

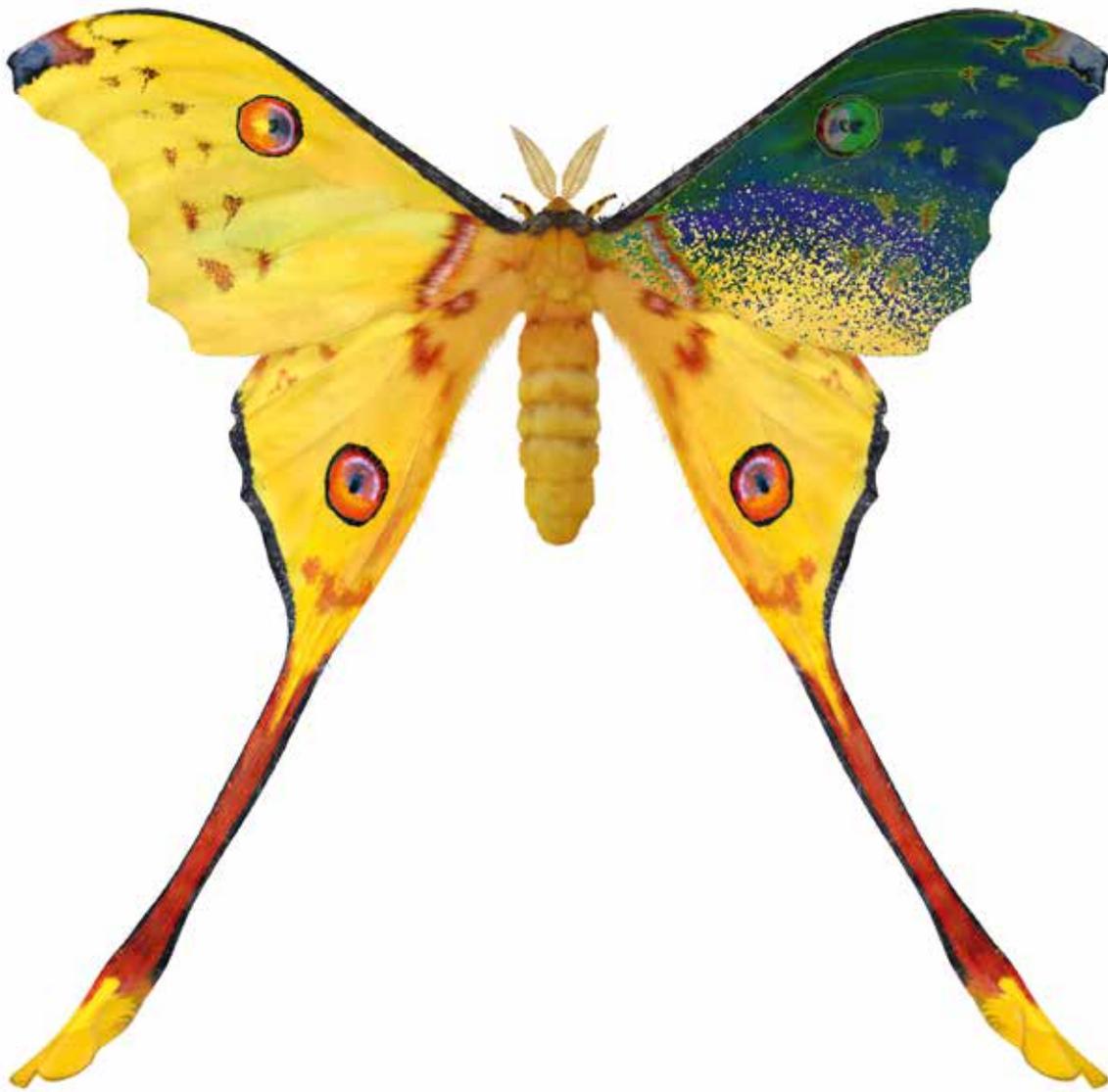
ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 9

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОНКОЛОГИЯ / ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Наталья Марченко, Юлия Чередниченко,
Ирина Филиппова, 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 ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 мая 2022 г.

