применение метода показало улучшение непосредственного ответа опухоли на лечение у 67% пациентов.

К недостаткам процедуры следует отнести ее техническую сложность и высокие показатели послеоперационных осложнений, связанных с утечкой химиопрепарата во время ее выполнения [31]. Для уменьшения травматичности процедуры проводятся исследования с применением минимально инвазивных методик проведения ИХП [32–36].

ВЫВОДЫ

ИХП является относительно безопасным вариантом лечения пациентов с изолированными метастазами в печень при увеальной меланоме. Применение этой методики на небольшой группе пациентов позволило добиться непосредственного ответа в 67% случаев. Необходимо продолжить набор пациентов в исследование для оценки как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения, а также оценить факторы прогноза для такой когорты пациентов. Стратегия локорегионального контроля печеночных метастаз методом ИХП с дальнейшим назначением иммуноонкологических препаратов представляется целесообразным для повышения общей выживаемости у этой категории пациентов.

Поступила / Received 01.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2021
Принята в печать / Accepted 26.10.2021

Список литературы / References

1. Egan K.M., Seddon J.M., Glynn R.J., Gragoudas E.S., Albert D.M. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1988;32(4):239–251. https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90173-7.
2. Kincaid M.C. Uveal melanoma. *Cancer Control.* 1998;5(4):299–309. https://doi.org/10.1177/107327489800500401.
3. Seregard S. Posterior uveal melanoma. The Swedish perspective. *Acta Ophthalmol Scand.* 1996;74(4):315–329. https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1996.tb00701.x.
4. The collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). *JAMA Ophthalmol.* 2001;119(5):670–676. https://doi.org/10.1001/archopht.119.5.670.
5. Folberg R. Tumor progression in ocular melanomas. *J Invest Dermatol.* 1993;100(3):3265–3315. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8440916/.
6. Shields J.A., Shields C.L., Donoso L.A. Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol.* 1991;36(3):161–195. https://doi.org/10.1016/0039-6257(91)90001-v.
7. Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M., Glynn R.J., Walsh S.M., Finn S.M. et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1991;98(3):383–389. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(91)32285-1.
8. Kath R., Hayungs J., Bornfeld N., Sauerwein W., Hoffken K., Seeber S. Prognosis and treatment of disseminated uveal melanoma. *Cancer.* 1993;72(7):2219–2223. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931001)72:7<2219::aid-cncr2820720725>3.0.co;2-j.
9. Rajpal S., Moore R., Karakousis C.P. Survival in metastatic ocular melanoma. *Cancer.* 1983;52(2):334–336. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830715)52:2<334::aid-cncr2820520225>3.0.co;2-e.
10. Eskelin S., Pyrhonen S., Hahka-Kemppinen M., Tuomaala S., Kivela T. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma. *Cancer.* 2003;97(2):465–475. https://doi.org/10.1002/cncr.11113.

11. Alexander H.R., Libutti S.K., Pingpank J.F., Steinberg S.M., Bartlett D.L., Helsabeck C., Beresneva T. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6343–6349. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14695133/.
12. Olofsson R., Ny L., Eilard M.S., Rizell M., Cahlin C., Stierner U. et al. Isolated hepatic perfusion as a treatment for uveal melanoma liver metastases (the SCANDIUM trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15:317. https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-317.
13. Alexander H.R., Libutti S.K., Bartlett D.L., Puhlmann M., Fraker D.L., Bachenheimer L.C. A phase I–II study of isolated hepatic perfusion using melphalan with or without tumor necrosis factor for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res*. 2000;6(8):3062–3070. Available at: https://clincancerres.aacrjournals.org/content/6/8/3062.long.
14. Alexander H.R., Bartlett D.L., Libutti S.K., Fraker D.L., Moser T., Rosenberg S.A. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1479–1489. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1479.
15. Bates D.A., Mackillop W.J. The effect of hyperthermia in combination with melphalan on drug-sensitive and drug-resistant CHO cells in vitro. *Br J Cancer*. 1990;62(2):183–188. https://doi.org/10.1038/bjc.1990.257.
16. van der Zee J., Kroon B.B., Nieweg O.E., van de Merwe S.A., Kampinga H.H. Rationale for different approaches to combined melphalan and hyperthermia in regional isolated perfusion. *Eur J Cancer*. 1997;33(10):1546–1550. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(97)00116-0.
17. Hafstrom L.R., Holmberg S.B., Naredi P.L., Lindner P.G., Bengtsson A., Tidebrant G., Schersten T.S. Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy. *Surg Oncol*. 1994;3(2):103–108. https://doi.org/10.1016/0960-7404(94)90005-1.
18. Rothbarth J., Pijl M.E.J., Vahrmeijer A.L., Hartgrink H.H., Tijl F.G.J, Kuppen P.J.K. et al. Isolated hepatic perfusion with high dose melphalan for the treatment of metastatic colorectal cancer confined to the liver. *Br J Surg*. 2003;90(11):1391–1397. https://doi.org/10.1002/bjs.4308.
19. Vahrmeijer A.L., van Dierendonck J.H., Keizer H.J., Beijnen J.H., Tollenaar R.A., Pijl M.E. et al. Increased local cytostatic drug exposure by isolated hepatic perfusion: a phase I clinical and pharmacologic evaluation of treatment with high dose melphalan in patients with colorectal cancer confined to the liver. *Br J Cancer*. 2000;82(9):1539–1546. https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1175.
20. Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47(1):207–214. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cncr2820470134>3.0.co;2-6.
21. Aoyama T., Mastrangelo M.J., Berd D., Nathan F.E., Shields C.L., Shields J.A. et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2000;89(7):1561–1568. https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1561::aid-cncr21>3.0.co;2-r.
22. Bedikian A.Y., Legha S.S., Mavligit G., Carrasco C.H., Khorana S., Plager C. et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M.D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer*. 1995;76(9):1665–1670. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1665::aid-cncr2820760925>3.0.co;2-j.
23. Becker J.C., Terheyden P., Kampgen E., Wagner S., Neumann C., Schadendorf D. et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. *Br J Cancer*. 2002;87(8):840–845. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600521.
24. Kivela T., Suciu S., Hansson J., Kruit W.H., Vuoristo M.S., Kloke O. et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma. *Eur J Cancer*. 2003;39(8):1115–1120. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00132-1.
25. Nathan F.E., Berd D., Sato T., Shield J.A., Shields C.L., De Potter P. et al. BOLD + interferon in the treatment of metastatic uveal melanoma: first report of active systemic therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 1997;16(2):201–208. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9261748/.
26. Pyrhonen S., Hahka-Kemppinen M., Muhonen T., Nikkanen V., Eskelin S., Summanen P. et al. Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte interferon for metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2002;95(11):2366–2372. https://doi.org/10.1002/cncr.10996.
27. Egerer G., Lehnert T., Max R., Naeher H., Keilholz U., Ho A.D. Pilot study of hepatic intraarterial fotemustine chemotherapy for liver metastases from uveal melanoma: a single-center experience with seven patients. *Int J Clin Oncol*. 2001;6(1):25–28. https://doi.org/10.1007/pl00012075.
28. Leyvraz S., Spataro V., Bauer J., Pampallona S., Salmon R., Dorval T. et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2589–2595. https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.7.2589.
29. Mavligit G.M., Charnsangavej C., Carrasco C.H., Patt Y.Z., Benjamin R.S., Wallace S. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *J Am Med Assoc*. 1988;260(7):974–976. https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410070102037.
30. Richardson P.G., Murakami C., Jin Z., Warren D., Momtaz P., Hoppensteadt D. et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. *Blood*. 2002;100(13):4337–4343. https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1216.
31. Ben-Shabat I., Belgrano V., Ny L., Nilsson J., Lindner P., Olofsson Bagge R. Long-Term Follow-Up Evaluation of 68 Patients with Uveal Melanoma Liver Metastases Treated with Isolated Hepatic Perfusion. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1327–1234. https://doi.org/10.1245/s10434-015-4982-5.
32. Eggermont A.M., van Ijken M.G., van Etten B., van der Sijp J.R., ten Hagen T.L., Wiggers T., et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion (IHHP) using balloon catheter techniques: from laboratory to the clinic towards a percutaneous procedure. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(33):776–781. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10919031/.
33. van Ijken M.G., de Bruijn E.A., de Boeck G., ten Hagen T.L., van der Sijp J.R., Eggermont A.M. Isolated hypoxic hepatic perfusion with tumor necrosis factor-alpha, melphalan, and mitomycin C using balloonatheter techniques: a pharmacokinetic study in pigs. *Ann Surg*. 1998;228(6):763–770. https://doi.org/10.1097/00000658-199812000-00007.
34. Rothbarth J., Pijl M.E.J., Tollenaar R.A.E.M., Tijl F., Ivancev G., Mulder G.J. et al. An experimental minimally invasive perfusion technique for the treatment of liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(9):757–763. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2003.08.004.
35. Vogl T.J., Koch S.A., Lotz G., Gebauer B., Willinek W., Engelke C. et al. Percutaneous Isolated Hepatic Perfusion as a Treatment for Isolated Hepatic Metastases of Uveal Melanoma: Patient Outcome and Safety in a Multi-centre Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(6):864–872. https://doi.org/10.1007/s00270-017-1588-2.
36. Carr M.J., Sun J., Cohen J.B., Liu J., Serdiuk A.A., Stewart S.R. et al. Over 12 Years Single Institutional Experience Performing Percutaneous Hepatic Perfusion for Unresectable Liver Metastases. *Cancer Control*. 2020;27(1):1073274820983019. https://doi.org/10.1177/1073274820983019.

Информация об авторах:

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; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; главный внештатный онколог Министерства здравоохранения РФ; 107045, Россия, Москва, Колокольников пер., д. 21; https://orcid.org/0000-0001-8784-8415; Scopus Author ID: 6602709853; Author ID: 96775; Researcher ID: K-1445-2014; SPIN-code: 1759-8101; kaprin@mail.ru

Унгурян Владимир Михайлович, к.м.н., главный врач, Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19; https://orcid.org/0000-0003-2094-0596; SPIN-code: 7319-5814; unguryanvm@gmail.com

Петров Леонид Олегович, к.м.н., доцент, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба (филиал) – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; https://orcid.org/0000-0001-6272-9647; Author ID: 665865; SPIN-code: 4559-3613; leonid_petrov@mail.ru

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, директор, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба (филиал) – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; https://orcid.org/0000-0001-7689-6032; Scopus Author ID: 16070399200; Author ID: 710405; Researcher ID: N-8221-2017; SPIN-code: 4264-5167; oncourolog@gmail.com

Побединцева Юлия Анатольевна, заместитель главного врача по анестезиологии и реанимации, Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19; https://orcid.org/0000-0003-1517-6829; y.pobedinceva@mail.ru
Филимонов Евгений Валентинович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19; https://orcid.org/0000-0001-6125-8062; filimonovmd@mail.ru
Круглов Егор Александрович, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №1, Костромской онкологический диспансер; 156005, Россия, Кострома, ул. Нижняя Дебря, д. 19; https://orcid.org/0000-0002-6709-1395; SPIN: 1357-3009; seakruglov@gmail.com
Фалалеева Наталья Александровна, д.м.н., заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба (филиал) – Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 249036, Россия, Обнинск, ул. Королева, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-0023-4216; falaleeva-n@mail.ru
Назарова Валерия Витальевна, к.м.н., врач-онколог отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии, Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; https://orcid.org/0000-0003-0532-6061; jezerovel@gmail.com
Орлова Кристина Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-0442-5917; krisman03@gmail.com
Утяшев Игорь Аглямович, к.м.н., директор отдела клинических исследований, филиал компании «Хадасса Медикал ЛТД»; 121205, Россия, Москва, Инновационный центр Сколково, Большой бульвар, д. 46, стр. 1; https://orcid.org/0000-0003-0002-4814; dr.utyashev@gmail.com

Information about the authors:

Andrei D. Kaprin, 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; General Directo, National Medical Radiology Research Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Chief Oncologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; 21, Kolokolnikov Lane, Moscow, 107045, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8784-8415; Scopus Author ID: 6602709853; Author ID: 96775; Researcher ID: K-1445-2014; kaprin@mail.ru
Vladimir M. Unguryan, Cand. Sci. (Med.), Director and Chief Medical Officer, Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnyaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia; https://orcid.org/0000-0003-2094-0596; unguryanvm@gmail.com
Leonid O. Petrov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6272-9647; Author ID: 665865; leonid_petrov@mail.ru
Sergei A. Ivanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba (branch) – National Medical Research Center for Radiology; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7689-6032; Scopus Author ID: 16070399200; Author ID: 710405; Researcher ID: N-8221-2017; oncourolog@gmail.com
Yulia A. Pobedintseva, Deputy Chief Medical Officer, Chief of Anesthesiology and Intensive Care Department, Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnyaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1517-6829; y.pobedinceva@mail.ru
Evgeniy V. Filimonov, Chief of Anesthesiology and Intensive Care Department, Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnyaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6125-8062; filimonovmd@mail.ru
Egor A. Kruglov, Head of Thoracoabdominal Department, Kostroma Oncological Dispensary; 19, Nizhnyaya Debrya St., Kostroma, 156005, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6709-1395; seakruglov@gmail.com
Natalia A. Falaleeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment of Malignant Neoplasms, Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyba (branch) – National Medical Research Center for Radiology; 4, Korolev St., Obninsk, 249036, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0023-4216; falaleeva-n@mail.ru
Valeria V. Nazarova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Oncodermatology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0532-6061; jezerovel@gmail.com
Kristina V. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Pncodermatology Department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0442-5917; krisman03@gmail.com
Igor A. Utyashev, Cand. Sci. (Med.), Clinical Research Director of the Branch Office of "Hadassah Medical LTD"; 46, Bldg. 1, Bolshoy Boulevard, Moscow, Skolkovo Innovation Center, 121205, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0002-4814; dr.utyashev@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-124-128

Клинический случай / Clinical case

Ленватиниб и пембролизумаб в лечении метастатического рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай

А.А. Румянцев, https://orcid.org/0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com

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

Резюме

В 2019 г. в России рак эндометрия был диагностирован у 27 151 пациентки, 6820 женщин умерли от этого заболевания. Показатели заболеваемости и смертности от рака эндометрия в России в течение последних 10 лет остаются на стабильно высоком уровне. Стандарт 1-й линии противоопухолевой терапии для пациенток с поздними стадиями этого заболевания – проведение противоопухолевой химиотерапии комбинацией паклитаксела и карбоплатина, обладающей приемлемой эффективностью: медиана выживаемости без прогрессирования составляет около 13 мес., объективный ответ на терапию регистрируется у 50% пациенток. При рецидивирующем раке эндометрия в течение длительного времени единственной доступной опцией лекарственного лечения была химиотерапия, однако результаты ее применения оставались в целом неудовлетворительными: частота объективного ответа не превышала 10–15%. Последние несколько лет ознаменовались значительными позитивными изменениями в лечении рецидивов рака эндометрия. Исследования в области иммунотерапии опухолей позволили выявить подгруппу пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-high), высокочувствительных к проведению терапии пембролизумабом. В этой категории больных, на долю которых приходится до 25% пациенток с метастатическим раком эндометрия, частота объективного ответа на монотерапию пембролизумабом достигает 57%. Дальнейшие исследования показали, что добавление ленватиниба к терапии пембролизумабом может быть высокоэффективной терапевтической опцией для пациенток без MSI-high. Данная статья посвящена описанию клинического случая успешного применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба в лечении пациентки с ранним прогрессированием рака эндометрия после платиносодержащей химиотерапии.

Ключевые слова: рак тела матки, рак эндометрия, пембролизумаб, ленватиниб, таргетная терапия, иммунотерапия, микросателлитная нестабильность, MSI

Для цитирования: Румянцев А.А. Ленватиниб и пембролизумаб в лечении метастатического рака эндометрия: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет*. 2021;(20):124–128. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-124-128.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of metastatic endometrial cancer: literature review and case report

Alexey A. Rumyantsev, https://orcid.org/0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com

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

Abstract

In 2019 in Russia endometrial carcinoma was diagnosed in 27151 patients, 6820 women died from the disease. The standard of frontline therapy for patients with advanced endometrial carcinoma is platinum and taxane-based chemotherapy with satisfactory efficacy – the median progression-free survival is about 13 months, and up to 50% of patients achieve objective response to therapy. On the other hand, for patients with recurrent endometrial cancer after frontline chemotherapy the results of chemotherapy remained generally unsatisfactory, the objective response rate to standard treatment was about 10 to 15%. During the last few years there significant progress has been made in this area – studies identified a subgroup of patients with a high level of microsatellite instability (MSI-high) highly sensitive to pembrolizumab therapy. In this subset of patients, who account for up to 25% of patients with metastatic endometrial cancer, the objective response rate to pembrolizumab monotherapy is up to 57%. Further studies have shown that the addition of lenvatinib to pembrolizumab therapy may be a highly effective therapeutic option for patients without MSI-high. This article describes a clinical case of the successful therapy of a patient with platinum-resistant endometrial carcinoma with a combination of pembrolizumab and lenvatinib.

Keywords: uterine carcinoma, endometrial cancer, pembrolizumab, lenvatinib, targeted therapy, immunotherapy, microsatellite instability, MSI

© Румянцев А.А., 2021

For citation: Rumyantsev A.A. Lenvatinib and pembrolizumab in the treatment of metastatic endometrial cancer: literature review and case report. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):124–128. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-124-128.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. в России рак эндометрия был диагностирован у 27 151 пациентки, 6820 женщин умерли от этого заболевания. Показатели заболеваемости и смертности от рака эндометрия за последние 10 лет находятся на стабильно высоком уровне [1]. В 14,4% случаев рак эндометрия был диагностирован на III–IV стадиях опухолевого процесса [2]. Стандарт 1-й линии противоопухолевой терапии для пациенток с поздними стадиями этого заболевания – проведение противоопухолевой химиотерапии комбинацией паклитаксела и карбоплатина, обладающей приемлемой эффективностью: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет около 13 мес., объективный ответ на терапию регистрируется у 50% пациенток [3]. При рецидивирующем раке эндометрия в течение длительного времени единственной доступной опцией лекарственного лечения была химиотерапия, однако результаты ее применения оставались в целом неудовлетворительными (*табл.*) [4–14]. Последние несколько лет ознаменовались значительными позитивными изменениями в этой сфере. Исследования в области иммунотерапии опухолей позволили выявить подгруппу пациенток с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-high), высокочувствительных к проведению терапии пембролизумабом [15], а также некоторыми другими антагонистами PD-L1/PD-1 [16, 17]. Наличие MSI-high отмечается приблизительно у 25% пациенток [18].

Таблица. Эффективность двух и более линий химиотерапии при лечении пациенток с рецидивами рака эндометрия
Table. Efficacy of two or more lines of chemotherapy in treating patients with recurrent endometrial cancer

Исследование	N	Препарат	Частота ответа (%)
S. Lincoln et al. [5]	44	Паклитаксел	27,3
A.A. Garcia et al. [6]	27	Доцетаксел	7,7
F.M. Muggia et al. [7]	42	ПЛД	9,5
D.S. Miller et al. [8]	22	Топотекан	9
P.M. Fracasso et al. [9]	52	Оксалиплатин	13,5
D.L. Tait et al. [10]	23	Гемцитабин	4
C. Aghajanian et al. [11]	56	Бевацизумаб	13,5
A.M. Oza et al., [12]	33	Темсиролимус	14
V. Makker et al. [13]	17	Доксорубицин	0
I. Vergote et al. [14]	133	Ленватиниб	14,3

Дальнейшие исследования показали, что добавление ленватиниба к терапии пембролизумабом может быть высокоэффективной терапевтической опцией для пациенток без MSI-high. Данная статья посвящена описанию клинического случая успешного применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба в лечении пациентки с ранним прогрессированием рака эндометрия после платиносодержащей химиотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 1960 года рождения, анамнез отягощен сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией. В декабре 2019 г. прошла обследование в связи с рецидивирующими постменопаузальными кровянистыми выделениями, впервые возникшими в мае 2019 г. 15 января 2020 г. выполнено раздельное диагностическое выскабливание, гистологически: эндометриоидная аденокарцинома высокой степени злокачественности (high-grade). При проведении генетического исследования микросателлитной нестабильности (MSS) не выявлено. При обследовании данных о наличии отдаленных метастазов не получено. Пациентка обратилась в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина для продолжения лечения. 12 марта 2020 г. было проведено хирургическое лечение в объеме лапаротомии, экстирпации матки с придатками, оментэктомии, при этом интраоперационно выявлена диссеминация опухолевого процесса по брюшине. По результатам планового гистологического исследования: низкодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома тела матки, прорастание более половины толщины миометрия, метастазы в большом сальнике. С апреля по октябрь 2020 г. пациентке была проведена 1-я линия химиотерапии по схеме «паклитаксел 175 мг/м^2 день 1 + карбоплатин AUC6 день 1», которую перенесла без особенностей.

Через 1 мес. после завершения химиотерапии пациентка обратила внимание на появления кровянистых выделений из половых путей, при обследовании выявлен рецидив в культе влагалища. По данным компьютерной томографии (КТ) от декабря 2020 г.: множественные метастазы в легких, метастазы в печени (наибольшие: S7 – до 30 мм, S6 – 28 мм). Констатировано прогрессирование заболевания, бесплатиновый интервал на момент его выявления составил 2 мес. Тактика лечения пациентки была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. В связи с наличием симптомной кровоточащей опухоли были рекомендованы проведение паллиативной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), начало 2-й линии системной терапии по схеме «ленватиниб 20 мг 1 раз в сутки ежедневно в сочетании с пембролизумабом

200 мг внутривенно (в/в) капельно каждый 21 день». С 14 января по 18 февраля 2021 г. проведена паллиативная ДЛТ (суммарная очаговая доза – 50 Гр, разовая очаговая доза – 2 Гр).

После завершения лучевой терапии с 5 марта 2021 г. начата 2-я линия системной терапии по указанной ранее схеме. Через 4 нед. от начала лечения отмечены усугубление артериальной гипертензии (максимальное повышение артериального давления до 170/110 мм рт. ст.), появление астении 2-й степени, тошнота 1-й степени. Терапия ленватинибом не прерывалась, произведена коррекция гипотензивной терапии с хорошим клиническим эффектом. Выраженность явлений негематологической токсичности самостоятельно снизилась до 1-й степени в течение 2 мес. терапии, несмотря на продолжение приема препарата, однако с июля 2021 г. отмечено появление диареи с постепенным нарастанием ее выраженности до 2-й тепени, что потребовало редукции дозы ленватиниба до 14 мг в сутки. По данным контрольного обследования от сентября 2021 г. отмечены положительная динамика опухолевого процесса, частичная регрессия в соответствии с критериями RECIST 1.1 [19]. По состоянию на октябрь 2021 г. продолжает терапию по прежней схеме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые эффективность применения комбинации пембролизумаба и ленватиниба была продемонстрирована в одногрупповом исследовании KEYNOTE-146 / Study 111, в которое включались пациентки с прогрессированием рака эндометрия после предшествующей системной противоопухолевой терапии (n = 108). Около половины пациенток до включения в исследование получили ⩾ 2 линии противоопухолевой терапии, у 11 (10,1%) был выявлен высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-high). По результатам исследования показатель частоты объективного ответа в общей популяции составил 38,0% (95% доверительный интервал (ДИ) 28,8–47,8%), в подгруппе пациенток с MSI-high данный показатель был ожидаемо выше – 63,6% (95% ДИ 30,8–89,1%), а у пациенток с MSS – 36,2% (95% ДИ 26,5–46,7%). При этом медиана ВБП, медиана длительности ответа и медиана общей выживаемости (ОВ) составили 7,4, 21,2 и 16,7 мес. соответственно [20]. Учитывая вышеприведенные результаты применения стандартной химиотерапии 2-й линии при метастатическом раке эндометрия, результаты этого исследования стали регистрационными и послужили основанием для одобрения комбинации пембролизумаба и ленватиниба во многих странах мира, включая Россию [21].

Эффективность комбинации была подтверждена в исследовании III фазы Study 309 / KEYNOTE-775 (n = 827; 16% – MSI-high), в которое включались пациентки с метастатическим раком эндометрия, ранее получившие ⩾ 1 линию системной платиносодержащей терапии. Пациентки рандомизировались в группу пембролизумаба 200 мг каждые 3 нед. в сочетании с ленватинибом 20 мг 1 раз в день ежедневно или в группу химиотерапии по выбору лечащего врача (доксорубицин 60 мг/м^2 каждый 21 день или паклитаксел 80 мг/м^2 еженедельно) [22]. Первичными конечными точками исследования были ВБП и ОВ пациенток. Медиана ВБП составила 7,2 мес. в группе пембролизумаба/ленватиниба по сравнению с 3,8 мес. в группе стандартной химиотерапии (относительный риск (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). В подгруппе пациенток без MSI 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).

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 соответственно терапия была досрочно прервана вследствие непереносимой токсичности. Среди НЯ 3–4-й степени наиболее часто отмечалось развитие артериальной гипертензии (38% по сравнению с 2% в контрольной группе), снижения массы тела (10 и 0%) и диареи (8 и 2%).

На ESMO 2021 были представлены обновленные результаты исследования Study 309. Авторами работы были проанализированы отдаленные результаты лечения пациенток в зависимости от гистотипа опухоли, в т. ч. был проведен анализ эффективности терапии в подгруппах пациенток с отсутствием микросателлитной нестабильности в опухолевых клетках и редкими гистотипами заболевания – серозной (n = 211) и светлоклеточной (n = 46) аденокарциномами эндометрия. По результатам исследования было выявлено, что применение комбинации пембролизумаба и ленватиниба позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения во всех подгруппах пациенток. У пациенток с MSS данные показатели составили [23]:

- **светлоклеточный рак:** медиана ВБП в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба составила 3,9 мес. по сравнению с 2,0 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,49; 95% ДИ 0,25–0,97), а медиана ОВ – 19,9 и 8,7 мес. соответственно (ОР 0,34; 95% ДИ 0,15–0,78);
- **серозный рак:** медиана ВБП в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба составила 5,7 мес. по сравнению с 3,6 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,54; 95% ДИ 0,39–0,75), а медиана ОВ – 12,0 и 10,0 мес. соответственно (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,96);
- **эндометриоидный рак:** медиана ВБП в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба составила 7,6 мес. по сравнению с 5,0 мес. в группе стандартной химиотерапии (ОР 0,59; 95% ДИ 0,46–0,76), а медиана ОВ – 20,0 и 15,2 мес. соответственно (ОР 0,78; 95% ДИ 0,57–1,05).

Дополнительно было выявлено, что наибольшая эффективность комбинации ленватиниба и пембролизумаба отмечалась у пациенток, которые до включения в исследование получили только одну линию платиносодержащей химиотерапии (ОР 0,54; 95% ДИ 0,44–0,67), по сравнению с пациентками, получившими большее количество линий (ОР 0,75; 95% ДИ 0,52–1,09). Таким

образом, обновленные результаты исследования Study 309 продемонстрировали высокую эффективность терапии пемролизумабом и ленватинибом при MSS раке эндометрия, особенно в категории пациенток с трудно поддающимися лечению гистотипами опухоли – светлоклеточной и серозной аденокарциномами [24, 25]. Раннее начало терапии комбинацией позволяет рассчитывать на ее наибольшую эффективность.

Учитывая результаты упомянутых исследований, FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) одобрило применение комбинации ленватиниба и пембролизумаба для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия (в случае отсутствия высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H) или нарушений системы репарации ДНК (dMMR)) с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показаны хирургическое лечение или лучевая терапия. Отметим, что в соответствии с одобренным показанием пациентки, получившие адъювантную химиотерапию, могут быть кандидатами для назначения комбинации в качестве первоначального лечения по поводу распространенного опухолевого процесса[1]. При этом комбинация не одобрена для пациенток с опухолями MSI-high. В данной категории пациенток высокую эффективность продемонстрировало применение иммунотерапии пембролизумабом в качестве самостоятельного варианта терапии (частота объективного ответа – 57,1%, медиана ВБП – 25,7 мес.) [15]. В этом контексте неясно, может ли комбинация ленватиниба и пембролизумаба обеспечить бóльшую эффективность терапии для MSI-high рака эндометрия, а сравнение комбинации с химиотерапией, выбранной в качестве контрольной группы, представляется некорректным. При этом на долю MSI-high рака эндометрия приходится до 25% случаев данного заболевания, в то время как применение комбинации дает шансы на эффективную терапию остальным 75% пациенток.

Добавление ленватиниба к иммунотерапии пембролизумабом с целью повышения противоопухолевой активности может быть перспективной стратегией терапии и при других солидных опухолях. В одногрупповом мультикогортном исследовании II фазы LEAP-005 было продемонстрировано, что на фоне применения данной комбинации можно добиться хороших результатов лечения у тяжело предлеченных пациентов с новообразованиями, малочувствительными к проведению иммунотерапии [26–29]:

- рак яичников (n = 31): включались пациентки, получившие 2–4 линии предшествующей терапии. Частота объективного ответа составила 32,3%, медиана длительности ответа достигнута не была, медиана ВБП составила 4,4 мес.;
- тройной негативный рак молочной железы (n = 31): включались пациентки, получившие 2–4 линии предшествующей терапии. Частота объективного ответа составила 29,0%, медиана длительности ответа достигнута не была, медиана ВБП составила 4,2 мес.;
- колоректальный рак (n = 31): включались пациентки, получившие до 3 линий предшествующей терапии. Частота объективного ответа составила 21,9%, медиана длительности ответа достигнута не была, медиана ВБП составила 2,3 мес.

В представленном клиническом случае пациентка получает терапию комбинацией пембролизумаба и ленватиниба по поводу прогрессирования рака эндометрия через 3 мес. после завершения платиносодержащей химиотерапии, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Еще 1–2 года назад она была бы кандидатом для проведения стандартной монохимиотерапии доксорубицином с низкой вероятностью достижения долговременного контроля опухолевого процесса. Применение современных методов лечения позволило достичь цели: вот уже более 10 мес. сохраняется контроль проявлений болезни при удовлетворительном качестве жизни пациентки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует пример долговременного контроля диссеминированного рака эндометрия с быстрым прогрессированием заболевания после платиносодержащей химиотерапии из реальной клинической практики. Комбинацию ленватиниба и пембролизумаба следует рассматривать как наиболее эффективную терапевтическую опцию для данной категории пациенток.