Тираж 7 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2022

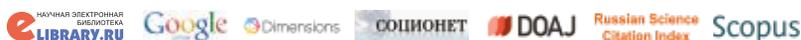
Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска 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	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	28.02.2022
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2022
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2022
№6	«Терапия» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.05.2022
№10	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2022
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	31.07.2022
№14	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2022
№16	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2022
№17	«Кардиология» гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	30.09.2022
№18	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.09.2022
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2022
№22	«Онкология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2022
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2022



Founder and publisher:
 REMEDIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Acad. RAS,
 Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina,
Editorial team: Ksenia Kirillova,
 Nataliya Marchenko, Yulia Cherednichenko,
 Irina Filippova, 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.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Russian Post Catalog – subscription index П5802

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

Printing house PK "Fontgrafika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on May 31, 2022.

The circulation is 7,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

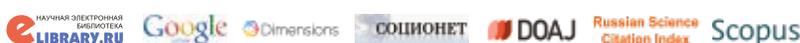
The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or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

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2022
№2	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	28.02.2022
№3	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	28.02.2022
№4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.03.2022
№5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2022
№6	Therapy <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2022
№7	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2022
№8	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2022
№9	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	31.05.2022
№10	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2022
№11	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2022
№12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2022
№13	Dermatology/Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.07.2022
№14	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2022
№15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2022
№16	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2022
№17	Cardiology <i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	30.09.2022
№18	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.09.2022
№19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2022
№20	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2022
№21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2022
№22	Oncology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology</i>	30.11.2022
№23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2022

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик 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, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), (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. Мхитаря Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

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

Белюсова 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*)

Вялков 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*)

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

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

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

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

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

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*)

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

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный 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*)

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*)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. 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, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

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

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

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

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

A.A. Vyalkova, 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. Gnusaev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

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

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

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

I.N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

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

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

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

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

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

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

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhivskiy 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. Mikhlin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtyumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

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

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.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 Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenerology 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., 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*)

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

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

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

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

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

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

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Иммунотерапия опухолей

Денисова Е.С., Лактионов К.К., Ардзинба М.С., Реутова Е.В.
Адьювантная иммунотерапия операбельного немелкоклеточного
рака легкого: достижения и перспективы лечения 14

Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А., Наймушина П.А.,
Малкова А.М., Беляк Н.П.
Ключевые внутриклассовые отличия ингибиторов
PD-1/PD-L1 22

Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А.,
Абдеев Р.Р., Султанбаева Н.И., Нигматуллин В.Г., Попова Е.В.
Иммунотерапия распространенной гепатоцеллюлярной
карциномы: обзор литературы и клинический случай 31

Таргетная терапия

Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Лымарь Е.В.
Эволюция CDK4/6 – ингибитор абемациклиба: от паллиативной
к адьювантной терапии. Клинический опыт применения
абемациклиба у больных гормон-рецептор-положительным
HER2-отрицательным раком молочной железы 40

Артамонова Е.В., Бредер В.В., Владимиров Л.Ю., Демидова И.А.,
Имянитов Е.Н., Лактионов К.К., Матросова М.П., Орлов С.В.,
Родионов Е.О., Сакаева Д.Д., Секачёва М.И., Смолин А.В.,
Фадеева Н.В., Филипенко М.Л.
Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «В поиске
эффективных методов диагностики и лечения пациентов с НМРЛ,
обусловленным слияниями генов *NTRK*» 50

Лубенникова Е.В., Титова Т.А., Ганьшина И.П.
Терапия аппелисибом: от теории к практике 57

Опухоли кожи

Орлова К.В., Ахметьянова А.Е., Когай Е.В., Демидов Л.В.
Симптомные метастазы меланомы в головном мозге:
все ли опции терапии мы используем? 66

Онкогинекология

Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Израелян Э.Р.,
Абрамов М.Е., Луд А.Н., Тюляндин С.А.
Олапариб в первой линии терапии BRCA-ассоциированного
рака яичников: собственный опыт использования в программе
расширенного доступа 77