Поступила / Received 26.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021
Принята в печать / Accepted 22.10.2021

[1] U.S. Food and Drug Administration. *FDA grants regular approval to pembrolizumab and lenvatinib for advanced endometrial carcinoma.* 2021. Available at: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-pembrolizumab-and-lenvatinib-advanced-endometrial-carcinoma.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2020. 252 с. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality).* Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2020. 252 p. (In Russ.).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019.* Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 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. Miller D.S., Filiaci V.L., Mannel R.S., Cohn D.E., Matsumoto T., Tewari K.S. et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3841–3850. https://doi.org/10.1200/jco.20.01076.
4. Fleming G.F. Second-Line Therapy for Endometrial Cancer: The Need for Better Options. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3535–3540. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.7225.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S., Moore K.N., Spirtos 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.
11. 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.
12. Oza A.M., Elit L., Tsao M.S., Kamel-Reid S., Biagi J., Provencher D.M. et al. Phase II Study of Temsirolimus in Women With Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer: A Trial of the NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(24):3278–3285. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1578.
13. Makker V., Hensley M.L., Zhou Q., Iasonos A., Aghajanian C.A. Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma with Doxorubicin in Patients Progressing After Paclitaxel/Carboplatin: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience From 1995 to 2009. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(5):929–934. https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182915c20.
14. Vergote I., Powell M.A., Teneriello M.G., Miller D.S., Garcia A.A., Mikheeva O.N. et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2020;156(3):575–582. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.039.
15. 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.
16. Oaknin A., Tinker A.V., Gilbert L., Samouëlian V., Mathews C., Brown J. et al. Clinical activity and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced dMMR endometrial cancer. *Future Oncol.* 2021;17(29):3781–3785. https://doi.org/10.2217/fon-2021-0598.
17. Antill Y., Kok P.S., Stockler M.R., Robledo K., Yip S., Parry M. et al. Updated results of activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: The phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601). *Ann Oncol.* 2019;30:ix192. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz446.011.
18. 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;1–17. https://doi.org/10.1155/2020/1807929.
19. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228–247. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026.
20. 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.
21. Arora S., Balasubramaniam S., Zhang W., Zhang L., Sridhara R., Spillman D. et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endometrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(19):5062–5067. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3979.
22. Makker V., Colombo N., Herraez 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. *Gynecol Oncol.* 2021;162(1 Suppl.):S4. https://doi.org/10.1016/S0090-8258(21)00657-0.
23. Colombo N., Lorusso D., Herráez A.C., Santin A.D., Colomba E., Miller D.S. et al. Outcomes by Histology and Prior Therapy with Lenvatinib Plus Pembrolizumab vs Treatment of Physician's Choice in Patients with Advanced Endometrial Cancer (Study 309/KEYNOTE-775). *Ann Oncol.* 2021;32(5 Suppl.):S729–S730. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1169.
24. Hasegawa K., Nagao S., Yasuda M., Millan D., Viswanathan A.N., Glasspool R.M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(3 Suppl.):S90–S95. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000297.
25. Sagae S., Susumu N., Viswanathan A.N., Aoki D., Backes F.J., Provencher D.M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Uterine Serous Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(3 Suppl.):S83–S89. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000264.
26. Lwin Z., Gomez-Roca C., Saada-Bouzid E., Yanez E., Muñoz F.L., Im S.A. et al. LEAP-005: Phase 2 Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Advanced Solid Tumors. *Ann Oncol.* 2020;31(4 Suppl.):S1170. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2271.
27. Wookey V., Grothey A. Update on the role of pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:175628482110244. https://doi.org/10.1177/17562848211024460.
28. Hamanishi J., Takeshima N., Katsumata N., Ushijima K., Kimura T., Takeuchi S. et al. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol.* 2021:JCO.21.00334. https://doi.org/10.1200/JCO.21.00334.
29. Adams S., Schmid P., Rugo H.S., Winer E.P., Loirat D., Awada A. et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019;30(3):397–404. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 4, Department of Drug Treatment, Scientific Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-130-136

Клиническое наблюдение / Clinical observation

Эффективность препарата энзалутамид у пациентов с метастатическим гормоночувствительным и кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: собственный опыт

Т.В. Устинова✉, t.v.rafeyenko@gmail.com, **Л.В. Болотина, А.А. Пайчадзе, А.А. Качмазов, А.А. Феденко, А.Д. Каприн**

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России среди мужского населения РПЖ занимает 2-е место после рака легкого и 3-е место в структуре смертности. РПЖ у лиц моложе 40 лет отмечается редко, в среднем возраст заболевших составляет 50–70 лет. В течение последнего десятилетия опции лекарственного лечения пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ) значительно расширились. Несмотря на то что андроген-депривационная терапия (АДТ) по-прежнему остается основным вариантом лечения, добавление цитотоксических и гормональных препаратов нового поколения улучшает онкологические результаты лечения пациентов с метастатическим гормоночувствительным (мГЧРПЖ) и кастрационно-рефрактерным РПЖ (КРРПЖ). Согласно результатам двух крупных рандомизированных исследований ARCHES и ENZAMET, на сегодняшний день препарат энзалутамид является стандартом лекарственной терапии не только при метастатическом и неметастатическом КРРПЖ, но и при мГЧРПЖ. В данной статье приведены клинические наблюдения, демонстрирующие высокую эффективность энзалутамида при различных формах РПЖ. В первом клиническом случае энзалутамид применялся при лечении метастатического гормоночувствительного РПЖ. На фоне данной терапии пациент без признаков прогрессирования заболевания находится 11 мес. Во втором клиническом случае энзалутамид применялся при лечении КРРПЖ, где также показал свою эффективность. На фоне данного варианта лечения отмечены положительная динамика по уровню ПСА, стабилизация процесса по данным радиологического обследования. Хотелось бы отметить, что без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 9 мес. На сегодняшний день на фоне данного варианта лечения отмечен более длительный контроль над болезнью по сравнению с предыдущими опциями лекарственной терапии.

Ключевые слова: энзалутамид, эффективность, гормональная терапия, метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы, кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

Для цитирования: Устинова Т.В., Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Качмазов А.А., Феденко А.А., Каприн А.Д. Эффективность препарата энзалутамид у пациентов с метастатическим гормоночувствительным и кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы: собственный опыт. *Медицинский совет*. 2021;(20):130–136. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-130-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive and castration-refractory prostate cancer: authors' experience

Tatyana V. Ustinova✉, t.v.rafeyenko@gmail.com, **Larisa V. Bolotina, Anna A. Paichadze, Andrei A. Kachmazov, Alexander A. Fedenko, Andrei D. Kaprin**

Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

Abstract

Prostate cancer is one of the most common neoplasms in men. It currently ranks second in Russian Federation amongst male population in overall number of cases after only lung cancer and third in cancer mortality. Prostate cancer is rarely diagnosed in patients younger than 40 years old, with overage age of diagnosis being between 50 and 70 years. A lot of different new treatment options were developed in the last decade for patients with metastatic prostate cancer (mPC). Despite androgen-deprivation remaining the standard of therapy, it has been proven that the addition of cytotoxic and hormonal drugs of new generation improves overall survival of patients with castration-sensitive and castration-resistant metastatic disease. Recently, enzalutamide became the new standard of care not only in castration-resistant mPC, but also in the setting of metastatic castration-sensitive prostate cancer, due to the data acquired in two large randomized trials ARCHES and ENZAMET. This article provides clinical examples demonstrating the effectiveness of enzalutamide in various forms of prostate cancer. In the first clinical case enzalu-

© Устинова Т.В., Болотина Л.В., Пайчадзе А.А., Качмазов А.А., Феденко А.А., Каприн А.Д., 2021

tamide was used in the treatment of castration-sensitive mPC. Currently, patient continues to receive this therapy with progression-free interval exceeding 11 months. In the second clinical case, enzalutamide has shown its efficacy in the setting of castration-resistant PC. Stable disease was achieved and as of right now patient has shown no signs of progression for 9 months, which is already a significantly better result in comparison with previous lines of treatment.

Keywords: enzalutamide, efficiacy, hormone therapy, metastatic castration-sensitive prostate cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer

For citation: Ustinova T.V., Bolotina L.V., Paichadze A.A., Kachmazov A.A., Fedenko A.A., Kaprin A.D. Efficacy of enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive and castration-refractory prostate cancer: authors' experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):130–136. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-130-136.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В структуре онкологической заболеваемости в России среди мужского населения РПЖ занимает 2-е место после рака легкого и 3-е место в структуре смертности. РПЖ у лиц моложе 40 лет отмечается редко, в среднем возраст заболевших составляет 50–70 лет. В 2019 г. в России было зарегистрировано 45 763 новых случая РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным раком составил 69,5 года (в 2009 г. данный показатель был несколько выше – 70 лет). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2019 г. на 100 тыс. мужского населения в России соответствовал 67,19. При среднегодовом темпе прироста 5,58% прирост заболеваемости РПЖ с 2009 по 2019 г. достиг 80,44% [1].

В течение последнего десятилетия опции лекарственного лечения пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ) значительно расширились, а отдаленные онкологические результаты лечения улучшились. В качестве химиотерапии были предложены различные схемы цитотоксических препаратов с включением митоксантрона, винорелбина, а также сочетанием цитостатиков [2–4]. Однако указанные схемы химиотерапии в лечении РПЖ не имели выраженного эффекта до момента публикации данных двух рандомизированных исследований с применением доцетаксела у больных кастрационно-рефрактерным (кастрационно-резистентным) метастатическим РПЖ (мКРРПЖ): TAX 327 – в монотерапии и SWOG 9916 – в комбинации с эстрамустином [5, 6]. В данных исследованиях продемонстрировано достоверное увеличение выживаемости на фоне применения доцетаксела по сравнению с химиотерапией митоксантроном. Объективный ответ на химиотерапию доцетакселом составил порядка 17%, снижение уровня ПСА более 50% наблюдалось почти у половины пациентов [5, 6].

Результаты последующих исследований демонстрируют высокую эффективность новых гормональных препаратов с антиандрогенным механизмом действия – энзалутамида и абиратерона как в 1-й линии терапии, так и после использования доцетаксела [7–10]. Достаточно длительный промежуток времени стандартом терапии больных с первично выявленным мРПЖ являлась только андроген-депривационная терапия (АДТ), но в проведенных исследованиях не было получено данных о достоверном увеличении общей выживаемости пациентов при проведении АДТ. За последние 10 лет терапия мГЧРПЖ претерпела существенные изменения. Первым вариантом комбинированного подхода к лечению больных мГЧРПЖ, который показал достоверное увеличение выживаемости, явилась комбинация химиотерапии доцетакселом в сочетании с АДТ. В клиническое исследование III фазы CHAARTED было включено 790 мужчин с мГЧРПЖ, которые были рандомизированы на две группы: получавшие АДТ в сочетании с доцетакселом или только АДТ [11]. Пациенты получали доцетаксел в стандартной дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 нед. в объеме 6 курсов. В исследовании был проведен анализ результатов общей выживаемости в зависимости от степени распространенности онкологического процесса. Было показано, что комбинированная терапия имела преимущество только у пациентов с большим объемом метастатического процесса, определяемого как наличие висцеральных метастазов и (или) как минимум 4 костных метастазов, при этом как минимум один очаг должен находиться за пределами позвоночного столба и таза (медиана общей выживаемости 51,2 мес. по сравнению с 34,4 мес. (относительный риск (ОР) 0,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,79), тогда как для пациентов с малым объемом метастатического процесса результаты терапии при применении только АДТ или АДТ в сочетании с доцетакселом были сопоставимыми. Как и в исследовании CHAARTED, в исследовании STAMPEDE было показано достоверное увеличение медианы общей выживаемости при применении АДТ в сочетании с доцетакселом по сравнению с только АДТ у пациентов с мГЧРПЖ группы высокого риска прогрессирования [12].

В клиническое исследование III фазы GETUG-AFU 15 было включено 385 мужчин с мГЧРПЖ, которые были рандомизированы в группы, получавшие только АДТ или АДТ в сочетании с доцетакселом [13]. По результатам данного исследования оказалось, что в группе пациентов, получавших комбинированный вариант лечения, не было отмечено достоверного увеличения медианы общей выживаемости по сравнению с группой пациентов, получавших только АДТ (58,9 мес. по сравнению с 54,2 мес.; ОР 1,01; 95% ДИ 0,75–1,36). После публикации результатов CHAARTED в исследовании GETUG-AFU 15 был проведен анализ ретроспективно собранных данных, касающихся связи общей выживаемости со степенью распро-

страненности онкологического процесса [14]. По результатам данного анализа доказано, что у пациентов с большим объемом опухолевого процесса отмечена тенденция к увеличению показателей общей выживаемости, не достигшей на сегодняшней день статистической значимости (39,8 мес. по сравнению с 35,1 мес.; ОР 0,78; 95% ДИ 0,56–1,09). При малом объеме поражения различий в отношении общей выживаемости выявлено не было.

В исследование LATITUDE было включено 1199 мужчин с мГЧРПЖ, которые были рандомизированы в группы, получавшие АДТ в сочетании с абиратероном в стандартной дозировке 1000 мг в сутки или только АДТ [15]. В данное исследование включали больных с наличием как минимум двух факторов неблагоприятного прогноза: наличие трех и более костных метастазов, сумма баллов по шкале Глисона ⩾ 8, наличие висцеральных метастазов. Применение АДТ в сочетании с абиратероном привело к достоверному увеличению медианы общей выживаемости (53,3 мес. в группе комбинированного лечения и 36,5 мес. в группе только АДТ; ОР 0,66; 95% ДИ 0,56–0,77; p < 0,0001). Хотелось бы отметить, что увеличение выживаемости при добавлении абиратерона к АДТ у больных мГЧРПЖ было также подтверждено в исследовании STAMPEDE [16]. Необходимо уточнить, что препарат абиратерон по данному показанию в РФ не зарегистрирован.

В исследование PREVAIL было включено 1717 пациентов с мКРРПЖ, которые были рандомизированы в группы, получавшие энзалутамид в сочетании с АДТ или только АДТ. В данном исследовании были достигнуты обе первичные конечные точки: общая и беспрогрессивная выживаемость. Выживаемость без радиологического прогрессирования через 12 мес. составила 65% среди пациентов, получавших энзалутамид, и 14% среди пациентов, получавших плацебо (снижение риска прогрессирования или смерти от РПЖ по сравнению с плацебо на 81%; ОР 0,19; 95% ДИ 0,15–0,23). При этом прием энзалутамида приводит к отсрочке химиотерапии на 17,2 мес. по сравнению с плацебо (ОР 0,35; 95% ДИ 0,3–0,4; p < 0,001) [17].

В клиническом исследовании III фазы AFFIRM исследовалась эффективность препарата энзалутамид во 2-й линии терапии мКРРПЖ после доцетаксела. В данное исследование было включено 1199 пациентов, рандомизированных в соотношении 2 : 1 в группы, получавшие энзалутамид в стандартной дозе 160 мг в день или плацебо. Результаты исследования AFFIRM показали преимущество энзалутамида по сравнению с плацебо в отношении общей и беспрогрессивной выживаемости [18].

В исследовании PROSPER доказано, что энзалутамид достоверно увеличил медиану времени до развития метастатического процесса у пациентов с мКРРПЖ: медиана выживаемости без метастазов составила 36,6 и 14,7 мес. соответственно – увеличение на 21,9 мес. (ОР 0,29; 95% ДИ 0,24–0,35; p < 0,001). Таким образом, энзалутамид достоверно снижает риск прогрессирования заболевания или смерти на 71% по сравнению с плацебо у пациентов с мКРРПЖ [19]. Кроме того, энзалутамид приводил к достоверному увеличению общей выживаемости у данной группы пациентов со снижением риска смерти на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,61–0,89).

Результаты клинических исследований демонстрируют нам, что энзалутамид является одним из препаратов выбора терапии мКРРПЖ в 1-й и 2-й линии лекарственного лечения, а также показывает свою эффективность в лечении пациентов с мКРРПЖ.

Учитывая результаты клинических исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и удовлетворительную переносимость энзалутамида в лечении пациентов с КРРПЖ, были предприняты попытки исследования данного препарата для лечения пациентов с мГЧРПЖ. В 2019 г. получены первые результаты двух крупных рандомизированных исследований III фазы, в которых изучались эффективность и переносимость комбинации энзалутамида и АДТ у больных мГЧРПЖ по сравнению с АДТ.

В исследование ARCHES было включено 1150 мужчин с мГЧРПЖ, которые были рандомизированы в соотношении 1 : 1 в две группы: получавших энзалутамид в стандартной дозе 160 мг в сутки в сочетании с АДТ и плацебо в сочетании с АДТ. Стратификация выполнялась по степени распространенности онкологического процесса (высокая и низкая) и предшествующей химиотерапии доцетакселом (терапия не проводилась, 1–5 или 6 курсов). Высокая распространенность онкологического процесса оценивалась по критериям CHAARTED: 4 и более костных метастаза, один из которых находится вне осевого скелета (позвоночник и кости таза) или наличие висцеральных метастазов. Среди пациентов, включенных в исследование, высокая распространенность метастатического процесса была отмечена у 61,7% в группе энзалутамида и у 64,8% в группе плацебо соответственно. Первичной конечной точкой в данном исследовании являлась выживаемость без прогрессирования по данным радиологического обследования. Основными вторичными конечными точками являлись: общая выживаемость, время до ПСА-прогрессирования (prostate-specific antigen – простат-специфический антиген), время до инициации новой противоопухолевой терапии, частота встречаемости не поддающегося обнаружению уровня ПСА, частота развития объективного ответа. При первичном анализе данных медиана времени наблюдения за пациентами составляла 14,4 мес. К этому моменту 377 (32,8%) пациентов досрочно прекратили лечение, из них 135 (23,5%) в группе энзалутамида и 242 (42,0%) в группе плацебо. Основной причиной досрочного прекращения лечения было прогрессирование заболевания у 65 (11,3%) пациентов в группе энзалутамида и 171 (29,7%) в группе плацебо. Прогрессирование заболевания, по данным инструментальных методов обследования, или смерть зарегистрированы у 91 (15,9%) пациента в группе энзалутамида и у 201 (34,9%) в группе плацебо. Таким образом, результаты данного исследования показали, что добавление энзалутамида к АДТ у больных мГЧРПЖ привело к достоверному снижению риска прогрессирования заболевания или смерти на 61% (ОР 0,39; 95% ДИ 0,30–0,50; p < 0,001) [20].

Первичные результаты исследования были опубликованы в 2019 г., но на тот момент не было достигнуто необходимое количество событий для оценки общей выживаемости. На конгрессе ESMO 2021 были представлены финальные результаты по оценке общей выживаемости и времени до последующей противоопухолевой терапии. В исследовании ARCHES исходные характеристики пациентов были сопоставимы между группами. Однако оказалось, что пациенты в группе плацебо, не имевшие прогрессирования заболевания во время первичного анализа данных, имели более благоприятные характеристики заболевания.

На момент наблюдения (май 2021 г.) 397 (34,5%) пациентов продолжали лечение, при этом медиана наблюдения составила 44,6 мес. Средняя продолжительность лечения составила 40,2 мес. для энзалутамида + АДТ, 13,8 мес. для плацебо + АДТ и 23,9 мес. для пациентов группы плацебо, перешедших на терапию энзалутамидом. Комбинация энзалутамида + АДТ достоверно увеличивала общую выживаемость больных мГЧРПЖ по сравнению с плацебо + АДТ со снижением риска смерти на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,81; p < 0,0001). Хотелось бы отметить, что увеличение выживаемости наблюдалось независимо от ранее проведенной терапии доцетакселом, хотя для пациентов, ранее получивших такое лечение, достоверность полученных данных не была достигнута. Кроме того, при назначении энзалутамида в сочетании с АДТ увеличивалось время до последующей противоопухолевой терапии по сравнению с плацебо + АДТ. При анализе этих данных надо принимать во внимание то, что с учетом кроссовера (n = 180) 42% пациентов, исходно получавших АДТ + плацебо, получили терапию энзалутамидом и 70% пациентов, исходно получавших АДТ + плацебо, получили в последующем терапию, приводящую к наилучшим отдаленным результатам лечения. Более зрелые результаты исследования ARCHES демонстрируют достоверное увеличение общей выживаемости с разницей в 4% через 2 года, 9% – через 3 года и 14% – через 4 года. Разница в общей выживаемости становится более значимой при длительном наблюдении. Таким образом, результаты исследования ARCHES показали, что энзалутамид в сочетании с АДТ на сегодняшний день является стандартом лечения большинства подгрупп пациентов с мГЧРПЖ [21].

В исследование ENZAMET было включено 1125 больных мГЧРПЖ, которые были рандомизированы в группы, получавшие АДТ + энзалутамид и АДТ + нестероидные антиандрогены 1-го поколения. В исследовании допускалось одновременное проведение химиотерапии доцетакселом и пациенты могли получить не более двух курсов доцетаксела до рандомизации в исследование (всего допускалось 6 курсов доцетаксела). Высокая степень распространенности онкологического процесса выявлена у 52% пациентов в двух группах. Весь запланированный объем химиотерапии препаратом доцетаксел получили 159 (65%) из 243 пациентов группы энзалутамида и 181 (76%) из 238 – в группе контроля. При медиане наблюдения 34 мес. в группе АДТ + энзалутамид зарегистрировано 102 случая смерти, в группе АДТ + нестероидные антиандрогены 1-го поколения – 143 (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52–0,86; p = 0,002). Трехлетняя общая выживаемость по методу Каплана – Майера составила 80% в группе энзалутамида и 72% в группе контроля. При проведении подгруппового анализа было выявлено, что у пациентов с высокой распространенностью онкологического процесса, получавших параллельно химиотерапию доцетакселом, влияние энзалутамида на увеличение общей выживаемости было менее значимым. Таким образом, комбинация энзалутамида с АДТ, по данным исследования ENZAMET, привела к достоверному увеличению общей выживаемости, выживаемости без клинического и биохимического прогрессирования по сравнению с группой контроля (комбинация АДТ с нестероидными антиандрогенами 1-го поколения).

В заключение хотелось бы сказать, что результаты двух рандомизированных исследований III фазы продемонстрировали высокую эффективность препарата энзалутамид при лечении мГЧРПЖ [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Б., 68 лет, обратился в 2020 г. в Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена) с жалобами на затрудненное мочеиспускание. Из анамнеза известно, что в октябре 2020 г. при обследовании по месту жительства отмечено повышение уровня ПСА до 164 нг/мл. В октябре выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем УЗИ. При гистологическом исследовании картина ацинарной аденокарциномы 8 (4 + 4) баллов по Глисону, занимающей до 70–90% площади биоптатов.

Для дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. В институте проведено комплексное обследование, направленное на стадирование опухолевого процесса, включающее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов малого таза и регионарных лимфатических узлов, остеосцинтиграфию (ОСГ). По данным инструментального обследования установлен диагноз «мГЧРПЖ IV стадии cT3bN1M1b (метастазы в лимфатических узлах, костях)».

По данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 2 ноября 2020 г. отмечено увеличение парааортальных лимфоузлов до 22 мм на уровне общей правой подвздошной артерии справа 18 × 24 мм. По данным МРТ органов малого таза от 3 ноября 2020 г. предстательная железа размером 4,9 × 3,8 × 4,2 см с неровными, недостаточно четкими, тяжистыми контурами гетерогенной структуры. Контуры железы достаточно четкие, тяжистые в верхнезадних (на уровне семенных пузырьков) и нижнезадних отделах. В верхнелевом отделе предста-

тельной железы выявляется участок неоднородного пониженного МР-сигнала размерами 2,9 × 1,8 см. Капсула тяжистая, на отдельных сканах недостаточно отчетливо дифференцируется, что не исключает ее вовлечение в процесс. В правой подвздошной области и забрюшинном пространстве преимущественно на уровне правой подвздошной артерии определяются многочисленные увеличенные лимфатические узлы максимальным размером 1,5 × 2,6 × 1,8 см. По данным ОСГ в режиме «все тело» определяется метастатический очаг в правой подвздошной кости, в левой седалищной кости, в IV грудном позвонке. По данным КТ органов грудной клетки от 2 ноября 2020 г. очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.

Учитывая незначительный объем поражения, отсутствие висцеральных метастазов и наличие трех очагов в костях скелета, а также отягощенную кардиальную патологию, пациенту рекомендована комбинированная терапия, основанная на АДТ в сочетании с антиандрогеном второго поколения (энзалутамидом).

С ноября 2020 г. по настоящее время пациент получает терапию энзалутамидом в сочетании с агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (аЛГРГ). На фоне данного лечения у больного отмечены частичный ответ по данным МРТ органов малого таза, стабилизация процесса по данным ОСГ, положительная динамика по уровню ПСА (0,16 нг/мл в сентябре 2021 г.), а также достигнут положительный клинический ответ в виде нормализации мочеиспускания. Без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 11 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основанием выбора терапевтического подхода в данном клиническом случае стали результаты многоцентровых исследований ENZAMET и ARCHES, показавшие эффективность комбинации энзалутамида совместно с АДТ у большинства подгрупп пациентов с мГЧРПЖ, включая пациентов с низкой распространенностью метастатического процесса. О преимуществах избранной тактики лечения свидетельствуют полученные результаты, демонстрирующие улучшение показателей общей выживаемости без клинического и биохимического прогрессирования по сравнению с группой контроля, а также достоверное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти. В приведенном клиническом случае у пациента с мГЧРПЖ IV стадии продемонстрирован длительный контроль над заболеванием, проявившийся в виде стабилизации процесса и частичного ответа согласно результатам инструментальных методов обследования (МРТ, ОСГ), положительной динамики лабораторных показателей (уровень ПСА), а также восстановления качества жизни путем нормализации мочеиспускания. На сегодняшний день, учитывая несколько возможных опций лекарственного лечения при мГЧРПЖ, нужно взвешенно и рационально подходить к выбору режима терапии. Необходимо оценить распространенность онкологического процесса, включающую поражение висцеральных органов и костей [23]. Данному пациенту, учитывая незначительный объем поражения, отсутствие висцеральных метастазов и наличие трех очагов в костях скелета, было рекомендовано назначение комбинированной терапии, основанной на АДТ в сочетании с энзалутамидом. Под нашим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 11 мес.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент Р., 1948 года рождения. Из анамнеза известно, что при обследовании по месту жительства в феврале 2019 г. отмечено повышение уровня ПСА до 367 нг/мл. В феврале выполнена трансректальная биопсия предстательной железы под контролем УЗИ. При гистологическом исследовании картина ацинарной аденокарциномы 10 (5 + 5) баллов по Глисону. По данным комплексного обследования, включившего КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, УЗИ органов малого таза и МРТ органов малого таза, у пациента выявлены множественные метастазы в костях. По данным инструментального обследования установлен клинический диагноз «РПЖ IV стадии cT3bN1M1b (метастазы в лимфатических узлах, костях)».

В марте 2019 г. больному назначены гормональная терапия в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ) и терапия остеомодифицирующими агентами. Уровень ПСА снизился с 367 до 38 нг/мл. С августа по сентябрь 2019 г. на фоне терапии МАБ отмечено биохимическое прогрессирование заболевания (рост уровня ПСА до 189 нг/мл). Установлен диагноз КРРПЖ (уровень тестостерона 22 нг/дл). В августе 2019 г. терапия антиандрогенами 1-го поколения отменена.

В сентябре 2019. по поводу КРРПЖ пациенту назначена химиотерапия препаратом доцетаксел в стандартной дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 нед. в комбинации с аЛГРГ. С сентября 2019 по февраль 2020 г. пациенту проведено 6 курсов химиотерапии. Лечение осложнилось явлениями гематологической токсичности (тромбоцитопения 3-й ст., фебрильная нейтропения). На фоне терапии уровень ПСА снизился с 189 до 16 нг/мл. По данным инструментальных методов обследования отмечена стабилизация опухолевого процесса. Далее пациент продолжил получать терапию аЛГРГ. С июля по август 2020 г. у пациента отмечен рост уровня ПСА в трех последовательных измерениях до 64 нг/мл. По данным ОСГ отмечено радиологическое прогрессирование заболевания в виде появления новых метастазов в костях.

С сентября по декабрь 2020 г. пациенту проведено 4 курса химиотерапии препаратом кабазитаксел в дозе 20 мг/м^2. Уровень ПСА снизился с 64 до 24 нг/мл. С ноября по декабрь 2020 г. у пациента отмечен рост уровня ПСА в трех последовательных измерениях до 68 нг/мл, а также появление выраженного болевого синдрома. Учитывая прогрессирование заболевания, терапия кабазитакселом прекращена. Несмотря на профилактическое назначение колониестимулирующих факторов, на фоне терапии у пациента отмечена клинически значимая гема-

тологическая токсичность (лейкопения 3-й ст., тромбоцитопения 3-й ст.). Пациент для дообследования и выработки дальнейшей тактики лечения самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена.

Учитывая объем проведенной ранее терапии, исчерпанность опций лекарственного лечения, пациенту рекомендована терапия препаратом энзалутамид. С января 2021 г. пациенту была начата терапия энзалутамидом в дозе 160 мг ежедневно. На фоне данного варианта лечения у пациента отмечены положительная динамика по уровню ПСА (с 89 до 12 нг/мл), снижение выраженности болевого синдрома, стабилизация процесса по данным радиологического обследования. Без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 9 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в ряде клинических исследований III фазы (PREVAIL, AFFIRM) энзалутамид показал свою эффективность и переносимость у больных КРРПЖ, о чем свидетельствуют показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [17, 18]. В исследовании AFFIRM на момент промежуточного анализа отмечено достоверное преимущество энзалутамида в виде снижения риска смерти на 37% по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,53–0,75; p < 0,001). Прием энзалутамида был ассоциирован с достоверным улучшением всех вторичных конечных точек по сравнению с плацебо, включая выживаемость без прогрессирования и частоту ответа со стороны ПСА [18]. Важный фактор, на который хотелось бы обратить внимание, – это качество жизни. В данном исследовании было показано, что те пациенты, которые получали препарат энзалутамид, имели лучшие показатели общесоматического статуса в виде снижения частоты развития костных осложнений, улучшения двигательной активности, а также снижения интенсивности болевого синдрома [18, 24]. Данный клинический пример демонстрирует улучшение качества жизни пациента путем снижения болевого синдрома на фоне энзалутамида, а также эффективность проводимой терапии. Пациенту с КРРПЖ, получившему несколько линий цитотоксических препаратов, терапия энзалутамидом помогла достичь положительной динамики по уровню ПСА и стабилизации процесса по данным инструментальных методов обследования. В исследовании PREVAIL также изучалась переносимость препарата энзалутамид. В целом на фоне применения данного препарата зарегистрирован благоприятный профиль токсичности. Из основных побочных реакций в данном исследовании были отмечены: утомляемость (36% в группе энзалутамида и 26% в группе контроля), боль в спине (27 и 22%), запор (22 и 17%) и артралгия (20 и 16%). С большей частотой в группе энзалутамида, чем в группе с плацебо, отмечены такие нежелательные явления, как приливы (18 и 8%) и артериальная гипертензия (13 и 4%) [17]. В нашем клиническом примере у пациента отмечена удовлетворительная переносимость данного режима. Из основных побочных реакций отмечены колебания артериального давления (АД) и приливы. Однако, учитывая возраст пациента, возможно, это было связано с декомпенсацией сопутствующей кардиальной патологии. После коррекции кардиотропной терапии удалось добиться нормализации АД. Под нашим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания пациент находится 9 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют высокую эффективность препарата энзалутамид у пациентов с мГЧРПЖ и КРРПЖ.

Поступила / Received 01.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2021
Принята в печать / Accepted 27.10.2021

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность).* М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; 2020. 252 с. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O. *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality).* Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 2020. 252 p. (In Russ.).
2. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R., Ernst D.S., Neville A.J., Moore M.J. et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol.* 1996;14(6):1756–1764. https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.6.1756.
3. Sweeney C.J., Monaco F.J., Jung S.H., Wasielewski M.J., Picus J., Ansari R.H. et al. A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol.* 2002;13(3):435–440. https://doi.org/10.1093/annonc/mdf029.
4. Nakabayashi M., Ling J., Xie W., Regan M.M., Oh W.K. Response to vinorelbine with or without estramustine as second-line chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer J.* 2007;13(2):125–129. https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3180465940.
5. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R., Horti J., Pluzanska A., Chi K.N. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502–1512. https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720.
6. Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H., Lara P.N. Jr, Jones J.A., Taplin M.E. et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1513–1520. https://doi.org/10.1056/NEJMoa041318.
7. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138–148. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209096.
8. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424–433. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095.
9. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–197. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506.
10. Fizazi K., Scher H.I., Molina A., Logothetis C.J., Chi K.N., Jones R.J. et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983–992. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
11. Kyriakopoulos C.E., Chen Y.H., Carducci M.A., Liu G., Jarrard D.F., Hahn N.M. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080–1087. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657.
12. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P., Spears M.R. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163–1177. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5.

13. Gravis G., Fizazi K., Joly F., Oudard S., Priou F., Esterni B. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–158. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
14. Gravis G., Boher J.M., Joly F., Soulié M., Albiges L., Priou F. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256–262. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.11.005.
15. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y. et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686–700. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
16. James N.D., de Bono J.S., Spears M.R., Clarke N.W., Mason M.D., Dearnaley D.P. et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338–351. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702900.
17. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424–433. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095.
18. Scher H.I., Fizazi K., Saad F., Taplin M.E., Sternberg C.N., Miller K. et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187–1197. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506.
19. Hussain M., Fizazi K., Saad F., Rathenborg P., Shore N., Ferreira U. et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465–2474. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536.
20. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., Holzbeierlein J., Villers A., Azad A. et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974–2986. https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799.
21. Armstrong A.J., Iguchi T., Azad A.A., Szmulewitz R.Z., Holzbeierlein J., Villers A. et al. LBA25 – Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Ann Oncol.* 2021;32(5 Suppl.): S1300–S1301. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2101.
22. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., Begbie S., Chi K.N., Chowdhury S. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121–131. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835.
23. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3s2–1):556–572. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33.
Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krylov V.V., Matveev V.B. et al. Practical guidelines for the treatment of prostate cancer. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors.* 2020;10(3s2–1):556–572. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33.
24. Fizazi K., Scher H.I., Miller K., Basch E., Sternberg C.N., Cella D. et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1147–1156. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70303-1.