Онкоурология

Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И.,
Измайлов А.А., Чалов В.С., Меньшикова И.А.,
Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Липатов Д.О.
Эффективность ингибитора тирозинкиназ 1-го поколения
(сунитиниб) в терапии метастатического почечноклеточного
рака в альтернативных режимах дозирования 85

Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Русаков И.Г., Возный Э.К., Макаров В.А.,
Гриднев Д.И., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Новикова И.В., Хромова С.В.
Вторая линия терапии метастатической уротелиальной карциномы.
Клинический случай применения препарата винфлуниин 95

Онкогематология

Ковязин А.К., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С.,
Моталкина М.С., Чудиновских Ю.А., Добровольская Е.В.,
Волчёнков С.А., Поляцкин И.Л., Шалаев С.А., Ишматова И.В.,
Зверькова А.А., Бурда Д.С., Елхова С.С., Семиглазова Т.Ю.
Непосредственные и отдаленные результаты высокодозной
химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических
стволовых клеток в первой линии лечения диффузной
В-клеточной крупноклеточной лимфомы 104

Поддерживающая терапия

Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Лянова А.А., Сторожакова А.Э.,
Попова И.Л., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Рядинская Л.А.,
Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Удаленкова И.А.
Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов
со злокачественными солидными опухолями в процессе
проведения противоопухолевой лекарственной терапии 117

Обзоры

Когония Л.М., Губенко М.С., Ашхацава Т.И.
Что мы знаем о молекулярно-биологических особенностях EGFR
при глиобластомах и немелкоклеточном раке легких? 126

Оригинальные исследования

Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Лымарь Е.В.,
Хачмамук Э.К., Селезнева И.Г.
Индукция овариального стероидогенеза как дополнительный
потенциальный фактор риска прогрессирования
у пременопаузальных пациенток с гормон-рецептор-позитивным
раком молочной железы, получающих тамоксифен
в качестве адьювантной терапии 131

Оганян К.А., Мусаелян А.А., Котикова М.А., Лапин
С.В., Назаров В.Д., Беляев М.А., Захаренко А.А., Орлов С.В.
Молекулярно-генетическая характеристика
колоректального рака в зависимости от статуса
микросателлитной нестабильности 139

Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Кузнецов С.В.,
Бычкова Н.М., Бражникова Ю.В.
Проекция в будущее: комбинация орфенадрина
и диклофенака у пациентов с костными метастазами 147

Клиническое наблюдение

Хагажеева М.Н., Джанян И.А., Бредер В.В., Лактионов К.К.
Ниволумаб с ипилиумабом в лечении рефрактерного
гепатоцеллюлярного рака 157

Призова Н.С., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л.
Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного
рака молочной железы с метастатическим поражением
головного мозга: клиническое наблюдение 164

Березина Г.И., Лактионов К.К., Реутова Е.В.,
Ардзинба М.С., Борисова Т.Н., Уткина В.Л.
Длительный контроль за болезнью у пациентки
с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого 172

Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Качмазов А.А., Призова Н.С.,
Пайчадзе А.А., Устинова Т.В., Дешкина Т.И., Евдокимова С.Ф.
Опыт применения олапариба у пациентки с люминальным
HER2neu-позитивным метастатическим раком
молочной железы 179

Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Теплякова М.А.,
Тихановская Н.М., Лянова А.А., Сторожакова А.Э.,
Рядинская Л.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А.
Ингибиторы контрольных точек в терапии
немелкоклеточного рака легкого при прогрессировании
в головной мозг (клиническое наблюдение) 186

Ахтемзянов А.Р., Пиняева С.М., Николаева Е.Н., Эмильева Т.Э.
Опыт коррекции лучевых реакций кожи средствами
базового ухода. Клиническое наблюдение 193

Глазкова Е.В., Фролова М.А., Израелян Э.Р.
Возможности терапии метастатического тройного
негативного рака молочной железы 201