Информация об авторах:

Устинова Татьяна Васильевна, врач-онколог отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-2061-0522; SPIN-код: 3638-0120; AuthorID: 951518; t.v.rafeyenko@gmail.com

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-4879-2687; SPIN-код: 2787-5414; AuthorID: 594953; lbolotina@yandex.ru

Пайчадзе Анна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-7912-8055; SPIN-код: 7492-2030; AuthorID: 936943; paiann@mail.ru

Качмазов Андрей Александрович, младший научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-5530-3234; andrewkachmazov@gmail.com

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-4927-5585; SPIN-код: 9847-7668; AuthorID: 823233; fedenko@eesg.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, профессор, генеральный директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-8784-8415; SPIN-код: 1759-8101; AuthorID: 96775; kaprin@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Ustinova, Oncologist, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; https://orcid.org/0000-0002-2061-0522; t.v.rafeyenko@gmail.com

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4879-2687; lbolotina@yandex.ru

Anna A. Paichadze, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Chemotherapy Department, Department of Tumor Drug Treatment, Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7912-8055; paiann@mail.ru

Andrei A. Kachmazov, Junior Researcher, Department of Chemotherapy, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5530-3234; andrewkachmazov@gmail.com

Alexander A. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Tumor Drug Treatment, Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4927-5585; fedenko@eesg.ru

Andrei D. Kaprin, Acad. RAS, Professor, General Director, Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8784-8415; kaprin@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144

Клинический случай / Clinical case

Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии

К.В. Меньшиков[1,2]✉, kmenshikov80@bk.ru, **А.А. Измайлов**[1,2], **А.В. Султанбаев**[1], **Ш.И. Мусин**[1], **В.С. Чалов**[3], **И.А. Меньшикова**[2], **Н.И. Султанбаева**[1], **Д.О. Липатов**[2]

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

[2] Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, ул. Ленина, д. 3

[3] Центр ядерной медицины; 450075, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2

Резюме

Злокачественные новообразования почки являются достаточно актуальной проблемой. В Российской Федерации в 2019 г. взято на учет 20 758 пациентов с вновь установленным диагнозом почечно-клеточного рака, а на конец 2019 г. на учете состояло 177 755 пациентов с данным диагнозом. Светлоклеточная карцинома почки является наиболее частым (75–80%) и наиболее изученным подтипом почечно-клеточного рака. Поскольку почечно-клеточный рак обладает резистентностью к химиотерапии, интерлейкин-2 или интерферон альфа ранее широко использовались в качестве первой линии терапии метастатической болезни. Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включающий рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). В двух исследованиях 2-й фазы сунитиниба, как антиангиогенного агента, была выявлена клиническая эффективность у пациентов, прогрессировавших на цитокиновой терапии. В настоящее время в связи с развитием иммуноонкологических препаратов ингибиторы тирозинкиназ отходят на второй план. Также следует отметить, что иммуноонкологические препараты имеют свой спектр противопоказаний и иммуноопосредованную токсичность. Приведен клинический случай лечения пациентки с метастатическим почечно-клеточным раком в группе благоприятного прогноза по IMDC и имеющей противопоказания к иммунотерапии. Наличие в анамнезе аутоиммунного тиреоидита, по поводу чего ранее проводилась терапия левотироксином натрия, послужило противопоказанием к назначению терапии ингибиторами контрольных точек. Пациентке начата терапия тирозинкиназным ингибитором сунитинибом. Терапия сунитинибом позволила достичь контроля за заболеванием на протяжении более 4 лет при удовлетворительной переносимости. Отмеченные нежелательные явления купировались на протяжении терапии и не привели к редукции доз сунитиниба и его отмене.

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

Для цитирования: Меньшиков К.В., Измайлов А.А., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Чалов В.С., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Липатов Д.О. Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии. *Медицинский совет*. 2021;(20):138–144. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metastatic renal cell carcinoma, the possibility of targeted therapy. Case.

Konstantin V. Menshikov[1,2]✉, kmenshikov80@bk.ru, **Adel A. Izmailov**[1,2], **Alexander V. Sultanbaev**[1], **Shamil I. Musin**[1], **Vitaliy S. Chalov**[3], **Irina A. Menshikova**[2], **Nadezda I. Sultanbaeva**[1], **Danila O. Lipatov**[2]

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

[2] Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia

[3] Center for Nuclear Medicine; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450075, Russia

Abstract

Malignant neoplasms of the kidney are quite an urgent problem. In the Russian Federation in 2019, 20758 patients with a newly diagnosed renal cell carcinoma were registered; it should be noted that at the end of 2019, 177 755 patients with this diagnosis were registered. Clear cell carcinoma of the kidney is the most common (75–80%) and most studied subtype of renal cell carcinoma. Because renal cell carcinoma is resistant to chemotherapy, interleukin-2 or interferon alpha has previously been widely used as the first line of treatment for metastatic disease. Sunitinib is an oral tyrosine kinase inhibitor that includes the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and the platelet growth factor receptor (PDGFR). Two phase II studies of sunitinib as an anti-angiogenic agent have shown clinical efficacy in patients who progressed on cytokine therapy. Currently, in connection with the development of immuno-oncological drugs, tyrosine kinase inhibitors are fading into the background. It should also be noted that immuno-oncological drugs have their own spectrum of contraindications and immune-mediated toxicity. A clinical case of treatment of a patient with metastatic renal cell carcinoma in the group with a favorable prognosis for IMDC and contraindications to immunotherapy is presented. A history of autoimmune thyroiditis, which was previously treated with levothyroxine

© Меньшиков К.В., Измайлов А.А., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Чалов В.С., Меньшикова И.А. и др., 2021

sodium, contraindicated treatment with checkpoint inhibitors. The patient started therapy with the tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Sunitinib therapy made it possible to achieve disease control for more than 4 years with satisfactory tolerance. The noted adverse events were stopped during therapy and did not lead to a reduction in doses of sunitinib and its cancellation.

Keywords: renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, good prognosis group, first line of therapy

For citation: Menshikov K.V., Izmailov A.A., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Chalov V.S., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Lipatov D.O. Metastatic renal cell carcinoma, the possibility of targeted therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):138–144. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования почки являются достаточно актуальной проблемой. Ежегодно в мире регистрируют до 300 тыс. новых случаев рака почки и более 134 тыс. смертей, связанных с этим заболеванием. В течение последних лет отмечается тенденция к увеличению случаев заболевания почечно-клеточным раком (ПКР), но смертность несколько снижается [1, 2]. В 2018 г. в США зарегистрировано 65 340 новых случаев ПКР, которые приведут к 14 970 смертей [3]. Заболеваемость у мужчин в 1,5–2,0 раза выше, чем у женщин, а пик заболеваемости приходится на возраст от 60 до 70 лет [4]. Светлоклеточная карцинома почки является наиболее частым (75%–80%) и наиболее изученным подтипом ПКР. Папиллярные формы ПКР и хромофобный ПКР представляют собой наиболее распространенные оставшиеся гистологические подтипы с заболеваемостью от 7% до 14% и от 6% до 11% соответственно [5]. Метастатический ПКР является заболеванием с неблагоприятным прогнозом: 5-летняя выживаемость пациентов с распространенным ПКР отмечается у 11,7% пациентов [6]. Приблизительно 30% пациентов с диагнозом ПКР на момент выявления имеют метастатический процесс [7]. Рецидив выявляется примерно у 30% пациентов после полной первичной резекции опухоли [8].

В Российской Федерации в 2019 г. взято на учет 20 758 пациентов с вновь установленным диагнозом ПКР, необходимо отметить, что на конец 2019 г. на учете состояло 177 755 пациентов с данным диагнозом. Этот факт свидетельствует о некоторых успехах в лечении этой патологии. 56,7% пациентов находятся на учете более 5 лет, а одногодичная летальность по РФ составила 14,5%. В Республике Башкортостан (РБ) в 2019 г. взято на учет 559 пациентов с вновь установленным диагнозом ПКР. На конец 2019 г. на учете находился 5091 пациент с данным диагнозом. 2996 (58,8%) пациентов находятся на учете более 5 лет. 1-годичная летальность составила 16,80% (средний показатель по ПФО 14,8%). Эти цифры свидетельствуют о необходимости улучшать помощь этой категории пациентов [9]. Распределение пациентов с вновь выявленным ПКР в РБ за 2019 г. представлено на *рис. 1*.

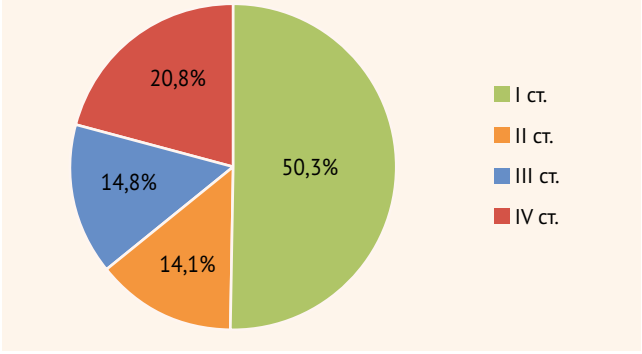
На приведенной выше диаграмме видно, что большая часть пациентов (64,4%) диагностируется на I-II стадии, 35,6% пациентов – на III-IV стадиях заболевания. Таким образом, каждый пятый пациент (20,8%) на момент установления диагноза нуждается в системной терапии. По мнению различных авторов, 20–25% пациентов первоначально выявляются с метастатическим ПКР, и примерно 5% пациентов имеют одну локализацию метастатического процесса [10].

Достаточно актуальным представляется вопрос о метастазировании ПКР. Наиболее распространенными органами для метастазирования ПКР являются легкие (до 55%), лимфатические узлы (до 34%), печень (до 32%), кости (до 32%), надпочечники (до 19%), контралатеральная почка (до 11%) и головной мозг (до 5,7%) [11, 12]. Редкие органы метастазирования ПКР в литературе описаны как единичные случаи. Carolina D'Elia et al. описали случай изолированного метастатического поражения ПКР скелетной мускулатуры. Метастазы в скелетных мышцах встречаются редко, независимо от локализации первичной опухоли. В литературе было описано небольшое число случаев метастазов в скелетных мышцах: их распространенность составляет примерно 1,6% [13, 14].

Так как ПКР обладает резистентностью к химиотерапии, интерлейкин-2 или интерферон альфа ранее широко использовались в качестве первой линии терапии метастатической болезни. Частота объективных ответов (ЧОО) на цитокины достаточно низкая (от 5 до 20%), и медиана общей выживаемости (ОВ) составляет примерно 12 мес. [15–18].

Сунитиниб (Сутент®) – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включающий рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор тромбоцитарно-

● ***Рисунок 1.*** Распределение вновь выявленных пациентов с ПКР за 2019 г. по РБ по стадиям в % [9]
● ***Figure 1.*** Distribution of newly diagnosed patients with RCC in 2019 in the Republic of Bashkortostan by stage, in % [9]



го фактора роста, (PDGFR) [19–21]. В двух исследованиях II фазы сунитиниба как антиангиогенного агента была выявлена клиническая эффективность у пациентов, прогрессировавших на цитокиновой терапии [22, 23]. В объединенном анализе этих исследованиях II фазы, такой показатель как ЧОО составил 42%. Этот показатель впервые превысил результаты терапии первой линии для цитокинов в качестве лечения метастатического ПКР.

Рецепторные тирозинкиназы (VEGFR, PDGFR) играют ключевую роль в патогенезе светлоклеточного рака, преобладающего типа ПКР, посредством вовлечения гена фон Хиппеля–Линдау (VHL). VHL инактивируется до 80% спорадических случаев светлоклеточного рака путем делеции, мутации или метилирования. Этот ген-супрессор опухолей кодирует белок, который участвует в регуляции производства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и ряд других белков, индуцируемых гипоксией. Инактивация гена VHL вызывает сверхэкспрессию этих агонистов VEGFR и PDGFR, и в результате стойкая стимуляция рецепторов может способствовать ангиогенезу опухоли, опухолевому росту и метастазированию [24–26]. J.C. Yang et al. продемонстрировали, что бевацизумаб, антитело против VEGF, эффективно при ПКР [27]. Все эти соображения делают рецепторы VEGF и PDGF рациональными мишенями в лечении светлоклеточного ПКР.

В исследование III фазы сунитиниб в сравнении с интерфероном альфа при метастатическом ПКР включались пациенты старше 18 лет с диагнозом метастатический ПКР, с функциональным статусом по ECOG 0-1 балл и с адекватным функционированием органов и систем. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы сунитиниба или интерферона альфа. Лечение в обеих группах продолжалось до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

В период с августа 2004 г. по октябрь 2005 г. 750 пациентов были рандомизированы в 101 центре в Австралии, Бразилии, Канаде, Европе и США. Все 375 пациентов в группе сунитиниба получали не менее одного курса исследуемой терапии. 15 пациентов (4%) в группе интерферона альфа отозвали согласие перед началом лечения, остальные 360 пациентов получили хотя бы одну дозу интерферона альфа. Пациенты в группах были сбалансированы в отношении исходных демографических характеристик и характеристик заболевания.

В группе сунитиниба отмечалось более высокое количество ЧОО, чем в группе интерферона альфа. По данным независимой оценки, 31% в группе сунитиниба (95% доверительный интервал [ДИ], от 26 до 36) и 6% в группе интерферона альфа (95% ДИ, от 4 до 9; p < 0,001). По оценке исследователями результаты были аналогичными (37% и 9% соответственно; p < 0,001). Медиана выживаемости без прогрессирования (по данным независимой оценки) была 11 мес. в группе сунитиниба (95% ДИ, от 10 до 12) и 5 мес. в группе интерферон альфа (95% ДИ, от 4 до 6). Данные представлены на *рис. 2*. Результаты были аналогичными с использованием оценки исследователей: 11 мес. (95% ДИ, от 8 до 14) и 4 мес. (95% ДИ, от 4 до 5) соответственно с отношением рисков 0,42 (95% ДИ, 0,33 до 0,52; p < 0,001) [23].

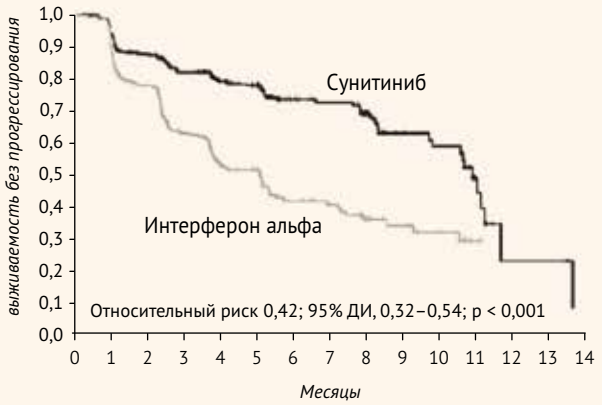
Ниже мы приводим клиническое наблюдение пациентки с ПКР и метастатическим поражением наружных половых органов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 1955 г.р., впервые обратилась за медицинской помощью в октябре 2011 г. в возрасте 56 лет. При обращении отмечала боли в поясничной области слева. По данным компьютерной томографии выявлено наличие опухоли в верхнем сегменте левой почки размером 5 х 6 см, признаков инвазии в паранефральную клетчатку, чашечно-лоханочную систему на момент диагностирования заболевания выявлено не было. 16.11.2011 г. пациентке произведена нефрэктомия слева трансперитонеальным доступом с учетом локализации опухоли в верхнем сегмента [29, с. 89–90]. Достаточно большое количество исследований посвящено сравнению трансперитонеального и экстраперитонеального доступов в хирургии рака почки. В исследовании Y. Kageama et al. проведена оценка результатов нефрэктомии по поводу ПКР у 29 пациентов, которым операция была выполнена поясничным доступом и у 22 – трансабдоминальным доступом [30]. Результаты проведенного исследования показали отсутствие разницы в продолжительности жизни у больных. Число интраоперационных и послеоперационных осложнений, а также длительность нахождения в стационаре были меньше в случае использования поясничного доступа.

Объем оперативного вмешательства в виде нефроэктомии обусловлен размерами первичной опухоли и ее локализацией. Следует отметить, что в 2010 г. в США доля

● ***Рисунок 2***. Выживаемость без прогрессирования по методу Каплана – Мейера [23]
● ***Figure 2***. Kaplan-Meier progression-free survival [23]



Сунитиниб	375	235	90	32	2
Интерферон альфа	375	152	42	18	0

нефрэктомий среди радикальных операций, выполненных по поводу рака почки, составляла 68%, а доля резекций – 32% [31]. В Европе к 2007 г. частота резекций почки составляла 31% [32]. В Российской Федерации в 2012 г. преобладающим методом лечения ПКР также являлась нефрэктомия – 78,1% случаев радикального лечения. Резекция почки была выполнена у 18,5% пациентов [33].

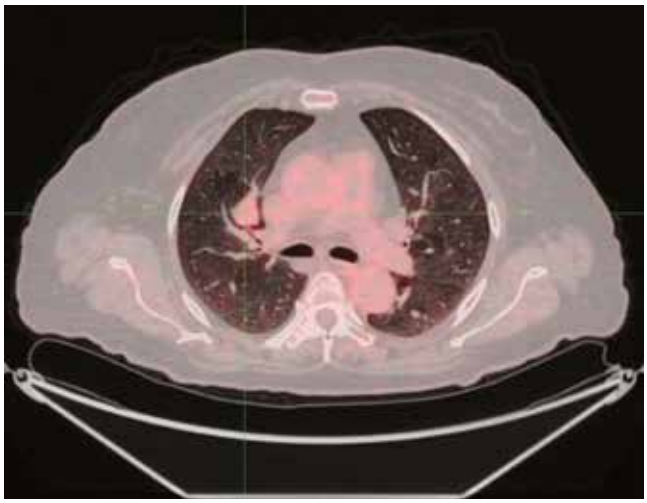
Таким образом, пациентка в 2011 г. перенесла радикальную нефрэктомию, морфологически был установлен почечно-клеточный рак, светлоклеточный вариант. В капсуле участки кровоизлияний, без опухолевых клеток. Стадия заболевания на момент операции – T1bN0M0 по системе TNM (2017 г.).

До 2017 г. пациентка находилась на динамическом наблюдении по месту жительства. В мае 2017 г. при контрольном обследовании выявлено метастатическое поражение легких. По данным позитронно-эмиссионной томографии (*рис. 3*) у пациентки отмечались очаги в легких до 25 мм, SUVmax 7,2. С учетом данных обследования, лабораторных показателей и анамнеза установлена группа прогноза по IMDC как благоприятная. Данная группа установлена, т.к. пациентка имела статус по Карновскому более 80%, уровень кальция – менее 2,4 ммоль/л, уровень гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов в пределах нормы и время до прогрессирования – более 1 г. (6 лет). Также следует отметить наличие в анамнезе аутоимунного тиреоидита, по поводу чего ранее проводилась терапия левотироксином натрия. Наличие аутоиммунного заболевания в анамнезе послужило основанием для назначения ингибиторов тирозинкиназ, а не иммунотерапии распространенного ПКР.

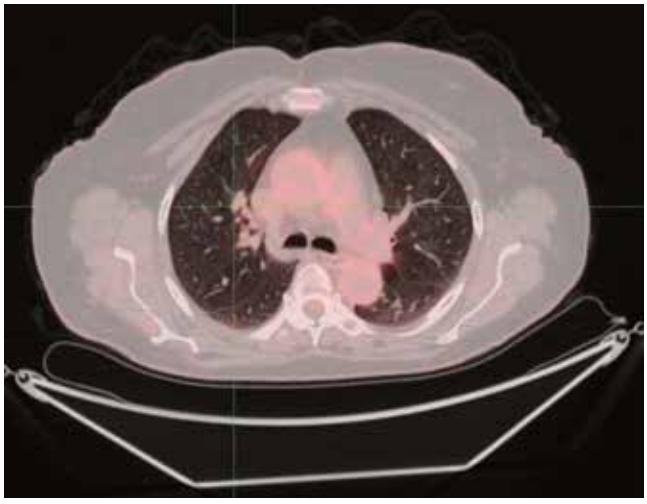
Пациентке была назначена терапия сунитинибом по 50 мг/сут согласно клиническим рекомендациям. Сунитиниб изучался в рамках клинических исследований I фазы с использованием различных схем, таких как 3-недельный цикл, состоящий из лечения в течение 2 нед. с последующим 1-недельным перерывом (режим 2/1), 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). 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 нед. [34].

Во время терапии отмечены следующие нежелательные явления – эпизоды лейкопении I ст., диарея II ст., явления ладонно-подошвенного синдрома II ст. В течении первых 3–4 мес. терапии отмечалась артериальная гипертензия. Артериальное давление составляло до 180/110 мм рт. ст. Коррекция артериальной гипертензии проводилась без отмены и редукции дозы сунитиниба, а комбинация антигипертензивных препаратов и ведение дневника артериального давления позволило купировать нежелательное явление. Оценка нежелательных явлений проводилась в соответствии с NCI CTCAE v5.0. Нежелательные явления отмечались в основном в первые два курса терапии. Не потребовалась отмена или коррекция дозы сунитиниба.

● ***Рисунок 3.*** Позитронно-эмиссионная томография от 12.05.2017 г. Метастатический очаг в правом легком до начала таргетной терапии
● ***Figure 3.*** Positron emission tomography scan dated 12.05.2017. Metastatic nodule in the right lung before the start of targeted therapy



● ***Рисунок 4***. ПЭТ КТ от 22.06.2021 г. Очаг в легком фоновой активности, размеры уменьшились до 80% от исходного
● ***Figure 4***. PET CT scan from 22.06.2021. Lung nodule with background activity, size reduced to 80% of baseline



Оценка динамики проводилась методом позитронно-эмиссионной томографии. На контрольном ПЭТ КТ от 22.06.2021 г. зарегистрирован частичный ответ. Паренхима легких – без метаболически активных интерстициальных изменений, сохраняются единичные мелкие очаги с прежними размерами с фоновой метаболической активностью ФДГ до 7 мм, SUVmax 0,6.Трахея и бронхи I–III порядка не деформированы, проходимы. В плевральных полостях и полости перикарда экссудата нет. Средостение не смещено и не расширено. Лимфатические узлы паравазальной, паратрахеальной, бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены, фоновой активности ФДГ. Новых метаболически активных метастазов нет (*рис. 4*).

Таким образом, на протяжении более чем 4 лет у пациентки сохраняется контроль за заболеванием на фоне терапии ингибитором тирозинкиназ сунитинибом. Переносимость терапии на протяжении всего периода была удовлетворительной, ни разу не потребовалась отмена или редукция дозы сунитиниба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартом 1-й линии терапии у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза IMDC до недавнего времени являлся сунитиниб. В регистрационном исследовании сунитиниба, в сравнении с интерфероном альфа, медиана общей выживаемости составляла 26,4 мес. против 21,8 мес. соответственно. Также следует отметить хорошо изученный профиль безопасности для сунитиниба. В регистрационном исследовании сунитиниб продемонстрировал приемлемый и предсказуемый спектр нежелательных явлений [23, 34]. Также в исследованиях продемонстрирована корреляция между выраженностью артериальной гипертензии и более высокой вероятностью ответа на терапию а также увеличение общей выживаемости [34].

В настоящее время развитие иммуноонкологических препаратов отодвигает сунитиниб на второй план. Но следует отметить, что в большинстве проведенных и проводимых исследований, посвященных метастатическому ПКР, группой сравнения является сунитиниб. Для некоторых категорий больных эффективность сунитиниба сопоставима, а то и превышает подобные показатели для когорт с иммунонкологическими препаратами и их комбинациями. В исследовании Check Mate 214 для пациентов с хорошим прогнозом IMDC комбинация ниволумаба 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) [34]. В исследовании III фазы JAVELIn Renal 101 комбинация авелумаба 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) [35]. Также для иммуноонкологических препаратов существует достаточно специфичный профиль токсичности. Для пациентов с аутоиммунными заболеваниями следует с особой осторожностью подходить к назначению иммуноонкологической терапии.

В приведенном клиническом наблюдении пациентка находилась в группе благоприятного прогноза IMDC и имела в анамнезе аутоиммунный тиреоидит, что и послужило показанием для назначения сунитиниба в качестве первой линии терапии метастатического ПКР. Применение сунитиниба может обеспечить хороший и длительный противоопухолевый эффект. Отмеченная у пациентки артериальная гипертензия являлась предиктором хорошего ответа на терапию сунитинибом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день применение сунитиниба в качестве терапии первой линии для пациентов в группе благоприятного прогноза IMDC является актуальным. Также следует отметить группу пациентов с имеющимися в анамнезе аутоиммунными заболеваниями. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможности контроля за заболеванием с применением достаточно хорошо изученного препарата. Пациентка на протяжении более чем 4 лет получает терапию сунитинибом с частичным ответом и удовлетворительной переносимостью. Это позволило сохранить качество жизни при успешном контроле за заболеванием.

Поступила / Received 12.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2021
Принята в печать / Accepted 15.10.2021

Список литературы

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21332.
2. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(36):JCO2018791905. https://doi.org/10.1200/jco.2018.79.1905.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21442.
4. Bhatt J.R., Finelli A. Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2014;11(9):517–525. https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.194.
5. Shuch B., Amin A., Armstrong A.J., Eble J.N., Ficarra V., Lopez-Beltran A. et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol.* 2015;67(1):85–97. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.029.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21387.
7. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A., Hutson T.E., Michaelson M.D., Kim S.T. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2008;113(7):1552–1558. https://doi.org/10.1002/cncr.23776.
8. Nerich V., Hugues M., Paillard M.J., Borowski L., Nai T., Stein U. et al. Clinical impact of targeted therapies in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Onco Targets Therapy.* 2014;7:365–374. https://doi.org/10.2147/OTT.S56370.
9. 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. Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf.
10. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z., Russell M.W., Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(3):193–205. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.12.001.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29. https://doi.org/10.3322/caac.21254.
12. Hanno P., Wein A., Malkowicz S.B. (eds.). *Clinical Manual of Urology.* 3rd ed. New York: McGraw Hill; 2001. 498 p.
13. Vidart A., Fehri K., Pfister C. Unusual metastasis of renal carcinoma. *Ann Urol (Paris.)* 2006;40(4):211–219. https://doi.org/10.1016/j.anuro.2006.03.004.
14. D'Elia C., Cai T., Luciani L., Bonzanini M., Malossini G. Pelvic and muscular metastasis of a renal cell carcinoma: A case report. *Oncol Lett.* 2013;5(4):1258–1260. https://doi.org/10.3892/ol.2013.1172.
15. Bong C.Y., Smithers B.M., Chua T.C. Pulmonary metastasectomy in the era of targeted therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis.* 2021;13(4):2618–2627. https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.120.
16. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I., Flaherty L.E., Weiss G.R., Logan T.F. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell

carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):133–141. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.206.
17. Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J., Schwartz L.H., Nanus D.M., Mariani T. et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2972–2980. https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2972.
18. Negrier S., Escudier B., Lasset C., Douillard J.Y., Savary J., Chevreau C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338:1272–1278. https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381805.
19. Potapova O., Laird A.D., Nannini M.A., Barone A., Li G., Moss K.G. et al. Contribution of individual targets to the antitumor efficacy of the multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(5):1280–1289. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-03-0156.
20. Seandel M., Shia J., Linkov I., Maki R.G., Antonescu C.R., Dupont J. The activity of sunitinib against gastrointestinal stromal tumor seems to be distinct from its antiangiogenic effects. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6203–6204. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1292.
21. O'Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A., Ngai T.J., Louie S.G., Yee K.W. et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*. 2003;101(9):3597–3605. https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2307.
22. 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.
23. Motzer R., Rini B., Bukowski R., Curti B., George D., Hudes G. 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.
24. Gnarra J.R., Tory K., Weng Y., Schmidt L., Wei M.H., Li H. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet*. 1994;7(1):85–90. https://doi.org/10.1038/ng0594-85.
25. Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C., Kaelin W.G.Jr., Goldberg M.A. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Nat Ac Sci*. 1996;93(20):10595–10599. https://doi.org/10.1073/pnas.93.20.10595.
26. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E. et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature*. 1999;399(6733):271–275. https://doi.org/10.1038/20459.
27. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(5):427–434. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021491.
28. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115–124. https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044.
29. Лоран А.Б., Гумин Л.М., Сапожников И.М. *К вопросу о выборе хирургического доступа при лечении опухолей почек: материалы Всероссийского пленума Общества урологов*. Кемерово; 1995.
30. Kageyama Y., Fukui I., Goto S., Kitahara S., Kamai T., Suzuki T., Oshima H. Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined small renal cell carcinoma – translumbal versus transabdominal approach. *The Japanese Journal of Urology*. 1994;85(4):599–603. [In Japan.]. https://doi.org/10.5980/jpnjurol1989.85.599.
31. Poon S.A., Silberstein J.L., Chen L.Y., Ehdaie B., Kim P.H., Russo P. Trends in partial and radical nephrectomy: an analysis of case logs from certifying urologists. *J Urol*. 2013;190(2):464–469. https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.094.
32. Fedeli U., Novara G., Alba N., Ficarra V, Artibani W, Spolaore P. Trends from 1999 to 2007 in the surgical treatments of kidney cancer in Europe: data from the Veneto Region, Italy. *BJU Int*. 2010;105(9):1255–1259. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08929.x.
33. Алексеев Б.Я., Анжиганова Ю.В., Лыков А.В., Леонов О.В., Варламов С.А., Горбачев А.Л. и др. Особенности диагностики и лечения рака почки в России: предварительные результаты многоцентрового кооперированного исследования. *Онкоурология*. 2012;8(3):24–30. Режим доступа: https://oncourology.abvpress.ru/index.php/oncur/article/view/313/0.
34. 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.
35. 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.

References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21332.
2. Scelo G., Larose T.L. Epidemiology and Risk Factors for Kidney Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(36)JCO2018791905. https://doi.org/10.1200/jco.2018.79.1905.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21442.
4. Bhatt J.R., Finelli A. Landmarks in the diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2014;11(9):517–525. https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.194.
5. Shuch B., Amin A., Armstrong A.J., Eble J.N., Ficarra V., Lopez-Beltran A. et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol*. 2015;67(1):85–97. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.029.
6. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21387.
7. Motzer R.J., Bukowski R.M., Figlin R.A., Hutson T.E., Michaelson M.D., Kim S.T. et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008;113(7):1552–1558. https://doi.org/10.1002/cncr.23776.
8. Nerich V., Hugues M., Paillard M.J., Borowski L., Nai T., Stein U. et al. Clinical impact of targeted therapies in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Onco Targets Therapy*. 2014;7:365–374. https://doi.org/10.2147/OTT.S56370.
9. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Radiological Centre" of the Ministry of Health of 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.
10. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z., Russell M.W., Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(3):193–205. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2007.12.001.
11. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29. https://doi.org/10.3322/caac.21254.
12. Hanno P., Wein A., Malkowicz S.B. (eds.). *Clinical Manual of Urology*. 3rd ed. New York: McGraw Hill; 2001. 498 p.
13. Vidart A., Fehri K., Pfister C. Unusual metastasis of renal carcinoma. *Ann Urol (Paris.)* 2006;40(4):211–219. https://doi.org/10.1016/j.anuro.2006.03.004.
14. D'Elia C., Cai T., Luciani L., Bonzanini M., Malossini G. Pelvic and muscular metastasis of a renal cell carcinoma: A case report. *Oncol Lett*. 2013;5(4):1258–1260. https://doi.org/10.3892/ol.2013.1172.
15. Bong C.Y., Smithers B.M., Chua T.C. Pulmonary metastasectomy in the era of targeted therapy and immunotherapy. *J Thorac Dis*. 2021;13(4):2618–2627. https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.120.
16. McDermott D.F., Regan M.M., Clark J.I., Flaherty L.E., Weiss G.R., Logan T.F. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(1):133–141. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.206.
17. Motzer R.J., Murphy B.A., Bacik J., Schwartz L.H., Nanus D.M., Mariani T. et al. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2972–2980. https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.2972.
18. Negrier S., Escudier B., Lasset C., Douillard J.Y., Savary J., Chevreau C. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1998;338:1272–1278. https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381805.
19. Potapova O., Laird A.D., Nannini M.A., Barone A., Li G., Moss K.G. et al. Contribution of individual targets to the antitumor efficacy of the multi-targeted receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(5):1280–1289. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-03-0156.
20. Seandel M., Shia J., Linkov I., Maki R.G., Antonescu C.R., Dupont J. The activity of sunitinib against gastrointestinal stromal tumor seems to be distinct from its antiangiogenic effects. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6203–6204. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1292.
21. O'Farrell A.M., Abrams T.J., Yuen H.A., Ngai T.J., Louie S.G., Yee K.W. et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*. 2003;101(9):3597–3605. https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2307.
22. 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.

23. Motzer R., Rini B., Bukowski R., Curti B., George D., Hudes G. 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.
24. Gnarra J.R., Tory K., Weng Y., Schmidt L., Wei M.H., Li H. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* 1994;7(1):85–90. https://doi.org/10.1038/ng0594-85.
25. Iliopoulos O., Levy A.P., Jiang C., Kaelin W.GJr., Goldberg M.A. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Nat Ac Sci.* 1996;93(20):10595–10599. https://doi.org/10.1073/pnas.93.20.10595.
26. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E. et al. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399(6733):271–275. https://doi.org/10.1038/20459.
27. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M., Hwu P., Schwartzentruber D.J., Topalian S.L. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(5):427–434. https://doi.org/10.1056/NEJMoa021491.
28. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115–124. https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044.
29. Loran A.B., Gumin L.M., Sapozhnikov I.M. *On the question of choosing a surgical approach in the treatment of kidney tumors*: *materials of the All-Russian Plenum of the Society of Urologists.* Kemerovo; 1995. (In Russ.)
30. Kageyama Y., Fukui I., Goto S., Kitahara S., Kamai T., Suzuki T., Oshima H. Treatment results of radical nephrectomy for relatively confined small renal cell carcinoma – translumbal versus transabdominal approach. *The Japanese Journal of Urology.* 1994;85(4):599–603. https://doi.org/10.5980/jpnjurol1989.85.599.
31. Poon S.A., Silberstein J.L., Chen L.Y., Ehdaie B., Kim P.H., Russo P. Trends in partial and radical nephrectomy: an analysis of case logs from certifying urologists. *J Urol.* 2013;190(2):464–469. https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.094.
32. Fedeli U., Novara G., Alba N., Ficarra V, Artibani W, Spolaore P. Trends from 1999 to 2007 in the surgical treatments of kidney cancer in Europe: data from the Veneto Region, Italy. *BJU Int.* 2010;105(9):1255–1259. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08929.x.
33. Alekseev B.Ya., Anzhiganova Yu.V., Lykov A.V., Leonov O.V., Varlamov S.A., Gorbachev A.L. et al. Some specific features of the diagnosis and treatment of kidney cancer in russia: preliminary results of a multicenter cooperative study. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2012;8(3):24–30. (In Russ.). Available at: https://oncourology.abvpress.ru/index.php/oncur/article/view/313/0.
34. 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? *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(9):89–94. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94.
35. 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.

Информация об авторах:

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог, отдел химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru
Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; профессор кафедры урологии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-8461-9243; izmailov75@mail.ru
Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0003-0996-5995; rkodrb@yandex.ru
Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0003-1185-977X
Чалов Виталий Сергеевич, врач-радиотерапевт, заведующий отделением радиотерапии, Центр ядерной медицины; 450075, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д.58, стр.2; https://orcid.org/0000-0001-8779-4074; v.chalov@pet-net.ru
Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-8665-8895; i-menshikova@bk.ru
Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог, отделение противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0001-5926-0446; nd.sultan@rambler.ru
Липатов Данила Олегович, студент, лечебный факультет, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-3193-9008; lipatov911@gmail.com

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, 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; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru
Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; Professor of the Department of Urology, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8461-9243; ufa.rkod@doctorrb.ru
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; https://orcid.org/0000-0003-0996-5995; rkodrb@yandex.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; https://orcid.org/0000-0003-1185-977X; musin_shamil@mail.ru
Vitaliy S. Chalov, Radiotherapist, Head of the Radiotherapy Department, Center for Nuclear Medicine; 58, Bldg. 2, Richard Sorge St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450075, Russia; https://orcid.org/0000-0001-8779-4074; v.chalov@pet-net.ru
Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; https://orcid.org/0000-0002-8665-8895; i-menshikova@bk.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; https://orcid.org/0000-0001-5926-0446; nd.sultan@rambler.ru
Danila O. Lipatov, Student, Medical Faculty, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3193-9008; lipatov911@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-146-149

Клинический случай / Clinical case

Опыт успешного применения акситиниба в терапии метастатического рака почки после иммунотаргетной терапии

А.А. Румянцев, https://orcid.org/0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com

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

Резюме

За последние годы возможности терапии диссеминированного светлоклеточного почечноклеточного рака значительно изменились. Еще в 2018 г. клинические рекомендации указывали, что стандартом терапии впервые выявленного метастатического рака почки вне зависимости от прогноза является проведение монотерапии сунитинибом или пазопанибом. Накопление научных данных и клинического опыта существенно изменило подходы к лечению данного заболевания – в соответствии с современными рекомендациями пазопаниб и сунитиниб рассматриваются в качестве возможной опции только для пациентов с благоприятным прогнозом, в то время как приоритет в лечении метастатического ПКР для других прогностических групп сместился в сторону антагонистов PD-1/PD-L1 в комбинации с ипилимумабом или антиVEGFR-препаратами. В то же время большие сложности может вызывать выбор оптимальной схемы лечения для пациентов, которые уже получили иммунотерапию в составе ранее проведенной схемы лечения. В данной публикации приводится описание клинического случая успешной терапии акситинибом у пациента с метастатическим светлоклеточным раком почки с благоприятным прогнозом по шкале IMDC, с прогрессированием заболевания после применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в первой линии терапии. Данные представлены и обсуждены в контексте имеющейся доказательной базы по применению акситиниба в лечении метастатического рака почки, в т. ч. после прогрессирования заболевания на фоне применения иммунотерапии.

Ключевые слова: рак почки, светлоклеточный рак, иммунотерапия, пембролизумаб, ленватиниб, прогрессирование, 2-я линия терапии, акситиниб

Для цитирования: Румянцев А.А. Опыт успешного применения акситиниба в терапии метастатического рака почки после иммунотаргетной терапии. *Медицинский совет*. 2021;(20):146–149. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-146-149.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience of successful use of axitinib in therapy of metastatic renal cell carcinoma after immunotargeted therapy

Alexey A. Rumyantsev, https://orcid.org/0000-0003-4443-9974, alexeymma@gmail.com

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

Abstract

The therapeutic options for clear cell renal cell carcinoma have changed significantly in recent years. Back in 2018, clinical guidelines indicated that the standard of therapy for newly diagnosed metastatic renal cell cancer, regardless of the prognosis, was monotherapy with sunitinib or pazopanib. Accumulation of scientific data and clinical experience has significantly changed approaches to the treatment of this disease – according to current recommendations, pazopanib and sunitinib are considered as a possible option only for patients with a favorable prognosis, while the priority in the treatment of CCRCC for other prognostic groups has shifted towards PD-1/PD-L1 antagonists in combination with ipilimumab or anti-VEGFR-based drugs. At the same time, selecting the optimal regimen for patients who have already received immunotherapy as part of a previous regimen can be very challenging. This publication describes a clinical case of successful therapy with axitinib in a patient with clear cell renal cell carcinoma with a favorable prognosis according to IMDC, with disease progression after using a combination of lenvatinib and pembrolizumab in first-line therapy. The data are presented and discussed in the context of the available evidence base for the use of axitinib in the treatment of metastatic kidney cancer, including after progression of the disease on the background of immunotherapy.

Keywords: kidney cancer, clear cell renal cell carcinoma, immunotherapy, pembrolizumab, lenvatinib, progression, 2nd line therapy, axitinib

For citation: Rumyantsev A.A. Experience of successful use of axitinib in therapy of metastatic renal cell carcinoma after immunotargeted therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):146–149. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-146-149.

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

© Румянцев А.А., 2021

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы возможности терапии диссеминированного светлоклеточного почечноклеточного рака (ПКР) значительно изменились. Еще в 2018 г. клинические рекомендации указывали, что стандартом терапии впервые выявленного метастатического ПКР вне зависимости от прогноза является проведение монотерапии сунитинибом или пазопанибом, осторожно говоря о возможности применения комбинации ниволумаба и ипилимумаба при лечении пациентов с промежуточным или неблагоприятным прогнозом с пометкой о 46%-ном риске развития тяжелых нежелательных явлений [1].

Накопление научных данных и клинического опыта существенно изменило подходы к лечению данного заболевания – в соответствии с современными рекомендациями пазопаниб и сунитиниб рассматриваются в качестве возможной опции только для пациентов с благоприятным прогнозом, в то время как приоритет в лечении метастатического ПКР для других прогностических групп сместился в сторону антагонистов PD-1/PD-L1 в комбинации с ипилимумабом или антиVEGFR-препаратами [2]. Изменение парадигмы лечение связано с результатами многочисленных рандомизированных исследований, продемонстрировавших увеличение продолжительности жизни пациентов на фоне данного подхода [3–5].

В то же время большие сложности может вызывать выбор оптимальной схемы лечения для пациентов, которые уже получили иммунотерапию в составе ранее проведенной схемы лечения. Данная статья посвящена обзору опыта применения акситиниба в лечении пациентов с прогрессированием ПКР после проведения иммунотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., мужчина 1974 года рождения, с анамнезом артериальной гипертензии, гипотиреоза и ожирения. В марте 2014 г. в связи с появлением макрогематурии прошел медицинское обследование, в ходе которого выявлен рак правой почки. Было проведено обследование: по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 03.2014 г. в нижней трети правой почки – солидное образование до 68 х 56 мм. По данным компьютерной томографии (КТ) от 03.2014 г. данных за наличие отдаленных метастазов не получено. Пациент обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где ему 11.04.2014 г. было проведено хирургическое лечение в объеме резекции правой почки. Гистологически – опухолевый узел, имеющий строение светлоклеточного почечноклеточного рака второй степени, размерами до 65 мм, не прорастающий капсулы почки. В крае резекции без опухолевого роста. На основании результатов патоморфологического исследования установлена стадия pT1bN0M0 (I). В соответствии с клиническими рекомендациями пациенту было рекомендовано наблюдение, адъювантная терапия не проводилась.

В декабре 2017 г. при контрольном обследовании по данным рентгенографии выявлены измененные лимфатические узлы в средостении. Повторно обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, выполнено КТ органов грудной клетки, брюшной полости и таза – выявлено метастатическое поражение правого легкого (максимальный размер опухолевых очагов до 19 х 19 мм), лимфатических узлов средостения (до 27 х 35 мм). Метастатического поражения других органов, костей скелета не обнаружено. 22.12.2017 г. выполнена трансторакальная биопсия лимфатического узла средостения, гистологически – светлоклеточный рак почки. Таким образом, верифицирован диагноз метастатического рака почки, благоприятный прогноз по шкале IMDC.

Пациент принял решение об участии в открытом международном клиническом исследовании III фазы CLEAR (NCT02811861), был рандомизирован в группу терапии пембролизумабом 200 мг в/в капельно каждый 21 день в сочетании с ленватинибом 20 мг 1 раз в день – курсы каждый 21 день. Получал терапию по указанной схеме с 06.03.2018 г. по апрель 2020 г. со стабилизацией опухолевого процесса в соответствии с критериями iRECIST. На фоне проводимой терапии отмечались явления артериальной гипертензии 2-й степени, кожной токсичности 2-й степени по классификации CTCAE, гипотиреоз 2-й степени, диарея 1-й степени; в связи с нежелательными явлениями с 07.2018 г. доза ленватиниба была редуцирована до 14 мг/сут.

При проведении очередного контрольного обследования в марте 2020 г. по данным КТ было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления новых метастатических очагов в легких. Прогрессирование подтверждено в соответствии с критериями iRECIST, в связи с чем с апреля 2020 г. было принято решение о начале второй линии терапии акситинибом 5 мг два раза в сутки внутрь ежедневно непрерывно длительно. С 15.04.2020 г. начата терапия акситинибом в указанном режиме дозирования. На фоне проводимого лечения отмечались явления артериальной гипертензии 2-й степени, печеночной токсичности 2-й степени, которые препятствовали попыткам эскалации дозы препарата, в связи с чем пациенту был рекомендован прием акситиниба в дозе 5 мг 2 раза в сутки.

На фоне проводимой терапии пациенту каждые 3 мес. проводилась компьютерная томография для оценки динамики опухолевого процесса. При первом контрольном исследовании констатирована стабилизация опухолевого процесса, терапия препаратом была продолжена. Контрольное обследование от 29.09.2021 г. – сохраняется стабилизация опухолевого процесса. Пациент продолжает прием акситиниба по настоящее время. Новых нежелательных явлений за период применения препарата не отмечено. Таким образом, длительность приема акситиниба на момент сбора данных для данного клинического случая составляет 19 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые эффективность акситиниба в лечении светлоклеточного ПКР была продемонстрирована в 2011 г. – в журнале Lancet были опубликованы результаты рандомизированного исследования III фазы AXIS (n = 723), посвященного прямому сравнению эффективности применения акситиниба и сорафениба в лечении пациентов

со светлоклеточным ПКР с прогрессированием заболевания после терапии сунитинибом, комбинацией бевацизумаба и интерферона, темсиролимусом или цитокинами. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группе акситиниба 5 мг 2 раза в сутки или сорафениба 400 мг 2 раза в сутки. В группе акситиниба проводилась постепенная эскалация доз при отсутствии артериальной гипертензии или других нежелательных явлений 2-й степени или выше – до 7 мг 2 раза в сутки, а затем до 10 мг 2 раза в сутки. Основным оцениваемым показателем исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) [6].

По результатам исследования медиана ВБП составила 6,7 мес. в группе акситиниба по сравнению с 4,7 мес. в группе сорафениба (отношение рисков [ОР] 0,66; 95% ДИ 0,54–0,81; p < 0,0001), что соответствует снижению риска прогрессирования опухолевого процесса на 34%. При дальнейшем наблюдении различий в общей выживаемости (ОВ) пациентов выявлено не было, что, однако, может быть объяснено влиянием последующих линий системной терапии [7]. Результаты исследования AXIS послужили регистрации акситиниба в России и других странах в качестве возможной опции второй линии терапии диссеминированного ПКР.

Сравнение эффективности монотерапии акситинибом и сорафенибом продемонстрировало противоречивые результаты при применении в качестве первоначального лечения заболевания. В исследовании III фазы (n = 192) на фоне применения акситиниба и сорафениба в вышеуказанном режиме дозирования медиана ВБП составила 10,1 мес. в группе акситиниба по сравнению с 6,5 мес. в группе сорафениба (ОР 0,77; 95% ДИ 0,56–1,05; односторонний критерий p = 0,038). Увеличение медианы ВБП на 3,6 мес. не было статистически значимым при исходно заданном уровне ошибки первого рода 0,025 [8]. В то же время показатель медианы ВБП был сопоставим с теми цифрами, которые были достигнуты в исследованиях по изучению эффективности пазопаниба или сунитиниба в первой линии терапии метастатического ПКР [9–11].

Выбор акситиниба в качестве терапевтической опции в данном клиническом случае был продиктован опубликованным опытом его применения в контексте лечения пациентов с прогрессированием заболевания после проведения иммунотерапии. L. Albiges et al. в 2015 г. опубликовали результаты ретроспективного исследования, посвященного эффективности применения ингибиторов VEGF/VEGFR или mTOR в лечении пациентов после прогрессирования на фоне применения антагонистов PD-L1/PD-1 (n = 56). В анализ были включены пациенты, которые принимали участие в клинических исследованиях различных иммунотерапевтических агентов, 44 пациента в последующем получили терапию антиVEGF/VEGFR-препаратами, 12 пациентов – ингибиторы сигнального пути mTOR. Медиана ВБП в общей подгруппе исследования составила 6,6 мес., показатель однолетней выживаемости – 58% (95% ДИ 41–72%), на фоне применения антагонистов VEGFR медиана ВБП составила 6,9 мес. Объективный ответ на терапию был отмечен у 13% пациентов. В данном исследовании 35% пациентов (n = 20) получали терапию акситинибом. На фоне применения данного препарата медиана ВБП составила 10,0 мес., а показатель однолетней ОВ – 69% [12].

Схожие результаты сообщили R. Nadal et al. в 2016 г.: были проанализированы результаты лечения антиVEGFR-препаратами у 70 пациентов, ранее получивших иммунотерапию антагонистами PD-1/PD-L1 в монотерапии (n = 49) или в комбинации с ингибиторами VEGFR или ипилимумабом (n = 21) [13]. Наиболее частым вариантом терапии в данном исследовании был акситиниб, который получали 47 (67,1%) пациентов. Показатель медианы ВБП в общей популяции исследования составил 6,4 мес., а объективный ответ на проводимую терапию был отмечен у 28% пациентов. Ожидаемо эффективность терапии была ниже у пациентов, ранее получавших иммунотерапию в комбинации с тирозинкиназными ингибиторами, – показатель частоты объективного ответа в данной категории пациентов составил 10% по сравнению с 36% среди пациентов, получавших только иммунотерапию (p = 0,039). Медиана ВБП в данных категориях пациентов составила 8,4 мес. (95% ДИ 3,2–12,4) и 5,5 мес. (95% ДИ 2,9–8,3) соответственно, однако различия не были статистически значимыми (p = 0,15), вероятно, вследствие недостаточного количества пациентов.

В 2020 г. H. Ishihara et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования, включившего 17 пациентов, которое было посвящено оценке эффективности применения акситиниба в лечении пациентов с прогрессированием ПКР после терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Медиана ВБП составила 12,8 мес. (95% ДИ 4,08–21,7), объективный ответ на проводимую терапию был зарегистрирован у 29,4% пациентов, контроль опухолевого процесса (стабилизация или объективный ответ) – у 94,1% пациентов. Показатель однолетней ОВ составил 71,6% [14].

Результаты представленного клинического случая иллюстрируют возможность долговременного контроля опухолевого процесса при метастатическом ПКР после прогрессирования заболевания на фоне комбинированной таргетной и иммунотерапии. В данном случае пациент в качестве первоначального лечения получал терапию пембролизумабом в сочетании с ленватинибом в течение 24 мес. После прогрессирования опухолевого процесса была начата терапия 2-й линии акситинибом, на фоне проведения которой не был достигнут объективный ответ, однако отмеченная стабилизация сохраняется уже в течение 19 мес. При этом на фоне лечения пациент сохраняет хорошее качество жизни и полностью трудоспособен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальные подходы к лечению пациентов с диссеминированным почечноклеточным раком с прогрессированием заболевания после проведения иммунотерапии остаются неизвестными. Монотерапия акситинибом может быть эффективной опцией лекарственной терапии для данной категории пациентов.

Поступила / Received 22.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2021
Принята в печать / Accepted 21.10.2021

Список литературы / References

1. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2018;8(3s2):440–446. Режим доступа: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-30.pdf.
   Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Popov A.M., Kharkevich G.Yu. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant Tumours: Practical Advice from RUSSCO.* 2018;8(3s2):440–446. (In Russ.) Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2018/2018-30.pdf.
2. Носов Д.А., Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Гладков О.А., Попов А.М., Харкевич Г.Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли.* 2021;10(3):533–541. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-31.
   Nosov D.A., Alekseev B.YA., Volkova M.I., Gladkov O.A., Popov A.M., Kharkevich G.Yu. Practical recommendations for the treatment of renal cell carcinoma. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours.* 2021;10(3):533–541. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-31.
3. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277–1290. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126.
4. 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.
5. 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.* 2021;384(9):829–841. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982.
6. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T.E. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931–1939. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
7. Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P., Hutson T.E., Michaelson M.D., Negrier S. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):552–562. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
8. Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S., Stus V.P., Lipatov O.N., Bair A.H. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287–1294. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70465-0.
9. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* Published online 2007;356(2):115–124. https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044.
10. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., Szczylik C., Lee E., Wagstaff J. et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061–1068. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764.
11. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–731. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989.
12. Albiges L., Fay A.P., Xie W., Krajewski K., McDermott D.F., Heng D.Y.C. et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2015;51(17):2580–2586. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.017.
13. Nadal R., Amin A., Geynisman D.M., Voss M.H., Weinstock M., Doyle J. et al. Safety and clinical activity of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)–tyrosine kinase inhibitors after programmed cell death 1 inhibitor treatment in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2016;27(7):1304–1311. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw160.
14. Ishihara H., Takagi T., Kondo T., Fukuda H., Tachibana H., Yoshida K. et al. Efficacy of Axitinib After Nivolumab Failure in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *In Vivo.* 2020;34(3):1541–1546. https://doi.org/10.21873/invivo.11943.

Информация об авторе:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения 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

Information about the author:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Research, Oncology Department of Drug Therapy (chemotherapy) No. 4 of the Department of Drug Therapy, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-150-154

Клинический случай / Clinical case

Многолетний эффект пембролизумаба во второй линии терапии распространенного гепатоцеллюлярного рака

И.А. Джанян✉, https://orcid.org/0000-0002-6323-511X, i-dzhanyan@mail.ru
В.В. Бредер, https://orcid.org/0000-0002-6244-4294, vbreder@yandex.ru
О.И. Борисова, https://orcid.org/0000-0002-6830-0064, dr_borisova@mail.ru
К.К. Лактионов, https://orcid.org/0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

Резюме
Выбор оптимальной терапии и последовательности терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) остается непростой задачей для врача-онколога. Применение ингибиторов контрольных точек позволяет получать лекарственное лечение пациентам, которым противопоказана терапия тирозинкиназными ингибиторами или вследствие плохого функционального статуса печени (цирроз Child-Pugh B). Данное клиническое наблюдение иллюстрирует длительный эффект при применении пембролизумаба в качестве 2-й линии терапии у пациентки с распространенным ГЦР, не переносившей сорафениб в стандартной и редуцированной дозах в 1-й линии. С августа 2017 г. по сентябрь 2019 г. было проведено 35 курсов иммунотерапии пембролизумабом с удовлетворительной переносимостью. Наилучший ответ – частичная регрессия опухоли – достигнут после 18 мес. терапии и сохраняется до сегодняшнего дня. Активация вирусного гепатита С была полностью элиминирована в кратчайшие сроки препаратами прямого противовирусного действия без прерывания иммунотерапии. Более благоприятный профиль токсичности и возможность применения у пациентов с нарушением функции печени (Child-Pugh 7–8 баллов) или с непереносимой токсичностью мультикиназных ингибиторов делают иммунотерапевтические препараты методом выбора у данной категории больных.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, вторая линия, ингибиторы контрольных точек, пембролизумаб, иммунотерапия

Для цитирования: Джанян И.А., Бредер В.В., Борисова О.И., Лактионов К.К. Многолетний эффект пембролизумаба во второй линии терапии распространенного гепатоцеллюлярного рака. *Медицинский совет*. 2021;(20):150–154. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-150-154.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pembrolizumab as second line therapy for hepatocellular patient

Irina A. Dzhanyan✉, https://orcid.org/0000-0002-6323-511X, i-dzhanyan@mail.ru
Valeriy V. Breder, https://orcid.org/0000-0002-6244-4294, vbreder@yandex.ru
Olga I. Borisova, https://orcid.org/0000-0002-6830-0064, dr_borisova@mail.ru
Konstantin K. Laktionov, https://orcid.org/0000-0003-4469-502X, lkoskos@mail.ru
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract
The optimal hepatocellular cancer (HCC) therapy remains a challenge. Due to checkpoint inhibitors patients with intolerance to the targeted therapy and or those with the impaired liver function can get an appropriate drug therapy. This clinical observation illustrates the long-term effect of pembrolizumab as the 2-line therapy in a patient diagnosed with. Sorafenib in standard doses as first line therapy led to severe toxicity and necessitated the withdrawal of therapy. Although subsequently the doses were reduced and concomitant medications used, sorafenib therapy was discontinued due to pronounced side effects typical of kinase inhibitors. From August 2017 to September 2019, as a part of a clinical study, the patient received 35 courses of immunotherapy with pembrolizumab 200 mg i.v. every 3 weeks, with satisfactory tolerance. The best response - partial tumor regression – was achieved at 84 weeks of therapy and continues to this day. Favorable toxicity profile makes checkpoints inhibitors a good treatment option in patients with impaired liver function (Child-Pugh 7–8 points) or with intolerable toxicity of kinase inhibitors.

Keywords: hepatocellular carcinoma, second line, checkpoint inhibitors, pembrolizumab, sorafenib

For citation: Dzhanyan I.A., Breder V.V., Borisova O.I., Laktionov K.K. Pembrolizumab as second line therapy for hepatocellular patient. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):150–154. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-150-154.

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

© Джанян И.А., Бредер В.В., Борисова О.И., Лактионов К.К., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточная эффективность стандартной терапии распространенного ГЦР, а также отсутствие лечебных опций при непереносимости сорафениба определили необходимость поиска новых методов лечения [1]. Расширение спектра лекарственных возможностей улучшило шансы больных метастатическим ГЦР на получение 2-й и последующих линий терапии, тем самым увеличивая продолжительность жизни пациентов [2]. На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрированы более 10 препаратов различных групп (мультикиназные ингибиторы, моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек иммунного надзора), однако до 2017 г. возможности врача-онколога ограничивались применением сорафениба и химиотерапией с включением препаратов платины и гемцитабина. После прогрессирования или в случае непереносимости сорафениба возможности лекарственного лечения считались исчерпанными. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина (далее – НМИЦ онкологии) на тот момент единственной доступной возможностью получения лекарственной терапии для пациентки было назначение препарата пембролизумаб, которой и посвящен данный клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

У пациентки М., 1937 г.р., в 2003 г. выявлен вирусный гепатит С, пациентка находилась под наблюдением гепатолога, ежегодно проходила обследование. В 2014 г. впервые выявлено объемное образование в печени, были неоднократные биопсии, опухолевого роста в пределах гистологического материала не было обнаружено, противовирусная терапия (до начала противоопухолевого лечения) не проводилась.

В феврале 2017 г. по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости зафиксирован рост образования, пациентка была направлена в НМИЦ онкологии. 22.03.2017 г. выполнена пункция опухоли печени, получена морфологическая верификация диагноза – гепатоцеллюлярный рак. При дообследовании в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлено метастатическое поражение легких. Пациентке рекомендована 1-я линия терапии сорафенибом в дозе 800 мг/сут. Прием начат 24.04.2017 г. Через 3 нед. после начала терапии пациентка отметила появление сыпи на коже рук и ног, доза препарата была редуцирована до 600 мг/сут. На фоне сниженной дозы появились жалобы на диарею до 7 раз в сутки, подъемы артериального давления до 180/100 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии. Прием сорафениба был приостановлен, в течение 8 дней на фоне адекватной сопутствующей терапии (гипотензивные, противодиарейные, местные стероидные препараты) токсичность регрессировала. Принято решение о возобновлении сорафениба в дозе 400 мг 1 раз в день, однако на сниженной дозе

Рисунок 1. КТ органов брюшной полости до начала терапии от 21.08.2017 г.
Figure 1. Abdominal CT scan dated August 21, 2017 prior to initiating a therapy



Рисунок 2. КТ органов брюшной полости от 03.12.2018 г.
Figure 2. Abdominal CT scan dated December 03, 2018

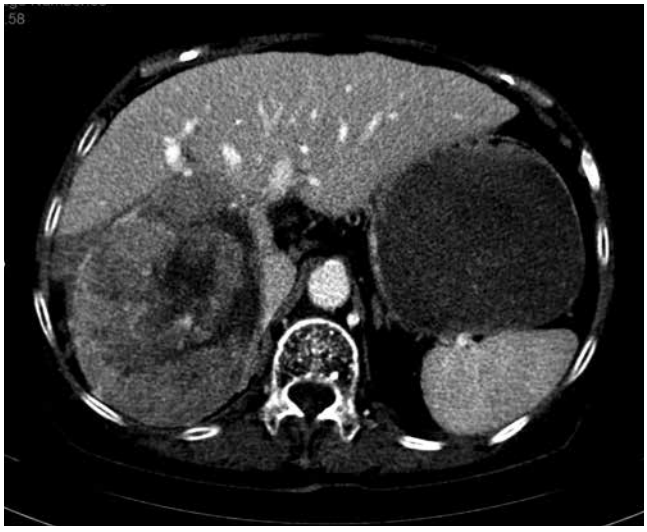


Рисунок 3. КТ органов брюшной полости от 16.01.2019 г.
Figure 3. Abdominal CT scan dated January 16, 2019



препарата отмечалось появление сыпи, покрывающей более 50 % кожи, также возобновились эпизоды повышения АД до 210/100 мм рт. ст. Уже 26.06.2017 г. принято решение об окончательной отмене сорафениба в связи с непереносимой токсичностью, продолжительность таргетной терапии составила 9 нед. В августе 2017 г. пациенткой начата терапия препаратом пембролизумаб в дозе 200 мг. Стадия на момент начала терапии BCLC – C, T3aN0M1, IV (метастазы в легкие). Альфа-фетопротеин (АФП) перед началом терапии – 24,69 МЕ/мл. В общем анализе крови перед началом лечения отмечена клинически незначимая тромбоцитопения, в биохимическом анализе крови – повышение печеночных трансаминаз 1-й степени.

НАБЛЮДЕНИЕ И ИСХОД

С 29.08.2017 г. начата терапия пембролизумабом 200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день (*рис. 1*). После 5 введений достигнута стабилизация (–21%) опухолевого процесса по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). После 5-го введения (через 12,6 нед. от начала терапии) выявлено нежелательное явление (НЯ) – кожная сыпь 2-й степени, сопровождающаяся зудом. Данное НЯ потребовало отсрочки проведения 6-го курса терапии на одну неделю, были использованы местные стероидные средства с положительным эффектом. На 19 нед. (после 6-го введения) зарегистрирована кожная сыпь 3-й степени, терапия пембролизумабом была прервана, назначена системная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – метилпреднизолон 1 мг/кг, на фоне чего кожная сыпь регрессировала до 1-й степени через 7 дней. Далее выполнено поэтапное снижение дозы ГКС. Терапия возобновлена с 19.01.2018 г. При плановой КТ от 11.09.2018 г. (после 18-го введения, 54 нед.) выявлено рентгенологическое прогрессирование заболевания в виде роста первичной опухоли (+21% от наилучшего ответа). Учитывая отсутствие клинического ухудшения, было решено продолжить терапию. В ноябре 2018 г. у пациентки отмечено повышение трансаминаз 2-й степени, что было связано с активацией вирусного гепатита С, и после консультации с гепатологом пациентка начала противовирусную терапию препаратом Велпанат с декабря 2019 г. (*рис. 2*). При очередном обследовании по данным КТ в январе 2019 г. был отмечено уменьшение опухоли (–13% от изначального размера) (*рис. 3*). 11.09.2019 г. выполнено последнее введение пембролизумаба, пациентка переведена в фазу наблюдения. Объективный ответ со стороны опухоли сохраняется на сегодняшний день (частичная регрессия –48% по данным RECIST 1.1), клинически значимой токсичности более не отмечалось. В настоящее время пациентка не получает другой противоопухолевой терапии. По данным последнего обследования в январе 2021 г. выявлен нормальный уровень АФП, аваскулярное образование в печени прежних размеров – сохраняется полный эффект, цирроз печени CP – A в исходе вирусного гепатита С (вирус в крови не определяется). Время наблюдения данной пациентки с момента установки диагноза составляет 54,3 мес., с начала терапии пембролизумабом/плацебо – 49,2 мес. (более 4 лет).

ОБСУЖДЕНИЕ

Появление иммунотерапии в арсенале онколога расширило возможности лекарственного лечения больных ГЦР. Благоприятный профиль токсичности, хорошая переносимость и отсутствие доказанного влияния на течение вирусных гепатитов и сопутствующего цирроза печени [3, 4] позволяют назначать пембролизумаб и др. ингибиторы контрольных точек иммунного надзора пациентам, имеющим те или иные противопоказания к применению мультикиназных ингибиторов. Потенциальные предикторы эффективности иммунотерапии ГЦР до сих пор не найдены, о чем свидетельствует ряд исследований, таких как CheckMate-459, CheckMate-040, KEYNOTE-224, KEYNOTE-240. Корреляции уровня экспрессии PD-L1 с результатами лечения выявлено не было [3–8]. Различный ответ на иммунотерапию, очевидно, обусловлен гетерогенностью ГЦР [5, 9]. С внедрением в практику иммунотерапевтических препаратов все больше внимания уделяется развитию специфических осложнений – иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), их своевременному выявлению и лечению. Так, в данном клиническом наблюдении авторы столкнулись с развитием иммуноопосредованной кожной сыпи, площадь поражения кожных покровов составила более 50% и сопровождалась выраженным зудом. По данным результатов клинического исследованиия KEYNOTE-240, иммуноопосредованные НЯ были зарегистрированы у 51 пациента (18,3%) в группе пембролизумаба и у 11 (8,2%) в группе плацебо, из наиболее распространенных – гипотиреоз (5%), гипертиреоз (3,2%) и пневмонит (3,6%). Тяжелые кожные реакции 3–4-й степени составили 2,2% от всех НЯ [10]. Своевременное назначение адекватного лечения (в данном клиническом случае – применение системных ГКС) позволило быстро купировать симптомы и сохранить качество жизни пациентки. Однако даже в случае отмены терапии в связи с развитием серьезных иоНЯ возможно развитие продолжительных ответов опухоли на лечение. Также стоит обратить внимание на специфику рентгенологической оценки опухолевого ответа на терапию: в процессе лечения наблюдалось увеличение целевых очагов на 21% от наилучшего ответа, что соответствовало критериям прогрессирования заболевания по RECIST 1.1. Учитывая отсутствие клинических признаков прогрессирования и снижение уровня АФП, было принято решение продолжить иммунотерапию, затем у пациентки зарегистрирована активация вирусного гепатита С, и была назначена противовирусная терапия с полной эрадикацией вируса, после назначения которой у пациентки на первом контрольном исследовании выявлено уменьшение опухоли, что, скорее всего, связано с назначением пря-

мых противовирусных агентов в сочетании с иммунотерапией. Принципиальным моментом для принятия решения о наличии прогрессирования заболевания на фоне иммунотерапии является рекомендация по продолжению лечения до повторного рентгенологического подтверждения факта прогрессирования. В отсутствие значимого ухудшения общего состояния пациента критически важными оказываются клиническая оценка врачом вероятной пользы от продолжения иммунотерапии [11]. Сохранение качества жизни пациента в процессе и после терапии должно являться несомненным приоритетом лечащего врача.