Content

News, discoveries and events 7

Immunotherapy in oncology

Denisova E.S., Laktionov K.L., Ardzinba M.A., Reutova E.V.
Comorbid patient with arterial hypertension: difficulties
in diagnosis and treatment 14

Zhukova N.V., Orlova R.V., Kaledina E.A., Naymushina P.A.,
Malkova A.M., Beliak N.P.
Key differences between anti-PD-1/PD-L1 inhibitors. 22

Goryainova A.Yu., Stukan A.I., Murashko R.A., Sharov S.V., Lymar E.V.
Evolution of the CDK4/6 inhibitor abemaciclib: from palliative
to adjuvant therapy. Clinical experience with abemaciclib in patients
with hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer ... 31

Target therapy

Goryainova A.Yu., Stukan A.I., Murashko R.A., Sharov S.V., Lymar E.V.
Resolution on the results of Advisory Board "Searching the effective
methods of testing and treating patients with NSCLC caused
by *NTRK* gene fusions" 40

Artamonova E.V., Breder V.V., Vladimirova L.Yu., Demidova I.A.,
Imyanitov E.N., Laktionov K.K., Matrosova M.P., Orlov S.V.,
Rodionov E.O., Sakaeva D.D., Sekacheva M.I., Smolin A.V.,
Fadeeva N.V., Filipenko M.L.
Resolution on the results of Advisory Board "Searching
the effective methods of testing and treating patients
with TRK-fusion NSCLC" 50

Lubennikova E.V., Titova T.A., Ganshina I.P.
Alpelisib therapy: from theory to practice 57

Skin tumors

Orlova K.V., Akhmetyanova A.E., Kogay E.V., Demidov L.V.
Symptomatic melanoma metastases in the brain: are we using
all therapy options? 66

Oncogynecology

Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Pokataev I.A., Israelyan E.R.,
Abramov M.E., Lud H.N., Tyulyandin S.A.
Olaparib maintenance therapy after frontline chemotherapy
in patients with BRCA-mutated ovarian cancer: real-world
results in expanded access program 77

Oncourology

Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Izmailov A.A., Chalov V.S.,
Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Popova E.V., Lipatov D.O.
Efficacy of the 1st generation tyrosine kinase inhibitor sunitinib
in the treatment of metastatic renal cell carcinoma in
alternative dosing regimens 85

Gritskovich A.A., Popov A.Yu., Rusakov I.G., Vozny E.K., Makarov V.A.,
Gridnev D.I., Baitman T.P., Mishugin S.V., Novikova I.V., Khromova S.V.
Second line therapy for metastatic urothelial carcinoma.
Clinical case of vinflunine use 95

Oncohematology

Koviazin A.K., Filatova L.V., Zyuzgin I.S., Artemyeva A.S.,
Motalkina M.S., Chudinovskikh Y.A., Dobrovolskaya E.V.,
Volchenkov S.A., Polyatskin I.L., Shalaev S.A., Ishmatova I.V.,
Zverkova A.A., Burda D.S., Elkhova S.S., Semiglazova T.Yu.
Short- and long-term outcomes from the upfront high-dose
chemotherapy, followed by autologous hematopoietic stem
cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma 104

Supportive therapy

Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Popova I.L.,
Tikhonovskaya N.M., Ryadinskaya L.A., Lyanova A.A.,
Storoshakova A.E., Teplyakova M.A., Kabanov S.N.,
Kalabanova E.A., Udalenkova I.A.
Epoetin alpha in the treatment of anemia in patients
with malignant solid tumors during antitumor drug therapy 117

Reviews

Kogoniya L.M., Gubenko M.S., Ashkhatcava T.I.
What do we know about the molecular and biological features
of EGFR in glioblastomas and non-small cell lung cancer? 126

Original research

Goryainova A.Yu., Stukan A.I., Lymar E.V., Khachmamuk Z.K.,
Selezneva I.G.
Induction of ovarian steroidogenesis as an additional potential
risk factor for progression in premenopausal patients with
hormone-receptor-positive breast cancer receiving tamoxifen
as adjuvant therapy. 131