Результаты исследования KEYNOTE-240 показали, что медиана ВБП для пембролизумаба составила 3,0 мес. по сравнению с 2,8 мес. для плацебо (HR 0,775; 95% ДИ 0,609–0,987; p = 0,0186). Медиана общей выживаемости (ОВ) в исследуемой и контрольной группах составила 13,9 мес. и 10,6 мес. соответственно (ОР 0,781; 95% ДИ 0,611–0,998; p = 0,0238). Пембролизумаб индуцировал частоту объективного ответа (ЧОО) 18,3% (95% ДИ, 14,0–23,4%), по сравнению с 4,4% (95% ДИ, 1,6–9,4%) при использовании только поддерживающей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем клиническом случае пембролизумаб показал высокую эффективность в лечении распространенного ГЦР у пожилой пациентки во 2-й линии лечения при непереносимости сорафениба; достигнутый эффект сохраняется уже более двух лет с момента окончания терапии. Низкая токсичность, отсутствие негативного влияния на течение вирусных гепатитов, возможность длительного противоопухолевого ответа делают ингибиторы контрольных точек иммунного пути вариантом выбора для категории больных с нарушением функции печени или непереносимостью таргетной терапии. Возможная одновременная с иммунотерапией противовирусная терапия хронического гепатита С безопасна и эффективна в эрадикации вируса. Своевременное выявление и коррекция иммуноопосредованных побочных эффектов терапии способствует сохранению качества жизни пациентов.

Поступила / Received 07.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 24.10.2021
Принята в печать / Accepted 01.11.2021

Список литературы

1. Казанцева М.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Иммунотерапия гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы. *Медицинский совет*. 2019;(10):15–21. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21.
2. Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M. et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. 2018;69(2):353–358. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010.
3. El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzim T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate 040. *J Clin Oncol*. 2018;36(4_suppl):475–475. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.475.
4. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattan S., Ogasawara S., Palmer D. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a nonrandomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940–952. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
5. Бредер В. В., Лактионов К.К. Вторая линия лечения гепатоцеллюлярного рака: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2019;(19):30–36. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-30-36.
6. Yau T., Park J.-W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J. et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*. 2019;30(5 Suppl.):v874–875. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.029.
7. Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492–2502. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
8. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y. et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15_suppl):516. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004.
9. Llovet J.M., Montal R., Sia D., Finn R.S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(10):599–616. https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4.
10. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.Y. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193–202. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307.
11. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Реутова Е.В., Борисова О.И., Ардзинба М.С. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(10):10–14. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14.

References

1. Kazantseva M.A., Breder V.V., Laktionov K.K. Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(10):15–21. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21.
2. Finn R.S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M. et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol*. 2018;69(2):353–358. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010.
3. El-Khoueiry A.B., Melero I., Yau T.C., Crocenzim T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Impact of antitumor activity on survival outcomes, and nonconventional benefit, with nivolumab (NIVO) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Subanalyses of CheckMate 040. *J Clin Oncol*. 2018;36(4_suppl):475–475. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.475.
4. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattan S., Ogasawara S., Palmer D. et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a nonrandomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940–952. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
5. Breder V.V., Laktionov K.K. Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(19):30–36. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-30-36.
6. Yau T., Park J.-W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J. et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol*. 2019;30(5 Suppl.):v874–875. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.029.
7. Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C. et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492–2502. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2.

8. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.-Y. et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):516. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004
9. Llovet J.M., Montal R., Sia D., Finn R.S. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(10):599–616. https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4.
10. Finn R.S., Ryoo B.-Y., Merle P., Kudo M., Bouattour M., Lim H.Y. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):193–202. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307.
11. Yudin D.I., Laktionov K.K., Sarantseva K.A., Breder V.V., Reutova E.V., Borisova O.I., Ardzinba M.S. Pseudoprogression in patients on immunotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(10):10-14. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signeds informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Джанян Ирина Анатольевна, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; i-dzhanyan@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; vbreder@yandex.ru

Борисова Ольга Игоревна, врач-онколог, онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; dr_borisova@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое отделение №17), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; lkoskos@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Dzhanyan, Oncologist at the Department of Chemotherapy No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; i-dzhanyan@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher at the Department of Chemotherapy No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; vbreder@yandex.ru

Olga I. Borisova, Oncologist at the Department of Chemotherapy No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; dr_borisova@mail.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work of the Research Institute of Clinical Oncology, Head of the Department of Chemotherapy No. 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-156-159

Клинический случай / Clinical case

Двойная анти-HER2 блокада в поздних линиях лечения метастатического HER2-положительного рака молочной железы

М.А. Фролова✉, https://orcid.org/0000-0002-8149-0085, drfrolova@yandex.ru
М.Б. Стенина, mstenina@mail.ru
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме
В последние годы появились широкие возможности лечения больных метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, благодаря чему продолжительность жизни этой категории больных сегодня является наибольшей по сравнению с другими подтипами. Добавление пертузумаба к трастузумабу и доцетакселу продемонстрировало увеличение общей выживаемости, в связи с чем данный режим признан стандартом 1-й линии лечения. Оптимальным вариантом 2-й линии терапии является трастузумаб эмтанзин. Далее могут применяться различные комбинации цитостатиков и анти-HER2 направленных агентов. Представляется интересным выбор тактики в поздних линиях лечения тех больных, которые ранее не получали пертузумаб: стоит ли его назначать и с чем лучше комбинировать. Одним из возможных вариантов является комбинация эрибулина с двойной анти-HER2 блокадой трастузумабом и пертузумабом. Эрибулин является антимикротрубочковым агентом, вызывает необратимую блокаду митоза. Кроме того, он обладает немитотическими эффектами: в экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрирована его способность восстанавливать нормальную васкуляризацию опухоли, уменьшать степень гипоксии и, как следствие, снижать способность опухолевых клеток к миграции и инвазии. В данной статье представлен клинический случай применения эрибулина с двойной анти-HER2 блокадой в 6-й линии лечения больной метастатическим HER2-положительным раком молочной железы. Был продемонстрирован длительный контроль болезни (в течение двух лет) с удовлетворительным качеством жизни.

Ключевые слова: HER2-положительный метастатический рак молочной железы, двойная анти-HER2 блокада, трастузумаб, пертузумаб, эрибулин

Для цитирования: Фролова М.А., Стенина М.Б. Двойная анти-HER2 блокада в поздних линиях лечения метастатического HER2-положительного рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2021;(20):156–159. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-156-159.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dual anti-HER2 blockade in late-line treatment of metastatic HER2-positive breast cancer

Mona A. Frolova✉, https://orcid.org/0000-0002-8149-0085, drfrolova@yandex.ru
Marina B. Stenina, mstenina@mail.ru
Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract
In recent years, there has been a wide range of treatment options for patients with metastatic HER2-positive breast cancer, resulting in the highest life expectancy for these patients among all subtypes. The addition of pertuzumab to trastuzumab and docetaxel has been shown to increase overall survival and is therefore recognized as the standard first-line treatment. The most optimal second-line treatment option is trastuzumab emtansine. In addition, various combinations of cytostatics and anti HER2 targeting agents can be used. The choice of treatment options in heavily pretreated patients is of great interest. If they have not previously received pertuzumab, is it worth to use it and which combination is the best? One possible option is the combination of eribulin with the dual anti-HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab. Eribulin is an anti-microtubule agent that irreversibly blocks mitosis. In addition, it has non-mitotic effects – in vivo and in vitro experiments demonstrated its ability to restore normal tumor vascularization, reduce the area of hypoxia and, as a consequence, decrease tumor cells migration and invasion. This article represents a clinical case of the use of eribulin with double anti-HER2 blockade in the 6th line of treatment in a patient with metastatic HER2-positive breast cancer. Long-term control of the disease (within 2 years) with a satisfactory quality of life has been demonstrated.

Keywords: HER2-positive metastatic breast cancer, double anti-HER2 blockade, trastuzumab, pertuzumab, eribulin

For citation: Frolova M.A., Stenina M.B. Dual anti-HER2 blockade in late-line treatment of metastatic HER2-positive breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):156–159. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-156-159.

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

© Фролова М.А., Стенина М.Б., 2021

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику анти-HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) направленной терапии и в частности трастузумаба позволило кардинально изменить судьбу больных ранним и распространенным HER2-положительным раком молочной железы (РМЖ). На сегодняшний день медиана продолжительности жизни больных метастатическим HER2-положительным РМЖ, особенно с экспрессией гормональных рецепторов, является наибольшей по сравнению с другими подтипами [1, 2]. Это стало возможным благодаря использованию новых препаратов анти-HER2 направленного действия с различным механизмом действия, таких как лапатиниб, пертузумаб, T-DM1. В 2011 г. стали известны результаты исследования CLEOPATRA [3], которое показало, что добавление пертузумаба к комбинации трастузумаба и доцетаксела в 1-й линии лечения метастатического HER2-позитивного РМЖ привело к увеличению медианы времени до прогрессирования с 12,4 до 18,5 мес. (относительный риск (ОР) 0,65; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,78; p < 0,001). На основании этого в июне 2012 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) утвердило комбинацию пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела в качестве стандарта 1-й линии лечения метастатического HER2-позитивного РМЖ[1]. Позднее были показаны результаты по общей выживаемости, и оказалось, что добавление пертузумаба приводит к значимому, на 15,7 мес., увеличению медианы продолжительности жизни (с 40,8 до 56,5 мес.) [4].

Еще одним препаратом с принципиально новым механизмом действия, воздействующим на HER2-позитивный РМЖ, стал T-DM1 (трастузумаб эмтанзин), представляющий собой конъюгат трастузумаба с цитотоксическим агентом, стабилизирующим микротрубочки. Такое сочетание позволяет противоопухолевым агентам проникать непосредственно в HER2-позитивные опухолевые клетки, минимизируя воздействие на здоровые ткани. В 2012 г. стали известны результаты рандомизированного исследования III фазы EMILIA, в котором T-DM1 применялся уже у пациентов, ранее получавших лечение трастузумабом и таксанами. В качестве группы сравнения использовалась стандартная на тот момент комбинация капецитабина + лапатиниба [5]. Частота объективных эффектов была выше в группе T-DM1 (43,6%; 95% ДИ 38,6–48,6) против группы сравнения (30,8%; 95% ДИ 26,3–35,7; p < 0,001). Лечение в группе T-DM1 привело к значительному улучшению отдаленных результатов: медиана времени до прогрессирования при лечении T-DM1 составила 9,6 и 6,4 мес. – в группе сравнения (ОР 0,65; 95% ДИ 0,55–0,77; p < 0,001). Увеличение выживаемости в группе T-DM1 наблюдалось независимо от линии терапии по поводу метастатического процесса, а также у больных при прогрессировании после адъювантной или неоадъювантной терапии раннего рака. При промежуточном анализе общей выживаемости T-DM1 значительно увеличивал медиану продолжительности жизни по сравнению с группой «капецитабин + лапатиниб» (30,9 и 25,1 мес.; ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,85; p < 0,001). Частота нежелательных явлений 3–4-й степени была выше при использовании комбинации «капецитабин + лапатиниб», чем при лечении T-DM1 (57 и 40,8%). На основании более высокой эффективности и относительно низкой токсичности T-DM1 был признан стандартом 2-й линии терапии метастатического HER2-позитивного РМЖ.

Таким образом, на сегодняшний день сложился алгоритм лечения диссеминированного HER2-положительного рака молочной железы: 1-я линия – таксаны в комбинации с трастузумабом и пертузумабом; 2-я линия – T-DM1, далее – лапатиниб + капецитабин и различные цитостатики в комбинации с трастузумабом [6]. Однако в реальной клинической практике данный алгоритм не всегда выполним в силу ряда причин. Возникает вопрос: если пертузумаб не использовался в 1-й линии лечения, можем ли мы применять этот препарат в последующем и с какими цитостатиками. Одним из последних цитостатиков, вошедших в клиническую практику для лечения больных РМЖ, является эрибулин.

Эрибулин представляет собой синтетический аналог халихондрина B – соединения, которое исходно было выделено из морской губки. Так же как и таксаны и винкаалкалоиды, эрибулин является антимикротрубочковым агентом. По механизму действия эрибулин, в отличие от таксанов, подавляет полимеризацию, но не влияет на процесс деполимеризации микротрубочек. Соединяясь с β-тубулином на положительном конце микротрубочки, эрибулин приводит к ингибированию роста микротрубочек и секвестрации их в неактивные конгломераты [7, 8]. В результате этого останавливается деление клетки во время митоза и клетка вступает в апоптоз [9, 10]. В отличие от других микротрубочковых агентов, эрибулин приводит к необратимому блокированию митоза, а также активен при мутациях β-тубулина [11, 12]. Помимо воздействия на микротрубочки, эрибулин обладает рядом других немитотических эффектов в отношении опухолевых клеток. Так, под воздействием эрибулина происходит восстановление нормальной васкуляризации опухоли, в результате чего уменьшается зона гипоксии внутри опухоли [13]. Улучшение перфузии и уменьшение гипоксии, в свою очередь, приводят к мезенхимально-эпителиальному переходу [14, 15], который, в отличие от обратного процесса, способствует снижению миграции и инвазии опухолевых клеток [16]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* было показано, что под воздействием эрибулина повышается экспрессия эпителиальных и снижается экспрессия мезенхимальных маркеров [17]. В итоге уменьшается агрессивность опухоли и, возможно, повышается чувствительность к последующим линиям химиотерапии [18]. В клинических исследованиях EMBRACE [19] и 301 [20] изучалась эффективность эрибулина в сравнении с терапией по выбору врача или капецитабином у больных, получавших ранее химиотерапию по поводу метастатической болезни. В объединенном анализе, включавшем 1644 больных, было показано увеличение общей продолжительности жизни с 12,6 до 15,0 мес. в группе эрибулина (ОР 0,85, 95% ДИ 0,768–0,948, p = 0,002) [21]. В исследования включались больные со всеми подтипами РМЖ, включая HER2-положительный, однако анти-HER2 направленная терапия в то время не назначалась. По этой причине

[1] PERJETA® (pertuzumab). Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125409s051lbl.pdf.

в финальный анализ больные с HER2-положительными опухолями не вошли. По результатам этих исследований эрибулин был зарегистрирован для применения у больных HER2-отрицательным РМЖ после прогрессирования на терапии антрациклинами и таксанами. В дальнейшем стали проводиться исследования и у больных HER2-положительным раком в сочетании с анти-HER2 терапией. В исследовании II фазы изучалась эффективность комбинации эрибулина и трастузумаба в 1-й линии лечения метастатического HER2-положительного РМЖ [22]. Частота объективного ответа составила 71,2%, а медиана времени без прогрессирования – 11,6 мес., что было сопоставимо с эффективностью доцетаксела и трастузумаба в исследовании CLEOPATRA.

В настоящей статье мы приводим результаты собственного клинического наблюдения применения эрибулина с двойной анти-HER2 блокадой в поздних линиях лечения пациентки с метастатическим HER2-положительным РМЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больная Т., 38 лет. В феврале 2008 г. диагностирован рак правой молочной железы cT4N3M0. Дважды была выполнена core-биопсия опухоли. Гистологически – комплексы внутрипротокового, безинвазивного рака. Однако с учетом клинической картины (отек и гиперемия кожи, инфильтрация ткани молочной железы), а также цитологически верифицированного поражения аксиллярных лимфоузлов было решено начать лечение с неоадъювантной химиотерапии. С 21 февраля по 26 июня 2008 г. были проведены 6 курсов индукционной химиотерапии по схеме FAC (доксорубицин 50 мг/м^2 + циклофосфамид 500 мг/м^2 + 5-фторурацил 500 мг/м^2) внутривенно капельно 1 раз в 3 нед. с некоторым положительным эффектом. 29 июля 2008 г. выполнена радикальная мастэктомия справа. Гистологическое заключение: инвазивный протоковый рак с метастазами в 8 лимфоузлах. рецепторы к эстрогенам (РЭ) +, рецепторы к прогестерону (РП) +, HER2 3+. С 18 августа по 10 декабря 2008 г. проведены 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме «доцетаксел + циклофосфамид». Проведена адъювантная лучевая терапия на послеоперационный рубец и регионарные зоны в суммарной очаговой дозе (СОД) 44 Гр. С декабря 2008 по декабрь 2009 г. пациентка получала адъювантную терапию трастузумабом 6 мг/кг 1 раз в 3 нед. и тамоксифеном 20 мг/сут внутрь ежедневно. В ноябре 2009 г. появилась гиперемия в области послеоперационного рубца. Антигистаминная и противовоспалительная терапии – без эффекта. В январе 2010 г. выявлена опухолевая инфильтрация в области послеоперационного рубца (при гистологическом исследовании – комплексы раковых клеток). Проведены 6 курсов химиотерапии по схеме «паклитаксел + трастузумаб + эверолимус» с полной регрессией опухолевого процесса. До декабря 2010 г. получала поддерживающую терапию трастузумабом в монорежиме. В январе 2011 г. вновь отмечено появление опухолевой инфильтрации в зоне послеоперационного рубца. С 8 февраля 2011 по 20 марта 2012 г. проведены 17 курсов химиотерапии по схеме «капецитабин + лапатиниб» с полным эффектом после трех курсов. При контрольном обследовании в марте 2012 г. выявлено прогрессирование за счет увеличения площади опухолевой инфильтрации в области послеоперационного рубца. С 13 апреля по 28 августа 2012 г. проведены 6 курсов химиотерапии по схеме «винорелбин + трастузумаб». В июле 2012 г. выявлено вторичное поражение левой молочной железы. Выполнена биопсия опухоли. Гистологически – инфильтративный дольковый рак 2-й ст. злокачественности. РЭ 0 баллов, РП 0 баллов, HER2 3+, Ki-67 75%. С 13 августа по 5 сентября 2012 г. проведен курс лучевой терапии на область левой молочной железы в СОД 50 изоГр, левых аксиллярных лимфоузлов в СОД 46 изоГр. С сентября 2012 года по май 2013 г. получала поддерживающую терапию по схеме «лапатиниб + трастузумаб», на фоне которой отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса в области передней грудной стенки справа. С июня 2013 по сентябрь 2014 г. получала терапию T-DM1 с полным эффектом после 2-го курса. В сентябре 2014 г. вновь появились внутрикожные образования в зоне послеоперационного рубца, а также неврологические симптомы (головокружение, головные боли). При МРТ выявлено очаговое образование в правой гемисфере мозжечка размерами 3,4 × 2,8 см. 10 ноября 2014 г. выполнено удаление этого образования, далее проводилась лучевая терапия на послеоперационную полость в СОД 30 Гр. С 17 декабря 2014 по октябрь 2015 г. получала метрономную химиотерапию по следующей схеме: эндоксан 50 мг/сут внутрь + метотрексат по 2,5 мг 2 раза в день 2 раза в неделю внутрь + лапатиниб 1250 мг/сут внутрь ежедневно со стабилизацией опухолевого процесса. В связи с дальнейшим прогрессированием опухолевого процесса с ноября 2015 г. начата терапия по схеме «эрибулин 1,4 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни + трастузумаб 6 мг/кг + пертузумаб 840 мг (нагрузочная доза), затем 420 мг каждые 3 нед.», на фоне которой была достигнута стабилизация опухолевого процесса. Переносимость терапии была удовлетворительной, из побочных эффектов следует отметить нейтропению 2–3-й ст., диарею 1–2-й ст. Терапия продолжалась до октября 2017 г. Далее в связи с прогрессированием опухолевого процесса (появления метастазов в легких) переведена на терапию паклитакселом и трастузумабом. В мае 2018 г. пациентка погибла от прогрессирования опухолевого процесса. Таким образом, общая продолжительность жизни после появления метастатической болезни составила более 8 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартом 1-й линии лечения при метастатическом HER2-положительном РМЖ является комбинация таксанов с двойной анти-HER2 блокадой трастузумабом и пертузумабом. Однако в реальной клинической практике это не всегда возможно. Часто у клиницистов возникает вопрос, можем ли мы использовать пертузумаб в поздних линиях лечения, если он не применялся ранее. И если да, то с каким цитостатиком его лучше комбинировать. Клинических исследований, посвященных данному вопросу, немного. Одним из них является исследование II фазы, в котором изучалась эффективность комбинации эрибулина с трастузумабом и пертузумабом у предлечен-

ных пациенток [23]. Медиана предшествующих линий химиотерапии по поводу метастатической болезни составила 3,5 (1–9). Фармакокинетика эрибулина в этой комбинации не отличалась от фармакокинетики препарата в монорежиме. Частота объективного ответа составила 34,8%, медиана времени без прогрессирования – 42,6 нед. Наиболее частым побочным явлением была нейтропения 3–4-й степени (66,7% больных).

В приведенном нами клиническом случае пациентка получала комбинацию эрибулина с трастузумабом и пертузумабом в качестве 6-й линии лечения по поводу метастатического HER2-положительного РМЖ. В результате данной терапии была достигнута длительная стабилизация болезни (в течение двух лет!) с удовлетворительным качеством жизни. В предшествующих линиях терапии пациентка получала различные комбинации цитостатиков с трастузумабом, лапатинибом, T-DM1. Важно отметить, что пациентка ранее получила лечение по поводу метастатического поражения головного мозга, после которого прожила 3 года и 9 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует возможность длительного контроля болезни на фоне терапии эрибулином с двойной анти-HER2 блокадой трастузумабом и пертузумабом в поздних линиях лечения метастатического HER2-положительного РМЖ.

Поступила / Received 27.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2021
Принята в печать / Accepted 23.10.2021

Список литературы / References

1. Dawood S., Broglio K., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):92–98. https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.9844.
2. Lobbezoo D.J., van Kampen R.J., Voogd A.C., Dercksen M.W., van den Berkmortel F., Smilde T.J. et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):507–514. https://doi.org/10.1007/s10549-013-2711-y.
3. Baselga J., Cortés J., Kim S.B., Im S.A., Hegg R., Im Y.H. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109–119. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216.
4. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724–734. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513.
5. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(19):1783–1791. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124.
6. 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.
7. Doodhi H., Prota A.E., Rodríguez-García R., Xiao H., Custar D.W., Bargsten K. et al. Termination of Protofilament Elongation by Eribulin Induces Lattice Defects that Promote Microtubule Catastrophes. *Curr Biol.* 2016;26(13):1713–1721. https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.053.
8. Smith J.A., Wilson L., Azarenko O., Zhu X., Lewis B.M., Littlefield B.A., Jordan M.A. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry.* 2010;49(6):1331–1337. https://doi.org/10.1021/bi901810u.
9. Okouneva T., Azarenko O., Wilson L., Littlefield B.A., Jordan M.A. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Mol Cancer Ther.* 2008;7(7):2003–2011. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0095.
10. Mc Gee M.M. Targeting the Mitotic Catastrophe Signaling Pathway in Cancer. *Mediators Inflamm.* 2015;146282. https://doi.org/10.1155/2015/146282.
11. Towle M.J., Salvato K.A., Wels B.F., Aalfs K.K., Zheng W., Seletsky B.M. et al. Eribulin induces irreversible mitotic blockade: implications of cell-based pharmacodynamics for in vivo efficacy under intermittent dosing conditions. *Cancer Res.* 2011;71(2):496–505. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-1874.
12. Wilson L., Lopus M., Miller H.P., Azarenko O., Riffle S., Smith J.A., Jordan M.A. Effects of eribulin on microtubule binding and dynamic instability are strengthened in the absence of the βIII tubulin isotype. *Biochemistry.* 2015;54(42):6482–6489. https://doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00745.
13. Funahashi Y., Okamoto K., Adachi Y., Semba T., Uesugi M., Ozawa Y. et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci.* 2014;105(10):1334–1342. https://doi.org/10.1111/cas.12488.
14. Jung H.Y., Fattet L., Yang J. Molecular pathways: linking tumor microenvironment to epithelial-mesenchymal transition in metastasis. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):962–968. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3173.
15. Kashiwagi S., Asano Y., Goto W., Takada K., Takahashi K., Hatano T. et al. Mesenchymal-epithelial Transition and Tumor Vascular Remodeling in Eribulin Chemotherapy for Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2018;38(1):401–410. https://doi.org/10.21873/anticanres.12236.
16. Yoshida T., Ozawa Y., Kimura T., Sato Y., Kuznetsov G., Xu S. et al. Eribulin mesilate suppresses experimental metastasis of breast cancer cells by reversing phenotype from epithelial-mesenchymal transition (EMT) to mesenchymal-epithelial transition (MET) states. *Br J Cancer.* 2014;110(6):1497–1505. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.80.
17. Dybdal-Hargreaves N.F., Risinger A.L., Mooberry S.L. Regulation of E-cadherin localization by microtubule targeting agents: rapid promotion of cortical E-cadherin through p130Cas/Src inhibition by eribulin. *Oncotarget.* 2017;9(5):5545–5561. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23798.
18. Ozawa Y., Okamoto K., Adachi Y., Asano M., Tabata K., Funahashi Y., Matsui J. 36 Suppression of metastasis and improvement of drug distribution by eribulin mesylate. *EJC.* 2014;50(6 Suppl.):17. https://doi.org/10.1016/S0959-8049(14)70162-5.
19. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J.L., Vahdat L.T., Petrakova K. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011;377(9769):914–923. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6.
20. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C., Yelle L., Perez E.A., Velikova G. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):594–601. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.4892.
21. Twelves C., Cortes J., Vahdat L., Olivo M., He Y., Kaufman P.A., Awada A. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;148(3):553–561. https://doi.org/10.1007/s10549-014-3144-y.
22. Wilks S., Puhalla S., O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Berrak E., Song J. et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014;14(6):405–412. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2014.04.004.
23. Araki K., Fukada I., Yanagi H., Kobayashi K., Shibayama T., Horii R. et al. First report of eribulin in combination with pertuzumab and trastuzumab for advanced HER2-positive breast cancer. *Breast.* 2017;35:78–84. https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.015.

Информация об авторах:

Фролова Мона Александровна, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; drfrolova@yandex.ru

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени 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

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-160-166

Клинический случай / Clinical case

Клинический случай лечения метастатического люминального рака молочной железы

А.Ф. Насретдинов[1], А.В. Султанбаев[1]✉, rkodrb@yandex.ru, **К.В. Меньшиков[1,2], Ш.И. Мусин[1,2], Н.И. Султанбаева[1], А.А. Измайлов[1,2], Р.Т. Аюпов[1]**

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

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

Резюме

Современные возможности гормонотерапии открывают для пациента перспективу длительного, комфортного и сравнительно малотоксичного лечения. Долгое время наличие висцеральных метастазов побуждало онкологов отказываться от гормонотерапии в пользу цитостатических средств. В настоящее время даже при наличии висцеральных метастазов клиническими рекомендациями допускается гормональная терапия в условиях отсутствия висцерального криза. В частности, препаратами, позволившими значительно улучшить результаты гормонотерапии, стали так называемые CDK 4/6 ингибиторы, представленные на российском рынке палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом. Каждый из них продемонстрировал свою эффективность в клинических исследованиях. Более того, часты случаи, демонстрирующие преимущества указанной терапии в реальной клинической практике. В статье представлен клинический случай лечения распространенного гормонопозитивного рака молочной железы. Продемонстрирована эффективность лечения CDK 4/6 ингибиторами, проведен сравнительный анализ с данными, полученными в ходе клинических исследований, а также разбор тактики лечения цитомегаловирусной инфекции роговицы на фоне терапии рибоциклибом.

Ключевые слова: клинический случай, люминальный рак молочной железы, CDK 4/6 ингибиторы, рибоциклиб, цитомегаловирусный кератит

Для цитирования: Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Измайлов А.А., Аюпов Р.Т. Клинический случай лечения метастатического люминального рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2021;(20):160–166. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-160-166.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of the treatment of metastatic luminal breast cancer

Ainur F. Nasretdinov[1], Alexander V. Sultanbaev[1]✉, rkodrb@yandex.ru, **Konstantin V. Menshikov[1,2], Shamil I. Musin[1,2], Nadezda I. Sultanbaeva[1], Adel A. Izmailov[1,2], Rustem T. Ayupov[1]**

[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

Hormone therapy currently open up the prospect of long-term, comfortable and relatively low-toxic treatment for patients with hormone receptor – positive advanced breast cancer. For a long time, the presence of visceral metastases prompted oncologists to abandon hormone therapy in favor of cytostatic agents. Now days, even in the presence of visceral metastases, clinical guidelines allow use of modern hormonal therapy in the absence of a visceral crisis. In particular, the so-called CDK 4/6 inhibitors, presented on the Russian market by drugs: palbociclib, ribociclib and abemacyclib, became the drugs that significantly improved the results of hormone therapy. Each of them has demonstrated its effectiveness in clinical trials; moreover, there are lots of clinical cases demonstrating the benefits of this therapy in real clinical practice. The article presents a clinical case of treatment of advanced hormone receptor-positive breast cancer. The effectiveness of treatment with CDK 4/6 inhibitors has been demonstrated, a comparatively analysed with the data obtained in the course of clinical trials. The analysis of the tactics of treatment of cytomegalovirus infection of the cornea during therapy with ribociclib was carried out.

Keywords: clinical case, luminal breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, ribociclib, cytomegalovirus keratitis

For citation: Nasretdinov A.F., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaeva N.I., Izmailov A.A., Ayupov R.T. Clinical case of the treatment of metastatic luminal breast cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):160–166. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-160-166.

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

© Насретдинов А.Ф., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Измайлов А.А., Аюпов Р.Т., 2021

ВВЕДЕНИЕ

К сожалению, в начале XXI в. российские онкологи не располагали большими возможностями гормональной терапии распространенного рака молочной железы. Зачастую все назначения сводились к тамоксифену или ингибиторам ароматазы в комбинации с гозерелином и даже к последовательному применению тамоксифена и ингибиторов ароматазы в случае прогрессирования опухоли на фоне терапии тамоксифеном [1, 2]. Возможности онкологов расширил препарат эксеместан, при помощи которого пытались преодолеть резистентность к тамоксифену, что, по некоторым сообщениям, оказалось вполне возможным: в работе D. Clemett и H.M. Lamb эксеместан показал улучшение выживаемости и ответа на противоопухолевую терапию после прогрессирования на тамоксифене [3].

Кроме того, появившийся позже в рекомендациях mTOR-ингибитор (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина у млекопитающих) эверолимус смог улучшить показатели выживаемости в комбинации с гормонотерапией: комбинация эверолимуса + эксеместана увеличивает выживаемость без прогрессирования (ВБП) в сравнении с эксеместаном до 6,9 мес. против 2,8 соответственно (отношение рисков (ОР) 0,43; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 0,35–0,54; p < 0,001), а комбинация эверолимуса + тамоксифена в сравнении с тамоксифеном после прогрессирования на ингибиторах ароматазы – до 8,6 мес. против 4,5 мес. на тамоксифене (p = 0,002) [4].

Появившийся чуть позже в рутинной практике препарат фулвестрант в монорежиме показал эффективность как в первой линии терапии распространенного гормонопозитивного (ГР+) рака молочной железы (медиана ВБП – 16,6 мес. (95% ДИ: 13,83–20,99) против 13,8 мес. (11,99–16,59) в группе анастрозола) [5], так и после прогрессирования на тамоксифене (медиана времени до прогрессирования (ВДП) – 5,4 мес. на фулвестранте и 3,4 мес. – на анастрозоле (ОР 0,92; 95% ДИ: 0,74–1,14; p = 0,43)) [6]. В работе S. Chia et al. в исследовании EFECT у пациенток после прогрессирования на нестероидных ингибиторах ароматазы фулвестрант и эксеместан продемонстрировали сходные результаты: медиана ВДП составила 3,7 мес. в обеих группах (ОР 0,963; 95% ДИ: 0,819–1,133; p = 0,6531) [7].

Открытие механизмов клеточной прогрессии за счет фосфорилирования белка ретинобластомы, в котором участвуют циклин-зависимые киназы 4/6 (CDK 4/6), привело к появлению нового типа таргетных препаратов – ингибиторов CDK 4/6 [8].

Используемые в настоящее время палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб применяют совместно с гормонотерапией, что привело к улучшению таргетных показателей выживаемости: добавление палбоциклиба к фулвестранту позволило улучшить ВБП по сравнению с фулвестрантом после прогрессирования на стандартной гормонотерапии – 9,5 против 4,6 мес. (ОР 0,46, 95% ДИ: 0,36–0,59, p < 0,0001) [9], а ВБП палбоциклиба в комбинации с летрозолом в первой линии терапии метастатического рака молочной железы оказалась выше ВБП при монотерапии летрозолом – 24,8 против 14,5 мес. (ОР 0,58; 95% ДИ: 0,46–0,72; p < 0,001) [10]; медиана ВБП летрозола с рибоциклибом была больше медианы ВБП летрозола в монорежиме при лечении распространенного ГР+ рака молочной железы у женщин в постменопаузе (ОР 0,568; 95% ДИ: 0,457–0,704; log-rank p = 9,63 × 10^{-8}) [11]. Добавление рибоциклиба к фулвестранту также позволило улучшить результаты противоопухолевой терапии: медиана ВБП – 20,5 мес. в группе фулвестранта с рибоциклибом против 12,8 мес. фулвестранта в монорежиме у пациенток в постменаопаузе (ОР 0,577; 95% ДИ: 0,480–0,732; p < 0,001) [12]. Наконец, добавление абемациклиба к гормонотерапии увеличило показатели ВБП по сравнению со стандартной терапией анастрозолом или летрозолом: медиана в первой группе не достигнута против 14,7 мес. в группе стандартной терапии (ОР 0,54; 95% ДИ: 0,41–0,72; p = 0,000021).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка А., 1984 г., больна с 2012 г., когда была обнаружена опухоль в левой молочной железе. Установлена стадия 2а T2N0M0. По поводу опухоли выполнена резекция левой молочной железы. Гистологически опухоль представляла собой слизистую карциному молочной железы. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ): Er++ PR– Her2/neu++, SISH-амплификация гена отсутствует. Проведена лучевая терапия в послеоперационном режиме, назначена адъювантная гормонотерапия тамоксифеном 20 мг в сутки в течение 5 лет совместно с гозерелином 3,6 мг 1 раз в 28 дней.

В декабре 2016 г. пациентка начала отмечать рост опухоли на шее слева, появился усиливающийся кашель. В апреле 2017 г. при обращении к маммологу выполнена пункция лимфоузла левой надключичной области, цитологически – метастаз аденокарциномы (апрель 2017 г.). Компьютерная томография (КТ) в апреле 2017 г. указала на поражение левых надключичных лимфоузлов, плевры, очаговое поражение легких, интерстициальные изменения легких по типу лимфогенного канцероматоза, очаг в мягких тканях передней грудной стенки с прорастанием в грудные мышцы и распространением в средостение, с деструкцией края грудины и передних пластинок 1-го, 2-го ребер.

С апреля по июнь 2017 г. проведено 4 курса химиотерапии по схеме: доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфан 600 мг/м^2 1 раз в 21 день. КТ-контроль от июля 2017 г.: регресс метастазов в надключичных лимфоузлах, легких, стабильно по плевре и в мягких тканях передней грудной стенки. Пациентка отмечает уменьшение беспокоящего ее кашля.

С августа 2017 г. терапия продолжена в следующем режиме: паклитаксел 80 мг/м^2 еженедельно, гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней. Контрольная КТ в сентябре 2017 г.: надключичные лимфоузлы не визуализируются, регресс очагов в легких до мелких единичных, регресс метаста-

зов по плевре, регресс мягкотканной структуры передней грудной стенки. Терапия паклитакселом продолжена. КТ в ноябре 2017 г.: стабилизация.

По завершении 16 введений паклитаксела в декабре 2017 г. проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ): на фоне фиброза в правом легком единичный очаг 5 мм, очагов по плевре не выявлено, в грудине и передних пластинках 1-го, 2-го ребер – участки деструкции и склеротической перестройки. Очагов повышенного метаболизма не обнаружено. Субъективных симптомов болезни на момент окончания химиотерапии нет.

С января 2018 г. пациентка переведена на поддерживающую терапию: анастрозол 1 мг в день, гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней, золедроновая кислота 4 мг 1 раз в 28 дней.

ПЭТ-КТ в сентябре 2018 г.: данных о наличии метастазов и рецидива не получено, неспецифическая средостенная лимфоаденопатия, склероз в рукоятке грудины и передних пластинках 1-го, 2-го ребер.

ПЭТ-КТ в апреле 2019 г. (*рис. 1*): появление двух активных подмышечных лимфоузлов до 6 мм Sm 1,4, в переднем отрезке 2-го ребра появилась активность Sm 3,2. Расценено как стабилизация заболевания.

ПЭТ-КТ в октябре 2019 г. (*рис. 2*): прогрессии не отмечено. Продолжена гормонотерапия.

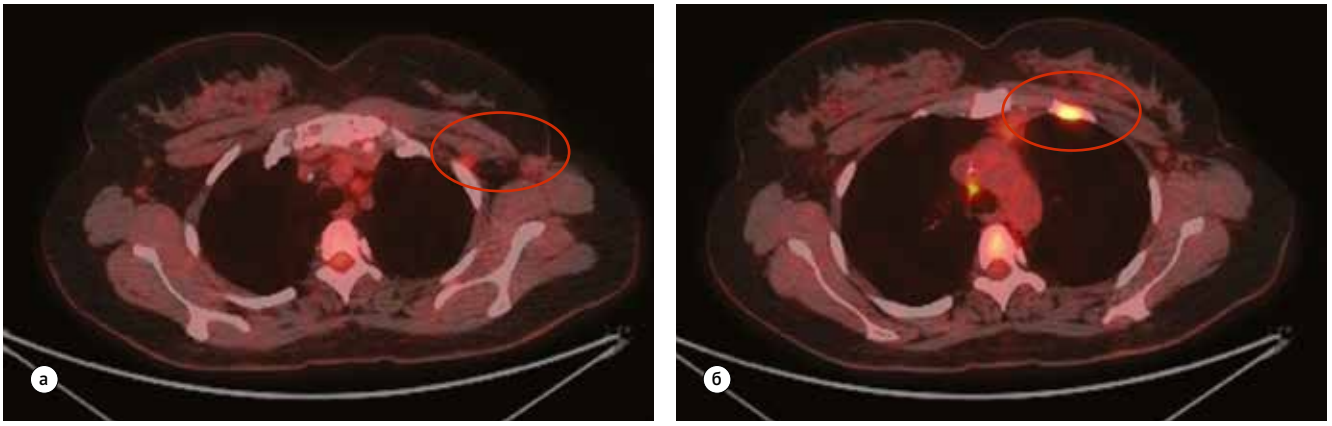
В январе 2020 г. по данным ПЭТ отмечен рост активности метастазов в рукоятке грудины, подмышечных лимфоузлах слева (5 мм), медиастинальных лимфоузлах. Продолжена гормонотерапия ввиду отсутствия симптомов болезни и хорошего самочувствия пациентки.

В апреле 2020 г. больная отметила нарастающий дискомфорт в грудной клетке и в области пораженных лимфоузлов, а по данным КТ отмечены метастазы во внутригрудные лимфоузлы 16 и 17 мм и в левой подмышечной области 12 мм:

- внутригрудные лимфоузлы единичные, измененной структуры, с неровными контурами: справа паратрахеальный 16 х 16 мм, бифуркационный 17 х 14 мм. В левой подмышечной области лимфоузлы (пекторальные, подмышечные) измененной структуры, округлой формы, размером до 12 х 11 мм. В рукоятке грудины, в передних отрезках 1-го, 2-го ребер слева зоны неоднородной структуры с чередованием участков деструкции и склероза, с нечеткими неровными контурами.

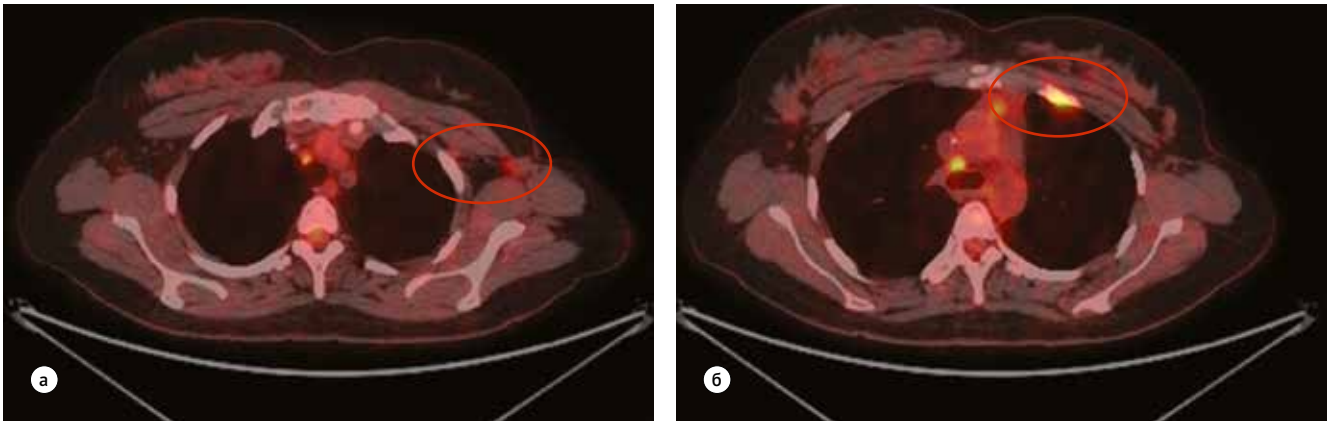
ПЭТ-КТ в апреле 2020 г. (*рис. 3*): нарастание метаболической активности во всех ранее отмеченных очагах, появление метастазов в парастернальном лимфоузле.

Рисунок 1. Позитронно-эмиссионная томография от апреля 2019 г.
Figure 1. Positron emission tomography scan from April 2019



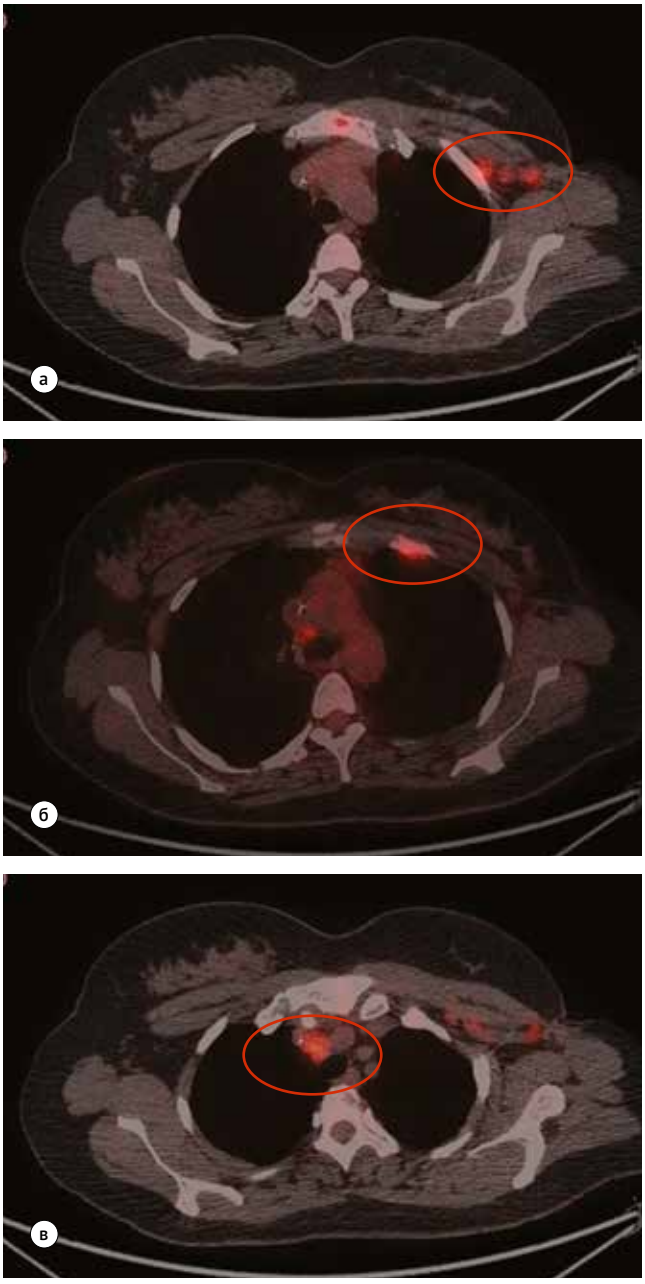
а – отмечены пораженные лимфоузлы в левой подмышечной области; б – очаг в переднем отрезке 2-го ребра слева
a – affected lymph nodes in the left axillary region are marked; b – focus in the anterior segment of the 2nd left rib

Рисунок 2. Позитронно-эмиссионная томография от октября 2019 г.
Figure 2. Positron emission tomography scan from October 2019.



а – отмечены пораженные лимфоузлы в левой подмышечной области; б – очаг в переднем отрезке 2-го ребра слева
a – affected lymph nodes in the left axillary region are marked; b – focus in the anterior segment of the 2nd left rib

● ***Рисунок 3.*** Позитронно-эмиссионная томография от апреля 2020 г.
● ***Figure 3.*** Positron emission tomography scan from April 2020

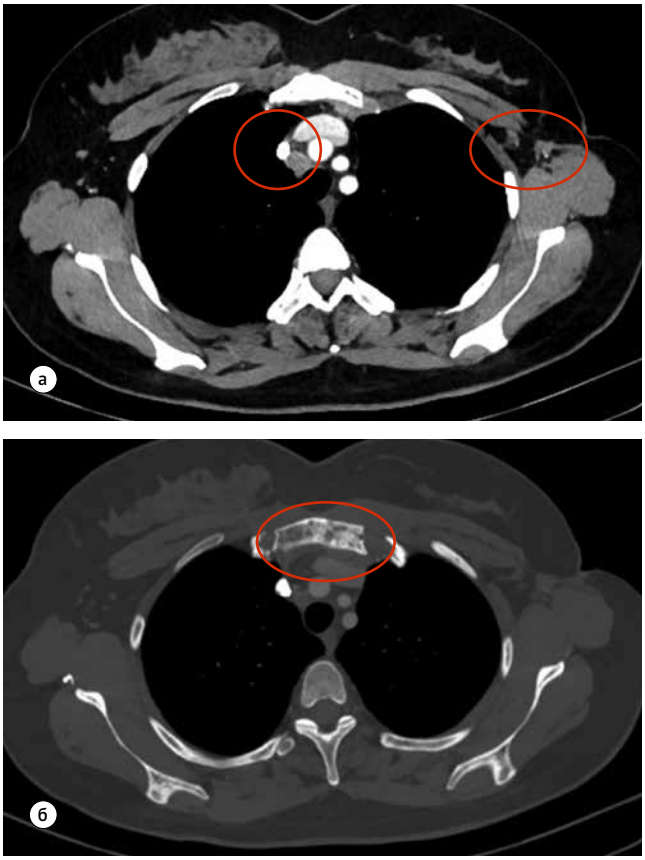


а – отмечены пораженные лимфоузлы в левой подмышечной области; б – очаг в переднем отрезке 2-го ребра слева; в – пораженные паратрахеальные лимфоузлы
a – affected lymph nodes in the left axillary region are marked; b – focus in the anterior aspect of the 2nd left rib; c – affected paratracheal lymph nodes

С апреля 2020 г. принято решение о переводе на летрозол 2,5 мг + рибоциклиб 600 мг в 1–21-й дни, гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней.

КТ-контроль в сентябре 2020 г.: в целом картина стабильная, с незначительным снижением размеров опухолевых очагов. Единичные апикальные лимфоузлы слева размером до 10 х 7 мм (ранее размером до 12 х 11 мм – КТ от апреля 2020 г.), единичный паратрахеальный узел справа размером 1,5 х 1,5 см (ранее – 1,6 х 1,6 см). Лимфатические узлы бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены.

● ***Рисунок 4.*** Компьютерная томография органов грудной клетки от января 2021 г.
● ***Figure 4.*** Computed tomography of the thoracic organs from January 2021



а – паратрахаельные (слева) и апикальные лимфоузлы; б – перестройка рукоятки грудины
a – paratrachial (left) and apical lymph nodes; b – remodelling of the manubrium sterni

Рукоятка грудины неравномерно склерозирована, кистовидная перестройка.

Далее КТ-контроль в январе 2021 г. (*рис. 4*): дальнейшее уменьшение размеров регистрируемых лимфоузлов. Единичные апикальные лимфоузлы слева размером до 8 х 7 мм (ранее размером до 10 х 7 мм), единичный паратрахеальный узел справа размером 13 х 10 мм (ранее – 1,5 х 1,5 см). Лимфатические узлы бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены. Рукоятка грудины неравномерно склерозирована, кистовидная перестройка.

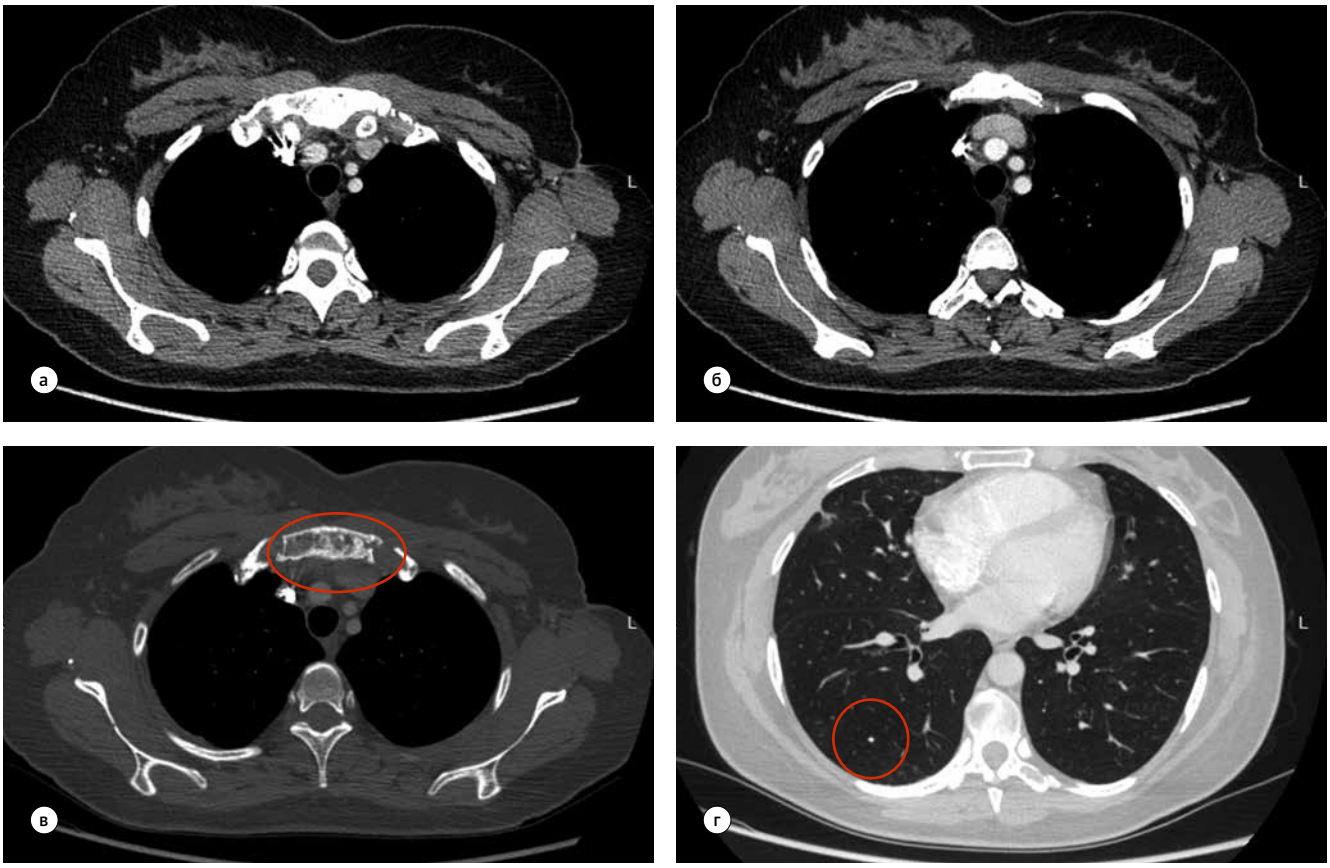
Продолжена терапия в прежнем режиме.

КТ в апреле 2021 г.: в сегменте S6 нижней доли правого легкого единичный мелкий узелок с ровными, четкими контурами до 3 мм в диаметре (в сравнении с КТ от января 2021 г. – стабилен). Единичный паратрахеальный узел справа размером 9 х 12 мм (ранее – 13 х 10 мм). Лимфатические узлы бифуркационной и бронхопульмональной групп не увеличены. Рукоятка грудины неравномерно склерозирована, кистовидная перестройка (*рис. 5*).

Пациентка продолжает прием рибоциклиба с летрозолом по настоящее время.

Проведен анализ на наличие PIK3CA мутации – мутации не выявлено.

● ***Рисунок 5.*** Компьютерная томография органов грудной клетки от апреля 2021 г.
● ***Figure 5.*** Computed tomography of the thoracic organs from April 2021



а – апикальные лимфоузлы; б – паратрахеальные лимфоузлы; в – перестройка рукоятки грудины; г – очаг в правом легком
a – apical lymph nodes; b – paratracheal lymph nodes; c – remodelling of the manubrium sterni; d – focus in the right lung

За время лечения рибоциклибом не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Отмечалась нейтропения 3-й степени без клинических проявлений. Чаще всего к концу каждого цикла 21-дневного приема рибоциклиба наблюдалась нейтропения 2-й степени. Редукции дозы не предпринималось. По поводу первого эпизода применялся филграстим 30 млн Ед.

С ноября 2020 г. пациентка отмечает ухудшение зрения; после обращения к офтальмологу поставлен диагноз кератопатии, неполной осложненной катаракты, ангиопатии сетчатки. Назначенное отфальмологом лечение (корнерегель местно, хилозар-комод местно, витапос местно) несколько ослабило симптоматику. С февраля 2021 г. вновь наступило обострение. После консультации в НИИ глазных болезней у пациентки было установлено цитомегаловирусное поражение роговицы и назначен фамцикловир внутрь и ацикловир местно. На фоне противовирусной терапии беспокоящие симптомы практически полностью исчезли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленный в апреле 2017 г. уже метастатический процесс в сопровождении клинических проявлений, приносящих дискомфорт пациентке, был расценен нами как висцеральный криз. С целью достижения быстрого противоопухолевого ответа было рекомендовано химиотерапевтическое лечение комбинацией препаратов из группы антрациклинов и таксанов, а в случае достижения оптимального ответа рассматривался переход на поддерживающую гормонотерапию. Учитывая высокую частоту токсических явлений при антрациклин-таксановых комбинациях [13], было принято решение о последовательной терапии АС – паклитакселом, причем с целью уменьшения токсических проявлений и улучшения показателей выживаемости еженедельное введение паклитаксела рассматривалось как предпочтительное [14]. Как показали исследования, проведенные спустя полгода, мы смогли достигнуть оптимального противоопухолевого ответа и, что немаловажно, вернуть пациентке комфорт жизни. Несмотря на токсичность химиотерапевтических режимов, в случае висцерального криза, часто ухудшающего и общие прогнозы, и выживаемость пациентов, оптимальным решением является классическая цитостатическая химиотерапия [15]. Получив данные об отсутствии признаков метаболически активной ткани, мы приняли решение перевести пациентку на поддерживающую гормонотерапию анастрозолом совместно с гозерелином. Учитывая ограниченную доступность фулвестранта и несмотря на его большую эффективность, подтвержденную клиническими исследованиям [5], предпочтение было отдано анастрозолу. В течение 28 мес. пациентка продолжала поддерживающую терапию на фоне стабилизации заболевания, оцениваемой по критериям PERCIST 1.0 [16]. В апреле 2020 г.

в связи с нарастанием метаболической активности в очагах и ростом метастатических лимфоузлов было принято решение перейти на следующую линию терапии – летрозолом с рибоциклибом на фоне овариальной супрессии гозерелином 3,6 мг. В исследовании MONALEESA-2 эта комбинация продемонстрировала более высокую частоту объективных ответов в сравнении с группой летрозола с плацебо – 42,5 против 28,7% соответственно [11]. В нашем случае с апреля 2020 г. после переключения на комбинацию летрозола с рибоциклибом прогрессирования по данным КТ (от сентября 2020, января и апреля 2021 г.) установлено не было. Также было отмечено исчезновение симптомов, беспокоивших пациентку в апреле 2020 г. На данный момент время без прогрессирования, зарегистрированное на терапии летрозолом с рибоциклибом, составляет 16 мес. (по август 2021 г.). Медиана ВБП в исследовании MONALEESA-2 составила 25,3 мес. (23–30,3) в случае, если комбинация назначалась в первой линии [11]. В исследовании MONALEESA-7, оценивающем эффективность комбинации летрозола + рибоциклиба у женщин в пременопаузе, медиана ВБП не была достигнута и составила 23,8 мес. [17]. Во время лечения у пациентки была зарегистрирована нейтропения 2-й и 3-й степени, при этом не отмечалось субъективного ухудшения самочувствия. Для купирования эпизода нейтропении 3-й степени использовалась инъекция филграстима 30 млн Ед., нейтропения 2-й степени купировалась самостоятельно. Нейтропения оказалась самым частым побочным явлением, зарегистрированным при применении комбинации летрозола с рибоциклибом в клинических исследованиях. В исследовании MONALEESA-2 нейтропения наблюдалась в 76,9% случаев, причем нейтропения 3–4-й степени была зарегистрирована в 62% случаев, а в исследовании MONALEESA-7 – в 61% случаев [11, 17].

Интерес также представляет развившийся у пациентки цитомегаловирусный кератит – само по себе редкое явление. Считается, что цитомегаловирусная инфекция роговицы чаще наблюдается у иммунокомпрометированных людей [18]. Наличие метастатической опухоли, длительный анамнез противоопухолевой терапии, влияющей на работу костного мозга, вполне могут носить иммунокомпрометирующий характер. Стоит отметить, что нейтропения при применении рибоциклиба считается менее серьезной и легкообратимой по сравнению с химиоиндуцированной нейтропенией [19]. Фамцикловир также не является ингибитором CYP3A, поэтому было решено на период лечения редукцию дозы рибоциклиба не проводить [20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия рибоциклибом + летрозолом обладает оптимальной эффективностью и безопасностью у пациенток с распространенным ГР+ раком молочной железы после прогрессирования на ингибиторах ароматазы. Токсические явления контролируемы и соответствуют тем, что продемонстрированы в клинических исследованиях.

Поступила / Received 25.08.2021
Поступила после рецензирования / Revised 14.09.2021
Принята в печать / Accepted 17.09.2021

Список литературы / References

1. Klijn J.G., Blamey R.W., Boccardo F., Tominaga T., Duchateau L., Sylvester R. Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):343–353. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.343.
2. Jordan V.C. Tamoxifen Treatment for Breast Cancer: Concept to Gold Standard. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(2–S1):7–13. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9065921/.
3. Clemett D., Lamb H.M. Exemestane: A Review of Its Use in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer. *Drugs*. 2000;59(6):1279–1296. https://doi.org/10.2165/00003495-200059060-00007.
4. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(6):520–529. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653.
5. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (FALCON): An International, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997–3005. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
6. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-Blind, Randomized Trial Comparing the Efficacy and Tolerability of Fulvestrant versus Anastrozole in Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer Progressing on Prior Endocrine Therapy: Results of a North American Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3386–3395. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.058.
7. Chia S., Gradishar W., Mauriac L., Bines J., Amant F., Federico M. et al. Double-Blind, Randomized Placebo Controlled Trial of Fulvestrant Compared with Exemestane after Prior Nonsteroidal Aromatase Inhibitor Therapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer: Results from EFECT. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1664–1670. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.5822.
8. Spring L.M., Wander S.A., Zangardi M., Bardia A. CDK 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Current Controversies and Future Directions. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(3):25. https://doi.org/10.1007/s11912-019-0769-3.
9. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. et al. Fulvestrant plus Palbociclib versus Fulvestrant plus Placebo for Treatment of Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Previous Endocrine Therapy (PALOMA-3): Final Analysis of the Multicentre, Double-Blind, Phase 3 Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425–439. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
10. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303.
11. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al Updated Results from MONALEESA-2, A Phase III Trial of First-Line Ribociclib plus Letrozole versus Placebo plus Letrozole in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541–1547. https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155.
12. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018;36(24):2465–2472. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909.
13. Zheng R., Han S., Duan C., Chen K., You Z., Jia J. et al. Role of Taxane and Anthracycline Combination Regimens in the Management of Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(17):e803. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000803.
14. Mauri D., Kamposioras K., Tsali L., Bristianou M., Valachis A., Karathanasi I. et al. Overall Survival Benefit for Weekly vs. Three-Weekly Taxanes Regimens in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(1):69–74. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2009.10.006.

15. Sbitti Y., Slimani K., Debbagh A., Mokhlis A., Kadiri H., Laraqui A. et al. Visceral Crisis Means Short Survival Among Patients With Luminal A Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *World J Oncol*. 2017;8(4):105–109. https://doi.org/10.14740/wjon1043w.
16. O J.H., Lodge M.A., Wahl R.L. Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0. *Radiology*. 2016;280(2):576–584. https://doi.org/10.1148/radiol.2016142043.
17. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy for Premenopausal Women with Hormone-Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer (MONALEESA-7): A Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
18. Carmichael A. Cytomegalovirus and the Eye. *Eye (Lond)*. 2012;26(2):237–240. https://doi.org/10.1038/eye.2011.327.
19. Spring L.M., Zangardi M.L., Moy B., Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist*. 2017;22(9):1039–1048. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0142.
20. Samant T.S., Huth F., Umehara K., Schiller H., Dhuria S.V., Elmeliegy M. et al. Ribociclib Drug-Drug Interactions: Clinical Evaluations and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling to Guide Drug Labeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(3):575–585. https://doi.org/10.1002/cpt.1950.
21. Harrell A.W., Wheeler S.M., Pennick M., Clarke S.E., Chenery R.J. Evidence that Famciclovir (BRL 42810) and Its Associated Metabolites Do Not Inhibit the 6 Beta-Hydroxylation of Testosterone in Human Liver Microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1993;21(1):18–23. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8095215/.

Информация об авторах:

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

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; https://orcid.org/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 Башкоторстан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкоторстан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.ru

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

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

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

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

Information about the authors:

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

Alexander 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; https://orcid.org/0000-0003-0996-5995; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Oncology and Pathology Courses, 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; https://orcid.org/0000-0003-3734-2779; kmenshikov80@bk.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 Department of Oncology with Courses Oncology and Pathological Anatomy, Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia; https://orcid.org/0000-0003-1185-977X; musin_shamil@mail.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; https://orcid.org/0000-0001-5926-0446; nd.sultan@rambler.ru

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

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

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-167-172

Клинический случай / Clinical case

Профилактика и коррекция лучевого дерматита средствами базового ухода за кожей: консенсус врача и пациента

Д.А. Хланта[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-9106-5277, daianakhlanta@gmail.com
Д.С. Романов[2,3], https://orcid.org/0000-0003-3942-4102, romanovronc@gmail.com
[1] Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
[2] Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2, стр. 1
[3] Центр инновационных медицинских технологий; 115191, Россия, Москва, Духовской пер., д. 22б

Резюме
Представляя собой один из основных методов лечения онкологических заболеваний, дистанционная лучевая терапия широко применяется специалистами по всему миру. В большом количестве клинических ситуаций радиотерапия в сравнении с хирургическим вмешательством способна обеспечить снижение агрессивности лечения, тем самым обеспечив меньшее снижение качества жизни пациента в период после лечения. Однако как и подавляющее большинство методик противоопухолевого лечения, лучевая терапия обладает рядом побочных эффектов, разделяемых на острые лучевые реакции и постлучевые повреждения. Так, одним из часто встречающихся негативных эффектов применения радиотерапии является лучевой дерматит. Данное осложнение проявляется развитием эритемы, а также гиперпигментацией, сухостью и зудом кожи, выпадением волос. Помимо очевидного негативного воздействия на качество жизни пациента, некоторые из вышеперечисленных факторов могут привести к развитию вторичного инфекционного поражения кожи. Таким образом, входя в число наиболее частых вариантов постлучевых осложнений, лучевой дерматит ставит перед врачами-радиотерапевтами задачу уменьшения частоты встречаемости данного побочного эффекта, а также снижения интенсивности клинических проявлений в случае его наступления. Эти цели подразумевают поиск средств, таргетно применяемых в отношении профилактики и коррекции клинических симптомов. На сегодняшний день вариантом эффективного решения проблемы лучевого дерматита являются дерматокосметические средства, применяемые в качестве метода купирования проявлений осложнений лучевого лечения на кожных покровах. В описанном клиническом случае мы оцениваем опыт применения некоторых дерматокосметических средств в отношении пациентки с ярко выраженной формой лучевого дерматита.

Ключевые слова: дистанционная лучевая терапия, осложнения лучевой терапии, лучевой дерматит, дерматокосметические средства, рак молочной железы

Для цитирования: Хланта Д.А., Романов Д.С. Профилактика и коррекция лучевого дерматита средствами базового ухода за кожей: консенсус врача и пациента. *Медицинский совет*. 2021;(20):167–172. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-167-172.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention and correction of radiation dermatitis with basic skin care: doctor and patient consensus

Dayana A. Khlanta[1]✉, https://orcid.org/0000-0002-9106-5277, daianakhlanta@gmail.com
Denis S. Romanov[2,3], https://orcid.org/0000-0003-3942-4102, romanovronc@gmail.com
[1] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
[2] Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 2, Bldg. 1, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia
[3] Center for Innovative Medical Technologies; 22b, Dukhovskoy Lane, Moscow, 115191, Russia

Abstract
External beam radiation therapy is widely used by doctors around the world as one of the most common form of cancer treatment. The radiotherapy can help reduce the treatment aggression as compared with the surgical intervention in a large number of clinical situations, which ensures that the patient's quality of life will be decreased to a lesser extent in the after-treatment period. However, like the vast majority of anticancer treatments, the radiation therapy has a number of side effects, which are classified into acute radiation reactions and post-radiation injuries. Among them is radiation dermatitis, which is one of the most common adverse reactions to the radiotherapy. This complication manifests as erythema, as well as hyperpigmentation, dry and itchy skin, hair loss. In addition to the obvious negative impact on the patient's quality of life, some of the above factors can result in the development of a secondary skin infection. As one of the most frequent post-radiation complications, radiation dermatitis places radiotherapists before a challenge to reduce the incidence rates of this side effect, as well as to decrease the intensity of its clinical manifestations if it occurs. This challenge suggests the search for targeted drugs aimed to prevent and treat clinical

© Хланта Д.А., Романов Д.С., 2021

symptoms. To date, dermatocosmetic products that are used to relieve skin manifestations of radiation treatment complications is an alternate option of the effective solution to the problem of radiation dermatitis. In the described clinical case, we assess the experience of using some of the dermatocosmetic products in a patient with a florid form of radiation dermatitis.