Oganyan K.A., Musaelyan A.A., Kotikova M.A., Lapin S.V.,
Nazarov V.D., Belyaev M.A., Zakharenko A.A., Orlov S.V.
Molecular genetic characteristics of colorectal cancer depending
on the status of microsatellite instability. 139

Abuzarova G.R., Sarmanaeva R.R., Kuznetsov S.V.,
Bychkova N.M., Brazhnikova Yu.V.
Projection into the future: combination of orphenadrine
and diclofenac in patients with bone metastases 147

Clinical case

Khagazheeva M.N., Dzhanyan I.A., Breder V.V., Laktionov K.K.
Nivolumab with Ipilimumab in the treatment of refractory
hepatocellular carcinoma 157

Prizova N.S., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L.
Ribociclib in patient with hormone-positive HER2-negative
breast cancer with brain metastases: a case report 164

Berezina G.I., Laktionov K.K., Reutova E.V.,
Ardzinba M.S., Borisova T.N., Utkina V.L.
Long-term disease control in a patient with ALK-positive
non-small cell lung cancer 172

Bolotina L.V., Kornietskaya A.L., Kachmazov A.A.,
Prizova N.S., Paichadze A.A., Ustinova T.V.,
Deshkina T.I., Evdokimova S.F.
Experience with olaparib in a patient with luminal
HER2-positive metastatic breast cancer 179

Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Abramova N.A., Teplyakova M.A.,
Tikhonovskaya N.M., Lianova A.A., Storozhakova A.E.,
Ryadinskaya L.A., Kabanov S.N., Kalabanova E.A.
Checkpoint inhibitors in non-small cell lung carcinoma therapy
for progression to the brain (clinical observation) 186

Akhtemzyanov A.R., Pinyaeva S.M., Nikolaeva E.N., Emileva T.E.
Experience in correcting skin radiation reactions
with basic care products. Clinical observation 193

Glazkova E.V., Frolova M.A., Israelyan E.R.
Therapy options for metastatic triple negative breast cancer ... 201

ТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ Z-ДНК ПОМОЖЕТ В ЛЕЧЕНИИ УСТОЙЧИВОГО РАКА

Биологи представили новый способ лечения рака. Метод, основанный на Z-ДНК, можно использовать в борьбе с опухолями, устойчивыми к современным средствам иммунотерапии. Результаты исследования опубликованы в журнале Nature. Биологи использовали молекулы кураксина, чтобы активировать образование Z-ДНК в опухолевых клетках. Возникающий иммунный ответ специфичен для мутировавших опухолевых белков и приводит к гибели раковых клеток.

Z-ДНК – это одна из возможных конфигураций молекулы ДНК. В этой форме двойная спираль закручена в левую сторону, а не в правую, как в наиболее распространенной B-ДНК. Одна из функций этой молекулы – регулирование иммунного ответа на вирусы. Реакция обеспечивается при помощи двух белков ADAR1 и ZBP1. Первый из них отключает иммунный ответ против собственных клеток, а второй активирует уничтожение зараженных вирусом клеток. Как отмечают исследователи, взаимодействие между этими белками определяет также, продолжит ли онкологическая клетка жить или погибнет.

Исследователи отмечают, что эти белки, как правило, отсутствуют в здоровых клетках. Их производство активируется интерфероном во время воспаления. Кроме того, ADAR1 и ZBP1 активно экспрессируются в опухолях, а также в фибробластах, клетках соединительной ткани, используемых раком для роста. При этом опухоль «применяет» ADAR1 для того, чтобы уничтожать клетки, которые могли бы ей повредить.

В своей работе биологи показали, что молекулам кураксина удается обойти ADAR1 и активировать ZBP1, чтобы запустить уничтожение опухолевых клеток. Исследователи подчеркивают, что препарат действует на все клетки вне зависимости от типа мутации, вызвавшей рак. Иммунный ответ, активированный ZBP1, разрушает фибробласты, обеспечивающие рост опухоли. Как отмечают разработчики, препарат повышает эффективность терапии с использованием антител, блокирующих иммунологические контрольные точки.