Keywords: external beam radiation therapy, radiotherapy complications, radiation dermatitis, dermatocosmetic products, breast cancer

For citation: Khlanta D.A., Romanov D.S. Prevention and correction of radiation dermatitis with basic skin care: doctor and patient consensus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):167–172. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-167-172.

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

ВВЕДЕНИЕ

Изменения кожи, вызванные ионизирующим излучением, были распознаны и описаны в медицинской литературе еще в 1902 г. вскоре после открытия рентгеновских лучей [1]. С дальнейшим развитием лучевой терапии, а вследствие этого со все нарастающей частотой применения данного метода в лечении онкологических больных количество пациентов, сталкивающихся с острыми лучевыми реакциями, стало заметно расти.

У многих пациентов, проходящих лучевое лечение, наблюдаются те или иные изменения состояния кожных покровов даже в тех ситуациях, когда кожа не является мишенью воздействия ионизирующего излучения, а только находится вблизи облучаемого объема, а иногда даже и на удалении от него. Среди клинических симптомов поражения кожи выделяют покраснение, зуд, сухость, шелушение или депигментацию; кроме того, возможно появление волдырей с последующим образованием открытых раневых поверхностей [2].

С развитием технических возможностей и накоплением опыта специалистов-радиотерапевтов лучевое лечение становится все более конформным, а следовательно, эффективным и безопасным, однако несмотря на это, мы пока еще далеки от полного устранения повреждающего фактора ионизирующего излучения в отношении здоровых органов и тканей.

Так, опубликованное в 2008 г. исследование показало, что применение лучевой терапии с модуляцией интенсивности (Intensity-Modulated Radiation Therapy – IMRT) в сравнении с трехмерной конформной лучевой терапией (3D-CRT) позволило снизить частоту развития определявшей снижение качества жизни ($p = 0,003$) и развитие болевого синдрома ($p = 0,002$) влажной десквамации кожи в течение 6 нед. после окончания адъювантного курса дистанционной лучевой терапии у больных раком молочной железы с 47,8 до 31,2% ($p = 0,002$), а также наряду с размером железы ($p < 0,001$) сохранило достоверное влияние на снижение частоты развития данного осложнения в многовариантном анализе ($p = 0,003$) [3].

В 2016 г. было опубликовано многоцентровое рандомизированное исследование, сравнивающее 10-летние результаты применения IMRT со стандартной лучевой терапией (с клиньями). Исследование продемонстрировало отсутствие значимых различий в частоте развития хронического болевого синдрома между группами лечения (отношение шансов (OR) = 0,74, диапазон 0,432–1,271). По вторичным конечным точкам также не было различий. Одно- и многофакторный анализы установили связь между возникновением влажной десквамации с развитием позднего фиброза подкожной жировой клетчатки ($p = 0,003$) и телеангиоэктазией ($p = 0,039$). В заключение исследователи указали, что использование IMRT нецелесообразно во всех случаях послеоперационного облучения по поводу рака молочной железы, однако может иметь преимущества в группе пациенток, у которых прогнозируемый риск развития острых лучевых повреждений наиболее высок [4].

Суммируя результат вышеуказанных и других исследований адъювантной лучевой терапии у больных раком молочной железы, недавний метаанализ K.E. Jensen et al. указывает на достоверное снижение частоты возникновения дерматита в сравнении с классическими вариантами лучевой терапией [5].

Известно, что применение превентивных мер в отношении тех или иных осложнений, в т. ч. со стороны кожных покровов, значительно улучшает качество жизни пациента в течение и после окончания курса лечения и его приверженность терапии [6].

Патогенез лучевых реакций кожных покровов включает потенцирующее воздействие прямого радиационного поражения и последующее развитие воспалительной реакции эпидермиса [7].

Ионизирующее излучение вызывает острую реакцию, проявляющуюся изменением пигментации кожи в результате миграции меланосом, нарушением роста волос и повреждением более глубоких слоев дермы. Верхний слой эпидермиса на данном этапе остается интактным. Повреждение дермы препятствует физиологическому процессу обновления клеток кожи, что первоначально приводит к эритеме вследствие расширения кожных сосудов из-за высвобождения гистаминоподобных веществ [8].

При достижении более высоких суммарных очаговых доз ионизирующего излучения происходит дальнейшее повреждение ткани, и клетки базального слоя кератиноцитов активно делятся, увеличивая скорость прохождения цикла митоза в попытке компенсировать

клеточные потери. Появление новых клеток происходит быстрее, чем элиминация старых, что ведет к утолщению рогового слоя эпидермиса, которое клинически проявляется сухим шелушением кожи. При подведении еще более высоких доз базальный слой уже не может восстановиться, и выделяется экссудат; этот процесс называется влажной десквамацией [9]. Все вышеуказанные последовательные стадии повреждения нарушают целостность кожного барьера, ухудшают иммунную функцию кожи, что приводит к повышенному риску ее инфицирования.

Исходя из понимания патогенеза лучевого дерматита, можно сделать вывод о том, какие методы лечения и профилактического воздействия могут быть применимы в отношении данного вида осложнений радиотерапии.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ЛУЧЕВОГО ДЕРМАТИТА

Точная оценка и классификация лучевого дерматита имеют важное значение для надлежащего лечения, ведения и мониторинга в клинической практике. Для описания спектра радиационного дерматита было разработано несколько инструментов оценки [10, 11] (*табл. 1, 2*).

Такой клинический признак, как слабая эритема, иногда не обнаруживаемая без специальных приборов, может возникать через несколько часов после облучения и исчезать в течение нескольких дней, представляя собой первую степень развития постлучевых кожных реакций. Вторая фаза более устойчивой эритемы, вероятнее всего, опосредованная цитокинами, проявляется через 10–14 дней после окончания лечения и характеризуется реактивным розовым оттенком без других изменений эпидермиса.

Хотя побочные эффекты лучевой терапии, как правило, проявляются рано и в основном характеризуются как легкие, они могут иметь тенденцию к усугублению, значительно ухудшая качество жизни пациента. Кроме того, подобные кожные реакции могут привести к принятию решения о снижении дозы или прекращении терапии, что, в свою очередь, может отрицательно сказаться на результатах лечения и прогнозе заболевания.

Профилактика и лечение радиационно-индуцированного дерматита остаются актуальной задачей для врача-радиотерапевта, который, помимо своей главной цели – лучевого воздействия на опухоль или область вероятного наличия опухолевых клеток, должен знать оптимальные подходы к купированию осложнений проводимого им лучевого лечения.

Существуют общие принципы профилактики развития лучевого дерматита во время лечения и терапевтического воздействия на уже проявившееся осложнение. Так, пациентам рекомендуется носить свободную одежду, чтобы избежать дополнительной микротравматизации (и в целом, конечно, любых способных травмировать кожу процедур и действий: например, ряда спортивных занятий и медицинских манипуляций) в области, подвергающейся лечению. Также пациентам следует избегать нанесения декоративных косметических средств на кожу лица, если лечение проводится в данной области. Кроме того, необходимо избегать попадания солнечных лучей на участки кожи в объеме облучения и вблизи него, а также резких перепадов температур, поскольку эластичность кожных покровов из-за лучевого воздействия может нарушаться, вследствие чего при резкой смене температурного режима образуются микротрещины, препятствующие регенерации кожи [12].

Важным этапом на пути к быстрому заживлению кожных покровов и профилактике более тяжелых стадий лучевого дерматита является тщательный гигиенический уход за кожей в виде ее очищения и умывания, что способствует профилактике развития инфекционных осложнений и снижению интенсивности зуда [13].

Таблица 1. Шкала оценки острых осложнений на коже после лучевой терапии RTOG [10]
Table 1. Severe radiotherapy-induced skin reaction assessment scale of RTOG [10]

Степень			
1-я	2-я	3-я	4-я
Фолликулярная, слабая или неотчетливая эритема, потеря волос, сухая десквамация кожи, сниженное потоотделение	Яркое покраснение кожи, кожа легко травмируется, очаговый влажный эпидермит с десквамацией, умеренный отек	Сливной влажный эпидермит за пределами кожных складок, отек кожи, оставляющий ямку после надавливания	Изъязвление, кровотечение, некроз кожи

Таблица 2. Общие критерии токсичности Национального института рака США: ятрогенные повреждения, отсроченные кожные лучевые реакции [11]
Table 2. The National Cancer Institute (NCI) common toxicity criteria: iatrogenic injuries, delayed radiation-induced skin reactions [11]

Степень				
1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Слабое воспаление или десквамация	Умеренно выраженное воспаление, влажная десквамация, умеренный отек, преимущественно в области складок кожи	Влажная десквамация за пределами складок кожи, кровоточивость при легком повреждении	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции	Смерть

Увлажнение кожи наряду с очищением является немаловажным компонентом комплексного ухода. Наиболее физиологичным и эффективным этапом восстановления кожи в процессе лучевой терапии представляется восстановление гидролипидного барьера за счет предупреждения развития дегидратации кожной ткани путем применения многокомпонентных масляных бальзамов, холестерола и средств, имеющих в составе свободные жирные кислоты [14].

В лечении лучевого дерматита также не стоит забывать о профилактике развития инфекционных осложнений, возникающих в результате нарушения целостности кожных покровов [6], в т. ч. путем использования растворов антисептиков.

В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с лучевым дерматитом III степени.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 77 лет, поступила с диагнозом «С50.1 рак левой молочной железы pT2pN0M0». Проведены 8 курсов паллиативной химиотерапии (ПХТ) в 2017–2018 гг., радикальная мастэктомия слева по Маддену (июнь 2018 г.). Рецидив заболевания в послеоперационном рубце в 2020 г. Комбинированное лечение: иссечение кожно-жирового лоскута с метастатическим узлом в подмышечной области слева (февраль 2021 г.), курс послеоперационной конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь II стадии, 3-й ст., риск 3. Хронический пиелонефрит вне обострения. Двусторонний гонартроз. Ожирение 2-й ст. Полип цервикального канала. Полип эндометрия. Эндоцервицит. Опущение стенок влагалища. Ректоцеле. Диастаз прямых мышц живота. Пупочная грыжа без признаков ущемления. Распространенный остеохондроз. Менингиома левой теменной области. Сахарный диабет 2-го типа, компенсация. Деформирующий остеоартоз коленных суставов.

Анамнез заболевания. В сентябре 2017 г. самостоятельно обнаружила опухоль в левой молочной железе. При обследовании был диагностирован рак левой молочной железы cT2NxM0. Была выполнена трепанобиопсия опухоли: инвазивный рак неспецифического типа. По данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования: экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона отсутствует, Ki67 = 75%, Her2/neu – 2+, FISH-реакция — амплификация Her2/neu не обнаружена. Проведено 8 курсов полихимиотерапии доцетакселом и карбоплатином с регрессией опухоли молочной железы. После обследования в июне 2018 г. была выполнена радикальная мастэктомия по Маддену слева. По данным гистологического исследования: в области макроскопически описанного участка уплотнения имеются единичные мелкие очаги инфильтративного рака неспецифического типа (потокового) с резко выраженными дистрофическими изменениями клеток — лечебный патоморфоз III степени; сосок интактен; в 14 исследованных лимфатических узлах клетки рака не обнаружены. Пациентка была консультирована радиотерапевтом и химиотерапевтом: проведение дополнительного противоопухолевого лечения не показано.

В декабре 2020 г. обнаружила опухолевое образование в области послеоперационного рубца на передней грудной стенке. *Status localis*: левая молочная железа оперативно удалена; в области послеоперационного рубца имеется узловое образование шаровидной формы диаметром до 2,5 см, багрово-синюшного цвета, плотноэластической консистенции, безболезненное, ограниченно подвижное. По данным цитологического исследования пунктата опухоли был заподозрен злокачественный рост. При обследовании, включающем позитронную эмиссионную и компьютерную томографию (ПЭТ-КТ), данные о наличии иных проявлений опухолевого процесса получены не были. В феврале 2021 г. было произведено иссечение кожно-жирового лоскута с опухолевым узлом в подмышечной области слева. По данным гистологического исследования: внутридермальный метастаз рака без признаков инвазии в эпидермис с опухолевыми тромбами в сосудах; края резекции без признаков опухолевого роста. По данным ИГХ исследования: экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолевых клетках отсутствует, Her2/neu — негативный статус, Ki67 = 70%. В марте — апреле 2021 г. был проведен послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии верхних отделов левой грудной стенки с послеоперационным рубцом и зоны регионарного лимфооттока (над-/подключичная и подмышечная зоны слева), разовая очаговая доза (РОД) — 2 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) — 50 Гр. Лечение проводилось в режиме 3D-CRT пучком фотонов энергией 6 МэВ с использованием болюса толщиной 1,0 см для подведения терапевтической дозы ионизирующего излучения в верхние слои кожи.

Для предупреждения развития лучевого повреждения кожи в зоне облучения была рекомендована обработка декспантенолом дважды в сутки. На второй неделе лечения пациентка начала отмечать покраснение, зуд, раздражение кожи в зоне облучения. При осмотре на четвертой неделе выявлены гиперемия, многофокусная пигментация кожных покровов, слущивание поверхностного слоя эпителия с образованием кожных дефектов (*рис. 1*). Выраженность симптомов лучевого дерматита в результате проведения классического профилактического курса дистанционной лучевой терапии была, очевидно, связана с двумя факторами: использованием тканеэквивалентного болюса, способствующего подведению предписанной дозы в верхние слои кожи, и наличием у пациентки сахарного диабета, являющегося фактором более тяжелого течения и большей интенсивности лучевых повреждений.

В купировании осложнений у данной пациентки использовались дерматокосметические средства Lipikar Syndet AP+, Lipikar Baume AP + M, Toleriane Ultra, а также Cicaplast Baume B5 линейки La Roche-Posay, специализирующейся на комплексном уходе за кожей при возникновении лучевых реакций. В первую оче-

Рисунок 1. Проявления осложнений лучевой терапии на кожных покровах передней грудной стенки слева (A) и коже левой подмышечной области (B)
Figure 1. Manifestations of radiotherapy-induced complications on the left anterior chest wall skin (A) and the left axillary area skin (B)



Рисунок 2. Клинические признаки купирования лучевого дерматита в области передней грудной стенки слева (A) и коже левой подмышечной области (B)
Figure 2. Clinical signs of alleviation of the radiation dermatitis in the left anterior chest wall area (A) and the left axillary area (B)



редь применялось очищающее липидовосполняющее средство Lipikar Syndet AP+, разработанное для ежедневного очищения кожи лица и тела. Очищающий крем-гель Lipikar Syndet AP+ восстанавливает барьерную функцию кожи, смягчает, устраняет воспаление и нормализует микробиом кожи. Липидовосполняющий бальзам Lipikar Baume AP + M использовался в качестве ежедневного увлажняющего средства, устраняющего зуд, воспаление кожных покровов. В состав Toleriane Ultra входит нейросенсин, препятствующий синтезу нейропептида субстанции P, тем самым оказывая противовоспалительное действие.

Основным шагом на пути к реабилитации пациента после приобретенных лучевых реакций является ускорение регенерации кожи. Пантенол, мадекассосид (растительный экстракт центеллы азиатской (*Centella asiatica*)), антибактериальный комплекс медь + цинк + марганец, входящие в состав Cicaplast Baume B5, потенцируют мультивосстанавливающее действие на кожу, стимулируя выработку коллагена 1-го и 3-го типов, и оказывают антибактериальное действие, тем самым ускоряя локальное заживление поврежденных участков. Общим в составе вышеуказанных средств является липидовосполняющий компонент, состоящий из комплекса масел (карите, канолы и пр.), обеспечивающих восстановление липидного барьера кожных покровов, тем самым предотвращая трансэпидермальную потерю воды, что представляется необходимым компонентом в уходе за кожей. После комплексного применения дерматокосметических средств в течение 2 нед. состояние кожных покровов в зоне облучения значительно улучшилось. Болевой синдром был купирован спустя 1 нед. использования дерматокосметических средств марки La Roche-Posay, эпителизация кожи восстановлена к концу 2-й недели после окончания курса лучевой терапии (*рис. 2*).

В настоящее время пациентка клинически полностью восстановилась после перенесенного осложнения лучевого лечения. Признаков хронического лучевого дерматита не наблюдается.

ОБСУЖДЕНИЕ

В вышеизложенном описании клинического наблюдения пациентки К., 77 лет, продемонстрирован яркий пример возможных осложнений проведения лучевой терапии при раке молочной железы. Подобные осложнения часто вызывают дискомфорт, болезненные ощущения и могут снизить приверженность лечению у многих пациентов, которым запланирована лучевая терапия.

Перед радиотерапевтами часто встает вопрос об эффективном нивелировании дискомфорта пациентов, столкнувшихся с данной проблемой, и тем самым улучшения качества жизни больного во время и после проведения курса лучевой терапии. На данном клиническом примере мы продемонстрировали возможности современных дерматокосметических средств соответствующей линейки La Roche-Posay, применяемых для купирования лучевого дерматита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование методов противоопухолевого лечения, в частности дистанционной лучевой терапии, не исключает потребности в разработке новых и улучшения существующих методов репарации поврежденных тканей и контроля интенсивности воспалительных процессов, а при применении на коже – быстрого, простого и надежного купирования самого осложнения и восстановления ее защитной функции.

Представленное из клинической практики наблюдение, в рамках которого были использованы комплексные средства из линейки La Roche-Posay, позволяет судить об их эффективности в отношении острого лучевого повреждения кожи у онкологических больных. Таким образом, предложенные дерматокосметические средства могут быть с эффектом использованы онкологическими больными, получающими лучевую терапию, в качестве как элемента комплексного лечения острых побочных эффектов данного метода лечения, так и средства последующего ухода за кожей с целью профилактики развития хронического лучевого дерматита.

Поступила / Received 25.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2021
Принята в печать / Accepted 18.10.2021

Список литературы / References

1. Frieben A. Demonstration of a cancroid of the right hand, which developed after a long lasting action of roentgen rays. *Fortschr Roentgenst.* 1902;6:106–1011. (In German).
2. Schnur J.B., Love B., Scheckner B.L., Green S., Wernicke A.G., Montgomery G.H. A systematic review of patient-rated measures of radiodermatitis in breast cancer radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2011;34(5):529–536. https://doi.org/10.1097/coc.0b013e3181e84b36.
3. Pignol J.P., Olivotto I., Rakovitch E., Gardner S., Sixel K., Beckham W. et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2085–2092. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.2488.
4. Pignol J.P., Truong P., Rakovitch E., Sattler M.G., Whelan T.J., Olivotto I.A. Ten years results of the Canadian breast intensity modulated radiation therapy (IMRT) randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2016;121(3):414–419. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.021.
5. Jensen K.E., Soril L.J.J., Stelfox H.T., Clement F.M., Lin Y., Marshall D.A. Side Effects Associated with the Use of Intensity-Modulated Radiation Therapy in Breast Cancer Patients Undergoing Adjuvant Radiation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2017;48(4):402–413. https://doi.org/10.1016/j.jmir.2017.09.002.
6. Robijns J., Lodewijckx J., Bensadoun R.J., Mebis J. A Narrative Review on the Use of Photobiomodulation Therapy for the Prevention and Management of Acute Radiodermatitis: Proposed Mechanisms, Current Clinical Outcomes, and Preliminary Guidance for Clinical Studies. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2020;38(6):332–339. https://doi.org/10.1089/photob.2019.4761.
7. Singh M., Alavi A., Wong R., Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *Am J Clin Dermatol.* 2016;17(3):277–292. https://doi.org/10.1007/s40257-016-0186-4.
8. Plaza D., Baic A., Lange B., Stanek A., Ślosarek K., Kowalczyk A., Cholewka A. Correlation between Isotherms and Isodoses in Breast Cancer Radiotherapy-First Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):619. https://doi.org/10.3390/ijerph18020619.
9. Trueman E., Taylor L. Using a soft-silicone dressing to treat moist desquamation. *Br J Nurs.* 2014;23(10):S34–S37. https://doi.org/10.12968/bjon.2014.23.Sup10.S32.
10. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1341–1346. https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C.
11. U.S. Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. 2017.* Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
12. Hegedus F., Mathew L.M., Schwartz R.A. Radiation dermatitis: an overview. *Int J Dermatol.* 2017;56(9):909–914. https://doi.org/10.1111/ijd.13371.
13. Akita S. Treatment of Radiation Injury. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(1):1–11. https://doi.org/10.1089/wound.2012.0403.
14. Lin T.K., Zhong L., Santiago J.L. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci.* 2017;19(1):70. https://doi.org/10.3390/ijms19010070.

Информация об авторах:

Хланта Даяна Арсеновна, ординатор, старший лаборант кафедры онкологии и лучевой терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; SPIN-код: 2672–8124; Author ID: 1100943; daianakhlanta@gmail.com

Романов Денис Сергеевич, к.м.н., заведующий радиологическим отделением, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2, стр. 1; онколог, заместитель генерального директора по научной деятельности, Центр инновационных медицинских технологий; 115191, Россия, Москва, Духовской пер., д. 226; SPIN-код: 1662–8411, Author ID: 904545; romanovronc@gmail.com

Information about the authors:

Dayana A. Khlanta, Intern, Senior Laboratory Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; daianakhlanta@gmail.com

Denis S. Romanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine"; 2, Bldg. 1, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; Oncologist, Deputy General Director for Research, Center for Innovative Medical Technologies; 22b, Dukhovskoy Lane, Moscow, 115191, Russia; romanovronc@gmail.com

BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-174-182

Оригинальная статья / Original article

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов для лечения анемии у онкологических пациентов

И.С. Крысанов[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-3541-1120, krysanov-ivan@mail.ru

Е.В. Макарова[3], https://orcid.org/0000-0003-3767-8475, rue-royal@inbox.ru

В.Ю. Ермакова[2,4], https://orcid.org/0000-0002-4822-7226, ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

[1] Московский государственный университет пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

[2] Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики; 141008, Россия, Мытищи, Новомытищинский проспект, д. 21/6

[3] Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1

[4] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. В настоящее время опубликован ряд фармакоэкономических исследований применения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) у онкологических больных с анемией, однако большинство публикаций по данной тематике – зарубежные. При этом практически отсутствуют исследования, сравнивающие экономическую эффективность различных препаратов ЭСП между собой. В ряде работ зарубежных коллег отражено, что клиническая эффективность использования ЭСП, а именно степень прироста Hb, значимо зависит от массы тела пациента: чем выше вес, тем бóльшая доза ЭПО необходима для однократного введения и курса терапии.

Цель. Провести сравнительный фармакоэкономический анализ применения эпоэтина альфа для лечения анемии у взрослых онкологических больных весом от 80 кг.

Материалы и методы. Для сравнительного анализа были отобраны следующие ЛП: эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин. Клиническая эффективность оценивалась по показателю «скорость прироста уровня Hb». Фармакоэкономический анализ проводился методом «затраты –эффективность» (CEA).

Результаты. При расчете на курс 8 нед. терапии у пациентов со средним весом 80 кг применение препарата эпоэтин альфа 12 000 МЕ обладало лучшим соотношением «затраты – эффективность» по сравнению с эпоэтином альфа (10 000 МЕ, 30 000 МЕ, 40 000 МЕ) и дарбэпоэтином, уступая лишь эпоэтину бета при режиме дозирования 450 МЕ/кг, т. е. использование 4 ампул на 1 введение одномоментно, что нарушает этический принцип минимизации боли у пациента. На 16-й нед. терапии применение препарата эпоэтин альфа 12 000 МЕ имело преимущество над всеми ЭСП.

Выводы. Применение отечественного эпоэтина альфа 12 000 МЕ для терапии анемии у взрослых онкологических больных весом около 80 кг в условиях реальной клинической практики на территории РФ является экономически оправданным подходом к организации лекарственной помощи.

Ключевые слова: анемия, онкологические больные, лекарственное обеспечение, эритропоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин, анализ «затраты – эффективность», фармакоэкономика

Для цитирования: Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов для лечения анемии у онкологических пациентов. *Медицинский совет*. 2021;(20):174–182. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-174-182.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of erythropoiesis-stimulating drugs for the treatment of anemia in cancer patients

Ivan S. Krysanov[1,2]✉, https://orcid.org/0000-0002-3541-1120, krysanov-ivan@mail.ru

Ekaterina V. Makarova[3], https://orcid.org/0000-0003-3767-8475, rue-royal@inbox.ru

Victoriya Yu. Ermakova[2,4], https://orcid.org/0000-0002-4822-7226, ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

[1] Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

[2] Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics; 21/6, Novomytishchinsky Ave., Mytishchi, 141008, Russia

[3] Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia

[4] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

© Крысанов И.С., Макарова Е.В., Ермакова В.Ю., 2021

Abstract

Introduction. Currently, a number of pharmacoeconomic studies describing use of erythropoietin stimulating agent (ESA) in cancer patients with anemia have been published, however, most of the publications on this topic are foreign. At the same time, there are practically no studies comparing the economic efficiency of various ESA preparations with each other. Some of works by foreign colleagues reflect that the clinical efficacy of using ESA namely the degree of increase in Hb, significantly depends on the patient's body weight: the higher the weight, the greater the dose of EPO is required for a single administration and a course of therapy.

Aim. Comparative pharmacoeconomic analysis of epoetin alfa usage for the treatment of anemia in adult cancer patients with weight 80 kg.

Materials and methods. The following drugs were selected for comparative analysis: epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin. Clinical efficacy was assessed in terms of the rate of in Hb level increase. Pharmacoeconomic analysis was carried out using the cost-effectiveness method (CEA).

Results. The usage of epoetin alfa 12,000 IU for 8 weeks therapy course in cancer patients weighting over 80 kg had a better cost-effectiveness ratio compared to epoetin alfa (10,000 IU, 30,000 IU, 40,000 IU) and darbepoetin, giving way in price only to the cheapest epoetin beta which can be administered 4 injections simultaneously. Its the infringement of patients rights to avoid additional pain. Its the infringement of patients rights to avoid additional pain. At the 16th week of therapy, the usage of epoetin alfa 12,000 IU had an advantage over all ESA.

Conclusions. The usage of russian epoetin alfa 12,000 IU for the treatment of anemia in adult cancer patients weighing over 80 kg approximately in real clinical practice in Russian Federation is an economically justified approach to the medical care organization.

Keywords: anemia, cancer patients, erythropoietin alfa, epoetin beta, darbepoetin, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomics

For citation: Krysanov I.S., Makarova E.V., Ermakova V.Yu. Comparative pharmacoeconomic analysis of the use of erythropoiesis-stimulating drugs for the treatment of anemia in cancer patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):174–182. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-174-182.

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

ВВЕДЕНИЕ

Анемия у онкологических больных до сих по остается серьезной проблемой, ухудшающей качество жизни пациентов и негативно влияющей на исходы лечения [1, 2]. В настоящее время опубликован ряд фармакоэкономических исследований применения эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) у онкологических больных с анемией, однако большинство публикаций по данной тематике – зарубежные. При этом практически отсутствуют исследования, сравнивающие экономическую эффективность различных препаратов ЭСП между собой [3, 4].

В ряде работ зарубежных коллег отражено, что клиническая эффективность использования ЭСП, а именно степень прироста Hb, значимо зависит от массы тела пациента: чем выше вес, тем бóльшая доза ЭПО необходима для однократного введения и курса терапии. К примеру, исследование Vercammen в 2005 г. [5] показало, что более тяжелые пациенты (>79,5 кг) имели худший ответ на терапию эпоэтином альфа в стандартной дозировке 10 000 МЕ три раза в неделю (p = 0,0182) в сравнении с легкими пациентами (≤60,3 кг), адекватный ответ на лечение достигался у 63% против 76% в этих группах соответственно. При этом эпоэтин альфа был эффективен только у 58% пациентов с массой тела более 95,9 кг. Вероятность увеличения дозы с помощью ЭПО составляла 28% при массе тела ≤60,3 кг и 42% при массе тела >79,5 кг (p < 0,0001), что указывает на то, что более тяжелые пациенты с большей вероятностью потребуют увеличения дозы. Схожие данные были получены в более поздних работах [6, 7].

Результаты подобных исследований привели к тому, что подходы в терапии ЭСП сместились с использования фиксированной дозы в пользу дозы, рассчитанной на массу тела пациента, что позволяет добиться быстрого и адекватного ответа на лечение у большего процента больных [8, 9].

Сегодня избыточный вес и ожирение представляют глобальную проблему здравоохранения. В настоящее время в мире около 671 млн человек страдают ожирением. В России, по данным разных авторов, распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения составляет от 20,5 до 54% в зависимости от региона [10, 11].

При использовании режима дозирования, рассчитанного на массу тела, приобретает значение также форма выпуска и фасовка препарата, которые должны быть рациональны во избежание перерасхода лекарственного средства. В марте 2014 г. была зарегистрирована форма выпуска ЛП Эральфон® 12 000 МЕ. Появление такой формы было продиктовано необходимостью использования у пациентов с выраженной анемией более высоких дозировок эритропоэтинов для адекватного увеличения скорости повышения Hb [12].

Цель: провести сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата эпоэтина альфа (Эральфон® 12 000 МЕ) в сравнении со стандартными режимами ЭСП для лечения анемии у взрослых онкологических больных весом от 80 кг в условиях реальной клинической практики на территории Российской Федерации.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи: 1) поиск и анализ актуальных научных публикаций по клинической эффективности и безопасности применения эпоэтина альфа, эпоэтина бета и дарбэпоэтина альфа для лечения анемии у взрослых онкологических больных; 2) анализ медицинских затрат при использовании сравниваемых схем лечения анемии; 3) сравнительный клинико-экономический анализ; 4) анализ чувствительности модели к изменению исходных параметров исследования.

Дизайн: фармакоэкономический анализ «затраты – эффективность» (CEA).

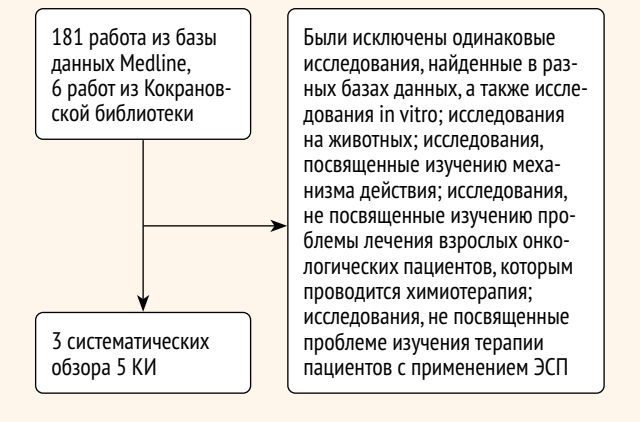
Гипотеза исследования: препарат эпоэтина альфа Эральфон® 40 000 МЕ 0,3 мл (12 000 МЕ) является клинически эффективным и экономически оправданным у пациентов со средним весом 80 кг в рамках системы здравоохранения РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сравнительного анализа эффективности был проведен поиск информации о рандомизированных клинических исследованиях, сравнивающих эффективность лечения анемии эпоэтинами альфа, бета и дарбэпоэтином альфа по следующим электронным ресурсам: база данных Центральной научной медицинской библиотеки, Medline, PubMed, Cochrane Library, Google-Академия. Для поиска были использованы следующие ключевые слова: erythropoetin, epoetin, epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin, cancer, effectiveness, эритропоэтин, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, дарбэпоэтин, онкология, эффективность, эральфон, эпостим, веро-эпоэтин, бинокрит, аранесп. Схема отбора исследований представлена на *рисунке*. В иностранной литературе было обнаружено 186 публикаций. В отечественной литературе – одна публикация с результатами собственных клинических исследований.

В ходе анализа литературы было отобрано 3 систематических обзора – C.A. Forbes et al. 2014 г. [13]; L. Crathorne et al. 2016 г. [14]; F. Zhao et al. 2017 г. [15] и 5 клинических исследований – проспективное мультицентровое исследование J.L. Gabrilove et al. 2001 г. [16] по оценке эффективности применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ 1 раз в неделю; проспективное обсервационное мультицентровое исследование C.L. Pashos et al. 2012 г. [17], в котором проводилось сравнение применения эпоэтина альфа в дозе 40 000 МЕ и дарбэпоэтина альфа в дозе 500 мкг; рандомизированное открытое исследование D.P. Steensma 2015 г. [18], в котором проводилось сравнение различных режимов дозирования эпоэтина альфа и дарбэпоэтина в дозе 500 мкг, работа С. Большаковой и др. 2017 г. [12], где сравнивалась эффективность эпоэтина альфа в дозе 10 000 МЕ, 12 000 МЕ в условиях системы здравоохранения РФ.