Первая фаза клинических испытаний показала безопасность препарата. В следующих исследованиях ученые планируют подтвердить эффективность кураксина в сочетании с анти-PD1 при долгосрочном лечении рака.



ОПРЕДЕЛЕНА СЛУЧАИ, КОГДА ИЗЖОГА МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К РАКУ

Изжога, являющаяся наиболее распространенным симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, возникает, когда кислота из желудка попадает в пищевод. Если это состояние игнорировать, может возникнуть рак пищевода, сообщили британские медики.

У некоторых людей хронический кислотный рефлюкс раздражает и повреждает клетки, выстилающие пищевод, что в конечном итоге приводит к изменению формы клеток и их аномальному росту. Они перерождаются в раковые и начинают больше походить на клетки желудка и меньше – на клетки пищевода. Такое состояние, характеризующееся метаплазией плоского эпителия пищевода, т. е. замещением его цилиндрическим эпителием по типу кишечного, называется пищеводом Барретта. Данная патология развивается при длительном течении рефлюксной болезни и является одним из самых серьезных ее осложнений.

Если болезнь Барретта остается незамеченной, клетки могут продолжать изменяться до тех пор, пока не разовьется раковая опухоль. По данным экспертов, только у 5–10% людей с постоянным кислотным рефлюксом разовьется болезнь Барретта, а у 5–10% из них – рак пищевода. Таким образом, поврежденные клетки пищевода из здоровой клетки превращаются в клетку Барретта, а затем в раковую клетку.

«Понимание того, как именно начинается рак пищевода, является краеугольным камнем разработки терапевтических стратегий для победы над болезнью. Если мы сможем точно определить, какие гены активируются в самом начале, то мы сможем разработать совершенно новые противораковые методы лечения, нацеленные на них», – сообщил доктор Бенджамин Бек из Свободного университета Брюсселя в Бельгии, выступая перед Worldwide Cancer Research.



УЧЕНЫЕ ПРИДУМАЛИ, КАК ЛЕЧИТЬ РАК С ПОМОЩЬЮ СВЕТА В РАЗЫ ЭФФЕКТИВНЕЕ

Наночастицы могут эффективно генерировать синглетный кислород и преобразовывать фотоны в тепло с помощью одного источника света, говорится в исследовании, опубликованном в Journal of Nanobiotechnology.

Известно, что фотоиммунотерапия (комбинация фототерапии и иммунотерапии) может эффективно повысить эффективность лечения от рака. Однако многофункциональная фотоиммунная система до сих пор находится в зачаточном состоянии. Чтобы решить эту проблему, сотрудники Сучжоуского института биомедицинской инженерии и технологии (SIBET) Китайской академии наук (CAS) разработали многофункциональную и безопасную систему фотоиммунотерапии для эффективного лечения опухолей – многофункциональную наноплатформу. В ее основе – мезопористые гексагональные цинк-порфирин-кремнеземные наночастицы (MPSN), нагруженные R837 (агонистом толл-подобного рецептора-7). Эти частицы можно использовать для интеграции фотодинамической терапии и фототермической терапии, а также опухолеспецифической иммунотерапии рака молочной железы.

По словам исследователей, наночастицы с фосфидом цинка (ZnP) в качестве ядра и каркасом из мезопористого кремнезема в качестве оболочки могут эффективно генерировать синглетный кислород и преобразовывать фотоны в тепло с помощью одного источника света.

Между тем превосходная мезопористая структура кремнеземной оболочки будет способствовать эффективной загрузке R837. Следовательно, терапевтическая стратегия, основанная на MPSN@R837, не только уничтожала первичные опухоли с помощью методов фототерапии, но также эффективно ингибировала отдаленные метастазы благодаря сильному иммунному ответу, вызванному двусторонним механистическим взаимодействием.



РАСТИТЕЛЬНАЯ ДОБАВКА МОЖЕТ ПРЕДОТВРАТИТЬ РАК ЛЕГКИХ

Новое исследование австралийских ученых, проведенное в лабораторных условиях, показало, что берберин (природное соединение, которое содержится