Рисунок. Методика отбора исследований
Figure. Study selection methodology



В качестве исследуемого ЛС был выбран генерический препарат эпоэтина альфа Эральфон® в форме выпуска 12 000 МЕ, предварительно заполненный шприц с устройством защиты иглы. Для сравнительного анализа были отобраны препараты ЭСП: эпоэтин альфа (Бинокрит® 10 000 МЕ, 30 000 МЕ и 40 000 МЕ), эпоэтин бета (Эпостим® 10 000 МЕ, Веро-Эпоэтин® 10 000 МЕ), дарбэпоэтин (Аранесп™ 500 мкг), в связи с тем что эти ЛС наиболее часто используются в реальной клинической практике, а оригинальные молекулы имеют широкую доказательную базу по эффективности и безопасности у онкологических пациентов.

Цены брались из государственного реестра предельных цен по состоянию на 04.10.21[1], цена на Эральфон 12 000 ЕД была взята из проекта цен, заявляемых на перерегистрацию.

Исходя из гипотезы исследования, был выбран метод клинико-экономического анализа «затраты – эффективность» [19–21]. При проведении анализа для каждого варианта лечения рассчитывался показатель соотношения «затраты/эффективность» по формуле [21]:

$$CER = (DC)/Ef,$$

где *CER* (*cost-effectiveness ratio*) – соотношение «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности), *DC* (*direct costs*) – прямые затраты, *Ef* (*effectiveness*) – эффективность применения медицинской технологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из *табл. 1*, по результатам анализа публикаций по эффективности ЭСП было установлено, что в большинстве случаев зарубежные авторы отмечают преимущество эпоэтина альфа по скорости прироста уровня гемоглобина до целевых значений, что, согласно мнению клиницистов, является наиболее важным в лечении онкологических пациентов с анемией.

Сроки оценки прироста Hb были взяты как 8 и 16 нед. терапии. Во всех рекомендациях 8 нед. – это первая точка оценки прироста Hb на фоне назначения ЭСП, в среднем она является минимальным сроком лечения у онкологических пациентов, страдающих анемией. При этом большинству требуется продолжение лечения ЭСП до 16 нед. Данные для непрямого сравнения были взяты из нескольких исследований, включавших наибольшее количество участников и сопоставимых по дизайну и исследуемым когортам пациентов [22–26].

АНАЛИЗ ЗАТРАТ

При выкопировке данных о предельных ценах из ГРЛС была рассчитана медиана стоимости на ампулу исследуемых препаратов. В анализ включались цены только на те формы выпуска ЛС, которые представляли интерес для данного исследования. При расчете медианы стоимо-

[1] Государственный реестр предельных отпускных цен. 2021. Режим доступа: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx.

● ***Таблица 1.*** Сравнительная таблица эффективности различных схем терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами по данным зарубежных исследований
● ***Table 1.*** Comparison table of the efficacy of different regimens of therapy with erythropoiesis-stimulating drugs according to foreign studies

ЛС и режим дозирования	Исходный уровень Hb	8 нед.		16 нед.		Источник
		После терапии	Прирост	После терапии	Прирост	
Эпоэтин альфа 10 000 МЕ 3 раза в неделю	9,80; 10,13	12,2	2,40	13,10	3,30	T.J. Littlewood, 2005 г. [22]; U. Reinhardt, 2005 г. [23]
Эпоэтин альфа 40 000 МЕ 1 раз в неделю	9,50	11,7	2,20	12,60	3,10	T.E. Witzig, 2005 г. [24]
Эпоэтин бета 10 000 МЕ 3 раза в неделю	10,10	12,2	2,10	12,20	2,10	M. Cazzola, 2003 г. [25]
Дарбэпоэтин 500 мкг 1 раз в 3 недели	9,76	10,7	0,94	10,75	0,99	J.L. Canon, 2006 г. [26]

● ***Таблица 2.*** Стоимость эритропоэз-стимулирующих препаратов по данным ГРЛС
● ***Table 2.*** Cost of erythropoiesis-stimulating drugs according to SRMP

Название ЛП	МНН	МЕ в ампуле/ шприце	Кол-во в упаковке	Цена за уп. +НДС+ТН (руб.)	Медиана цены за ампулу/ шприц (руб.)
Эральфон®	Эпоэтин альфа	12 000	3	14 157,00	**3 986,58**
Эпостим®	Эпоэтин бета	10 000	10	28 488,24	**2 848,82**
Веро-эпоэтин®	Эпоэтин бета	10 000	1	3 109,90	**3 109,90**
Бинокрит®	Эпоэтин альфа	10 000	6	21 687,28	**3 614,23**
Бинокрит®	Эпоэтин альфа	30 000	6	69 035,50	**11 505,92**
Бинокрит®	Эпоэтин альфа	40 000	6	91 511,16	**15 351,86**
Аранесп™	Дарбэпоэтин альфа	500	1	41 700,08	**50 457,09**

● ***Таблица 3.*** Стоимость курса эритропоэз-стимулирующих препаратов на 8 нед.
● ***Table 3.*** Cost of a 8-week course of erythropoiesis-stimulating agents

Название ЛП и форма выпуска	Режим дозирования	МЕ на 1 введение	Ампул на 1 раз	На курс	Стоимость курса, руб. (ОПР + НДС + ТН)
Эральфон® 12 000 МЕ №3	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	12 000	1	24	**113 256,0**
Эпостим® 10 000 МЕ №10	450 МЕ/кг 1 раза в нед.	36 000	4	32	**91 162,36**
Эпостим® 10 000 МЕ №10	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	12 000	2	48	**136 743,55**
Веро-эпоэтин® 10 000 МЕ №1	450 МЕ/кг 1 раза в нед.	36 000	4	32	**99 516,80**
Веро-эпоэтин® 10 000 МЕ №1	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	12 000	2	48	**149 323,20**
Бинокрит® 10 000 МЕ №6	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	12 000	2	48	**173 498,24**
Бинокрит® 30 000 МЕ №6	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	36 000	2	16	**184 094,66**
Бинокрит® 40 000 МЕ №6	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	36 000	1	8	**122 014,88**
Аранесп™ 500 мкг №1	6,75 мгк/кг 1 раз в 3 нед.	540	2	4	**201 828,36**

сти эпоэтин бета имел наименьшую цену в сравнении с другими препаратами. Данные представлены в *табл. 2*.

Согласно поставленным целям исследования на следующем этапе была оценена стоимость курса лечения ЭПС сроком на 8 и 16 нед. в режиме расчета дозы на массу тела для пациента весом 80 кг (*табл. 3, 4*).

Анализ показал, что при расчете дозы ЭПС для пациента со средним весом 80 кг Эральфон® 12 000 МЕ обеспечивает оптимальный расход препарата (в одном шприце содержится необходимое количество ЛС для разового введения), тогда как в случае других препаратов, включенных в исследование, необходимо использовать дополнительные ампу-

● ***Таблица 4.*** Стоимость курса эритропоэз-стимулирующих препаратов на 16 нед.
● ***Table 4.*** Cost of a 16-week course of erythropoiesis-stimulating agents

Название ЛП и форма выпуска	Режим дозирования	МЕ на 1 введение	Ампул на 1 раз	На курс	Стоимость курса, руб. (ОПР +НДС+ТН)
Эральфон® 12 000 МЕ №3	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	12 000	1	48	274 079,52
Эпостим® 10 000 МЕ №10	450 МЕ/кг 1 раза в нед.	36 000	4	64	220 612,93
Эпостим® 10 000 МЕ №10	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	12 000	2	96	330 931,01
Веро-эпоэтин® 10 000 МЕ №1	450 МЕ/кг 1 раза в нед.	36 000	4	64	240 830,65
Веро-эпоэтин® 10 000 МЕ №1	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	12 000	2	96	361 362,14
Бинокрит® 10 000 МЕ №6	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	12 000	2	96	419 865,74
Бинокрит® 30 000 МЕ №6	450 МЕ/кг 1 раза в нед.	36 000	2	32	445 509,09
Бинокрит® 40 000 МЕ №6	450 МЕ/кг 1 раза в нед.	36 000	1	16	295 076,01
Аранесп™ 500 мкг №1	6,75 мгк/кг 1 раз в 3 нед.	540	2	12	732 636,94

● ***Таблица 5.*** Коэффициенты «затраты – эффективность» при разных вариантах терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами сроком 8 нед.
● ***Table 5.*** Cost-effectiveness ratios for 8-week erythropoiesis-stimulating drugs therapy options

Название ЛП и форма выпуска, режим дозирования	Режим дозирования	Стоимость курса на 8 нед., руб.	Эффективность по приросту Hb (г/дл), 8 нед.	Коэфф. «затраты – эффективность», 8 нед.	Разница (руб.)
Эральфон® 12 000 МЕ №3	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	113 256	2,4	47 190,0	
Эпостим® 10 000 МЕ №10	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	91 162,36	2,1	43 410,65	-3 779
Эпостим® 10 000 МЕ №10	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	136 743,55	2,1	65 115,97	17 926
Веро-эпоэтин® 10 000 МЕ №1	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	99 516,8	2,1	47 388,95	199,0
Веро-эпоэтин® 10 000 МЕ №1	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	149 323,2	2,1	71 106,28	23 916
Бинокрит® 10 000 МЕ №6	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	173 498,24	2,4	72 290,93	25 101
Бинокрит® 30 000 МЕ №6	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	184 094,66	2,2	83 679,39	36 489
Бинокрит® 40 000 МЕ №6	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	122 014,88	2,2	55 461,31	8 271
Аранесп™ 500 мкг №1	6,75 мгк/кг 1 раз в 3 нед.	201 828,38	0,94	214 711,02	167 521

лы (шприцы), что увеличивает расход препарата и финансовые траты. Эпоэтин бета имел некоторое преимущество при расчете курсовой стоимости. Дарбэпоэтин альфа был самым дорогим вариантом терапии.

В инструкции препарата Эпостим® указан режим дозирования как 450 МЕ/кг 1 раз в неделю, так и возможность трехразового введения, т. е. по 150 МЕ/кг 3 раза в неделю[2]. Также этот режим есть у оригинального препарата Рекормон®, что позволяет экстраполировать данные для других эпоэтинов бета. Также согласно распоряжению Минздрава РФ[3], все инструкции генерических препаратов должны быть приведены в соответствие с инструкцией оригинальных ЛП.

[2] Инструкция по медицинскому применению препарата Эпостим®.

[3] Постановление Правительства Российской Федерации от 01.10.2020 г. №1583 «Об утверждении Правил обращения воспроизведенных лекарственных препаратов, биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) до окончания срока, установленного для проведения исследований их биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности либо внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению в рамках определения взаимозаменяемости».

● ***Таблица 6.*** Коэффициенты «затраты – эффективность» при разных вариантах терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами сроком 16 нед.

● ***Table 6.*** Cost-effectiveness ratios for 16-week erythropoiesis-stimulating drugs therapy options

Название ЛП и форма выпуска	Режим дозирования	Стоимость курса на 16 нед., руб.	Эффективность по приросту Hb (г/дл), 16 нед.	Коэфф. «затраты-эффективность», 16 нед.	Разница (руб.)
Эральфон® 12 000 МЕ №3	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	274 079,52	3,3	**83 054,4**	
Эпостим® 10 000 МЕ №10	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	220 612,93	2,1	**105 053,77**	21 999
Эпостим® 10 000 МЕ №10	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	330 931,01	2,1	**157 586,19**	**74 532**
Веро-эпоэтин® 10 000 МЕ №1	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	240 830,65	2,1	**114 681,26**	31 627
Веро-эпоэтин® 10 000 МЕ №1	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	361 362,14	2,1	**172 077,21**	**89 023**
Бинокрит® 10 000 МЕ №6	150 МЕ/кг 3 раза в нед.	419 865,741	3,3	**127 232,04**	44 178
Бинокрит® 30 000 МЕ №6	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	445 509,093	3,1	**143 712,61**	60 658
Бинокрит® 40 000 МЕ №6	450 МЕ/кг 1 раз в нед.	295 276,01	3,1	**95 250,32**	12 196
Аранесп™ 500 мкг №1	6,75 мгк/кг 1 раз в 3 нед.	732 636,947	0,99	**740 037,32**	656 983

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА «ЗАТРАТЫ – ЭФФЕКТИВНОСТЬ»

На следующем этапе исследования, с учетом полученных показателей по скорости прироста Hb, был проведен анализ «затраты – эффективность» на курс 8 и 16 нед. Поскольку эпоэтин альфа обеспечивал наиболее быстрый прирост Hb, то он имел наиболее благоприятный коэффициент «затраты – эффективность» (*табл. 5, 6*).

При расчете соотношения «затраты – эффективность» на одного пациента с анемией средним весом 80 кг на курс 8 нед. терапии применение препарата Эральфон® 12 000 МЕ было экономически более обоснованно по сравнению с Бинокритом (10 000 МЕ, 30 000 МЕ, 40 000 МЕ) и Аранеспом, уступая лишь Эпостиму при режиме дозирования 450 МЕ/кг, т. е. использование 4 ампул 1 раз в неделю (*табл. 5*).

На 16-й нед. Эральфон® имел преимущество над всеми вариантами ЭСП (*табл. 6*).

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

На следующем этапе исследования был проведен анализ чувствительности, цель которого – выявить чувствительность модели к изменению исходных параметров: стоимости лекарственных препаратов.

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к изменению исходной цены на Эральфон® в сторону увеличения до +15% (на курс 16 нед.).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании было проведено сравнение применения биологического аналога эпоэтина альфа отечественного производства Эральфон® 12 000 МЕ с другими активно используемыми схемами терапии ЭСП, такими как эпоэтин бета 10 000 МЕ (Эпостим®, Веро-Эпоэтин®), эпоэтин альфа (Бинокрит® 10 000 МЕ, 30 000 МЕ и 40 000 МЕ) и дарбэпоэтин альфа (Аранесп™), для лечения анемии у онкологических пациентов весом 80 кг.

В работе А.Ю. Куликова и соавт. 2009 г., где проводилось сравнение эпоэтина альфа (Эпрекс®), эпоэтина бета (Рекормон®) и дарбэпоэтина (Аранесп™), анализ «затраты – эффективность» короткодействующих режимов дозирования (Эпрекс® 10 000 МЕ, Рекормон® 10 000 МЕ и Аранесп™ 2,25 мкг/кг) показал большую фармакоэкономическую привлекательность курса терапии препаратом Эпрекс® 10 000 МЕ по сравнению с препаратами Рекормон® 10 000 МЕ и Аранесп™ 2,25 мкг/кг. При анализе пролонгированных режимов введения практически не было ФЭК-различий между терапией препаратами Эпрекс® и Рекормон®, а терапия препаратом Аранесп™ проигрывала им по показателю «затраты – эффективность» [27].

В релевантной работе В.Б. Ларионовой и соавт. 2018 г. была построена модель оказания помощи взрослым онкологическим пациентам с анемией, получающим химиотерапию. Препаратами сравнения были Эральфон® и Аранесп®. Общие затраты на терапию одного онкологического пациента с анемией были

меньше при применении ЭСП короткого действия эпоэтина альфа – 131 609 руб. по сравнению с ЭСП длительного действия дарбэпоэтина альфа (245159,2 руб.), т. е. разница составляет 113550,2 руб. (-46%) в пользу применения эпоэтина альфа. С точки зрения фармакоэкономического анализа лечение анемии препаратом отечественного производства эпоэтин альфа (Эральфон®) предпочтительно по сравнению с препаратом дарбэпоэтина альфа (Аранесп™) у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями в условиях реальной клинической практики на территории РФ, т. к. такое лечение позволяет повысить число пролеченных пациентов при снижении затрат [28].

Результаты проведенного анализа эффективности и безопасности показали, что есть данные, свидетельствующие о большей скорости прироста уровня гемоглобина у пациентов, получающих эпоэтин альфа, по сравнению с эпоэтином бета и дарбэпоэтином альфа. При этом отмечен сопоставимый профиль безопасности [29].

В настоящем исследовании собранные данные по реальной практике ведения онкологических пациентов с анемией в РФ показали, что с учетом необходимости корректировки получаемой дозы в зависимости от ответа на терапию применение ЭСП с коротким периодом действия (Эральфон® 12 000 МЕ) является с клинической точки зрения более удобным для лиц с избыточным весом, поскольку стандартные формы выпуска (10 000 МЕ) не обеспечивают достаточную концентрацию препарата и, следовательно, максимальную эффективность. В данной группе пациентов одной ампулы (шприца) 10 000 МЕ оказывается недостаточно и требуется использовать дополнительную единицу препарата, что значимо повышает стоимость терапии и приводит к нерациональному расходу ЛС, поскольку неизрасходованный препарат приходится утилизировать. В результате общие затраты на терапию одного пациента с анемией средним весом 80 кг и более оказываются меньше при применении эпоэтина альфа (Эральфон®) 12 000 МЕ.

В результате клинико-экономического анализа было продемонстрировано, что применение препарата эпоэтина альфа отечественного производства Эральфон® 12 000 МЕ в качестве терапии анемии у взрослых онкологических больных весом около 80 кг в условиях реальной клинической практики на территории РФ является экономически наиболее оправданным подходом к организации лекарственной помощи.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ литературных источников позволяет сделать вывод о большей скорости прироста уровня гемоглобина на фоне применения эпоэтина альфа по сравнению с эпоэтином бета и дарбэпоэтином альфа при лечении анемии у онкологических больных. Отмечен сопоставимый профиль безопасности.

2. По результатам анализа «затраты – эффективность» применение препарата Эральфон® 12 000 МЕ у пациентов со средним весом 80 кг из расчета на курс 8 нед. было экономически более обоснованно по сравнению с Бинокритом (10 000 МЕ, 30 000 МЕ, 40 000 МЕ) и Аранеспом, уступая лишь Эпостиму при режиме дозирования 450 МЕ/кг, т. е. использование 4 ампул при режиме введения 1 раз в неделю, что нарушает этический принцип минимизации боли у пациента. На 16-й нед. Эральфон® имел преимущество над всеми вариантами ЭСП.

3. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к увеличению цены на Эральфон®.

Поступила / Received 30.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 19.10.2021
Принята в печать / Accepted 25.10.2021

Список литературы

1. Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В., Копп М.В., Короглева И.А., Ларионова В.Б. и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли.* 2020;10(3):17–23. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-36.
2. Снеговой А.В., Аарро М., Давиденко И.С., Давыдкин И.Л., Королева И.А., Ларионова В.Б. и др. Практические рекомендации по лечению анемии у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2015;(4 Suppl.): 316–326. Режим доступа: https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/198.
3. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В., Белоусов Д.Ю. Четыре стратегии лечения анемий у онкологических больных в России. *Качественная клиническая практика.* 2008;(2):71–78. Режим доступа: https://www.clinvest.ru/jour/article/view/349?locale=ru_RU.
4. Calabrich A., Katz A. Management of anemia in cancer patients. *Future Oncol.* 2011;7(4):507–517. https://doi.org/10.2217/fon.11.24.
5. Vercammen E., Ludwig H., Liu K., Xiu L., Bowers P. Analysis of the effect of body weight on the efficacy and safety of epoetin alfa. *J Clin Oncol.* 2005;23(16 Suppl.):8184. https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.8184.
6. Dicato M.-A., Vercammen E., Liu K., Xiu L., Bowers P. The relationship of body weight and efficacy of fixed dose epoetin alfa vs placebo. *J Clin Oncol.* 2005;23(16 Suppl.):8192. https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.8192.
7. Granetto C., Ricci S., Martoni A., Pezzella G., Testore F., Mattioli R. et al. Comparing the efficacy and safety of fixed versus weight-based dosing of epoetin alpha in anemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Oncol Rep.* 2003;10(5):1289–1296. https://doi.org/10.3892/or.10.5.1289.
8. Becker P.S., Griffiths E.A., Alwan L.M., Bachiashvili K., Brown A., Cool R. et al. NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(1):12–22. https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0002.
9. Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А. Роль эритропоэтинов в лечении анемии у онкологических больных. *Исследования и практика в медицине.* 2017;4(2):37–42. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-2-5.
10. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Концевая А.В., Муромцева Г.А. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(6):123–130. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
11. Pertseva N., Rokutova M., Melnik V. Screening of abdominal obesity and diabetes mellitus in women with oncological diseases. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017;13(8):586–590. https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.8.2017.119275.
12. Большакова С.А., Бычков Ю.М., Казарова М.В. Собственный опыт использования эпоэтина-а (Эральфон®) в лечении анемии, индуцированной воздействием цитостатиков. *Современная онкология.* 2017;19(1):80–84. Режим доступа: https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27129.
13. Forbes C.A., Worthy G., Harker J., Kleijnen J., Kutikova L., Zelek L., Van Belle S. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents

for the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review. *Clin Ther.* 2014;36(4):594–610. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.02.007.
14. Crathorne L., Huxley N., Haasova M., Snowsill T., Jones-Hughes T., Hoyle M. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer treatment-induced anaemia (including review of technology appraisal no. 142): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2016;20(13):1–588. https://doi.org/10.3310/hta20130.
15. Zhao F., Wang Y., Liu L., Bian M. Erythropoietin for cancer-associated malignant anemia: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(6):925–930. https://doi.org/10.3892/mco.2017.1254.
16. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B., Sarokhan B., Winer E., Einhorn L.H. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol.* 2001;19(11):2875–2882. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.11.2875.
17. Pashos C.L., Larholt K., Fraser K.A., McKenzie R.S., Senbetta M., Piech C.T. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):159–165. https://doi.org/10.1007/s00520-010-1083-7.
18. Steensma D.P., Dakhil S.R., Novotny P.J., Sloan J.A., Johnson D.B., Anderson D.M. et al. A randomized comparison of once weekly epoetin alfa to extended schedule epoetin or darbepoetin in chemotherapy-associated anemia. *Am J Hematol.* 2015;90(10):877–881. https://doi.org/10.1002/ajh.24110.
19. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2011;(4):8–16. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-modelirovaniya-v-farmakoekonomike.
20. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Ивахтенко О.И. *Методические рекомендации по проведению непрямых сравнений лекарственных препаратов.* М.; 2017. 32 с. Режим доступа: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepryamyih-sravneniy-LP-2017-g..pdf.
21. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатарян Г.В., Герасимова К.В., Ивахтенко О.И., Дзанаева А.В. *Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата.* М.; 2018. 46 с. Режим доступа: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/05/MR-KE%60l_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf.
22. Littlewood TJ., Schenkel B., Liss M. Effect of patient exclusion criteria on the efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in patients with cancer-related anemia. *Oncologist.* 2005;10(5):357–360. https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-5-357.
23. Reinhardt U., Tulusan A., Angermund R., Lutz H. Increased hemoglobin levels and improved quality-of-life assessments during epoetin alfa treatment in anemic cancer patients: results of a prospective, multicenter German trial. *Oncologist.* 2005;10(3):225–237. https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-3-225.
24. Witzig T.E., Silberstein P.T., Loprinzi C.L., Sloan J.A., Novotny P.J., Mailliard J.A. et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2606–2626. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.020.
25. Cazzola M., Beguin Y., Kloczko J., Spicka I., Coiffier B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol.* 2003;122(3):386–393. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04439.x.
26. Canon J.L., Vansteenkiste J., Bodoky G., Mateos M.V., Bastit L., Ferreira I. et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(4):273–284. https://doi.org/10.1093/jnci/djj053.
27. Куликов А.Ю., Крысанов И.С. Фармакоэкономическая оценка использования эритропоэтинов у онкологических больных с анемией. *Фармакоэкономика: теория и практика.* 2009;(2):36–43. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoekonomicheskaya-otsenka-ispolzovaniya-eritropoetinov-u-onkologicheskih-bolnyh-s-anemiey.
28. Ларионова В.Б., Крысанов И.С., Снеговой А.В., Зейналова П.А., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Рациональная тактика поддерживающей терапии анемии, индуцированной химиотерапией: фармакоэкономический анализ применения эритропоэз-стимулирующих препаратов у пациентов с онкологическими заболеваниями в условиях здравоохранения Российской Федерации. *Онкогематология.* 2018;13(2):48–61. https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61.
29. Sabir S., Khan Y.H., Khatoon M., Noreen R., Mallhi T.H., Jabeen N. Effect of erythropoiesis stimulating agents on clinical outcomes in breast cancer patients: A systematic review of randomized controlled trials. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(3):292–298. https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.03.292.

References

1. Orlova R.V., Gladkov O.A., Zhukov N.V., Kopp M.V., Koroleva I.A., Larionova V.B. et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors.* 2020;10(3):17–23. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-36.
2. Snegovoy A.V., Aapro M., Davidenko I.S., Davydkin I.L., Koroleva I.A., Larionova V.B. et al. Practical guidelines for the treatment of anemia in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors.* 2015;(4 Suppl.):316–326. (In Russ.) Available at: https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/198.
3. Belousov Yu.B., Omelyanovskiy V.V., Belousov D.Yu. Four strategies for the treatment of anemia in cancer patients in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Quality Clinical Practice.* 2008;(2):71–78. (In Russ.) Available at: https://www.clinvest.ru/jour/article/view/349?locale=ru_RU.
4. Calabrich A., Katz A. Management of anemia in cancer patients. *Future Oncol.* 2011;7(4):507–517. https://doi.org/10.2217/fon.11.24.
5. Vercammen E., Ludwig H., Liu K., Xiu L., Bowers P. Analysis of the effect of body weight on the efficacy and safety of epoetin alfa. *J Clin Oncol.* 2005;23(16 Suppl.):8184–8184. https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.8184.
6. Dicato M.-A., Vercammen E., Liu K., Xiu L., Bowers P. The relationship of body weight and efficacy of fixed dose epoetin alfa vs placebo. *J Clin Oncol.* 2005;23(16 Suppl.):8192. https://doi.org/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.8192.
7. Granetto C., Ricci S., Martoni A., Pezzella G., Testore F., Mattioli R. et al. Comparing the efficacy and safety of fixed versus weight-based dosing of epoetin alpha in anemic cancer patients receiving platinum-based chemotherapy. *Oncol Rep.* 2003;10(5):1289–1296. https://doi.org/10.3892/or.10.5.1289.
8. Becker P.S., Griffiths E.A., Alwan L.M., Bachiashvili K., Brown A., Cool R. et al. NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(1):12–22. https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0002.
9. Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A. The role of erythropoietins in the treatment of anemia in cancer patients. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine.* 2017;4(2):37–42. (In Russ.) https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-2-5.
10. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Muromtseva G.A. et al. Obesity in the Russian population - prevalence and associations with risk factors for chronic non-communicable diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2018;(6):123–130. (In Russ.) https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
11. Pertseva, N., Rokutova M., Melnik V. Screening of abdominal obesity and diabetes mellitus in women with oncological diseases. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2017;13(8):586–590. https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.8.2017.119275.
12. Bolshakova S.A., Bychkov Yu.M., Kazarova M.V. Own experience of using epoetin-a (Eralfon®) in the treatment of anemia induced by exposure to cytostatics. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology.* 2017;19(1):80–84. (In Russ.) Available at: https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27129.
13. Forbes C.A., Worthy G., Harker J., Kleijnen J., Kutikova L., Zelek L., Van Belle S. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review. *Clin Ther.* 2014;36(4):594–610. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.02.007.
14. Crathorne L., Huxley N., Haasova M., Snowsill T., Jones-Hughes T., Hoyle M. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer treatment-induced anaemia (including review of technology appraisal no. 142): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2016;20(13):1–588. https://doi.org/10.3310/hta20130.
15. Zhao F., Wang Y., Liu L., Bian M. Erythropoietin for cancer-associated malignant anemia: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(6):925–930. https://doi.org/10.3892/mco.2017.1254.
16. Gabrilove J.L., Cleeland C.S., Livingston R.B., Sarokhan B., Winer E., Einhorn L.H. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol.* 2001;19(11):2875–2882. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.11.2875.

17. Pashos C.L., Larholt K., Fraser K.A., McKenzie R.S., Senbetta M., Piech C.T. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):159–165. https://doi.org/10.1007/s00520-010-1083-7.
18. Steensma D.P., Dakhil S.R., Novotny P.J., Sloan J.A., Johnson D.B., Anderson D.M. et al. A randomized comparison of once weekly epoetin alfa to extended schedule epoetin or darbepoetin in chemotherapy-associated anemia. *Am J Hematol.* 2015;90(10):877–881. https://doi.org/10.1002/ajh.24110.
19. Kulikov A.Yu., Nguyen T.T., Tikhomirova A.V. Methodology of modeling in pharmacoeconomics. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: Theory and Practice.* 2011;(4):8–16. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/metodologiya-modelirovaniya-v-farmakoekonomike.
20. Omelyanovskiy V.V., Avksentyeva M.V., Sura M.V., Ivahtenko O.I. *Guidelines for conducting indirect comparisons of medicinal products.* Moscow; 2017. 32 p. (In Russ.) Available at: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/01/Metodicheskie-rekomendatsii-po-provedeniyu-nepryamyih-sravneniy-LP-2017-g..pdf.
21. Omelyanovskiy V.V., Avksentyeva M.V., Sura M.V., Khachatarian G.V., Gerasimova K.V., Ivakhtenko O.I., Dzanaeva A.V. *Guidelines for the comparative clinical and economic assessment of a medicinal product.* Moscow; 2018. 46 p. (In Russ.) Available at: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/05/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf.
22. Littlewood T.J., Schenkel B., Liss M. Effect of patient exclusion criteria on the efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in patients with cancer-related anemia. *Oncologist.* 2005;10(5):357–360. https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-5-357.
23. Reinhardt U., Tulusan A., Angermund R., Lutz H. Increased hemoglobin levels and improved quality-of-life assessments during epoetin alfa treatment in anemic cancer patients: results of a prospective, multicenter German trial. *Oncologist.* 2005;10(3):225–237. https://doi.org/10.1634/theoncologist.10-3-225.
24. Witzig T.E., Silberstein P.T., Loprinzi C.L., Sloan J.A., Novotny P.J., Mailliard J.A. et al. Phase III, randomized, double-blind study of epoetin alfa compared with placebo in anemic patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2606–2626. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.10.020.
25. Cazzola M., Beguin Y., Kloczko J., Spicka I., Coiffier B. Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol.* 2003;122(3):386–393. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04439.x.
26. Canon J.L., Vansteenkiste J., Bodoky G., Mateos M.V., Bastit L., Ferreira I. et al. Randomized, double-blind, active-controlled trial of every-3-week darbepoetin alfa for the treatment of chemotherapy-induced anemia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(4):273–284. https://doi.org/10.1093/jnci/djj053.
27. Kulikov A.Yu., Krysanov I.S. Pharmacoeconomic evaluation of the use of erythropoietins in cancer patients with anemia. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: Theory and Practice.* 2009;(2):36–43. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/farmakoekonomicheskaya-otsenka-ispolzovaniya-eritropoetinov-u-onkologicheskih-bolnyh-s-anemiey.
28. Larionova V.B., Krysanov I.S., Snegovoy A.V. Zeynalova P.A., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Rational tactics of maintenance therapy for chemotherapy-induced anemia: pharmacoeconomic analysis of the use of erythropoiesis-stimulating drugs in patients with cancer in the healthcare environment of the Russian Federation. *Onkogematologiya = Oncohematology.* 2018;13(2):48–61. (In Russ.) https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61.
29. Sabir S., Khan Y.H., Khatoon M., Noreen R., Mallhi T.H., Jabeen N. Effect of erythropoiesis stimulating agents on clinical outcomes in breast cancer patients: A systematic review of randomized controlled trials. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(3):292–298. https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.03.292.

Информация об авторах:

Крысанов Иван Сергеевич, к.фарм.н., доцент, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования, Московский государственный университет пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; начальник отдела клинико-экономического анализа, Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики; 141008, Россия, Мытищи, Новомытищинский проспект, д. 21/6; krysanov-ivan@mail.ru

Макарова Екатерина Владимировна, к. м. н., старший научный сотрудник, Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко; 105064, Россия, Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; rue-royal@inbox.ru

Ермакова Виктория Юрьевна, к.фарм.н., доцент кафедры химии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; генеральный директор, Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики; 141008, Россия, Мытищи, Новомытищинский проспект, д. 21/6; ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru

Information about the authors:

Ivan S. Krysanov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Pharmacy Course at the Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; Head of the Department of Clinical and Economic Analysis, Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics; 21/6, Novomytishchinsky Ave., Mytishchi, 141008, Russia; krysanov-ivan@mail.ru

Ekaterina V. Makarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Semashko National Research Institute of Public Health; 12, Bldg. 1, Vorontsovo Pole St., Moscow, 105064, Russia; rue-royal@inbox.ru

Victoriya Yu. Ermakova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Chemistry, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; General Manager, Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics; 21/6, Novomytishchinsky Ave., Mytishchi, 141008, Russia; ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru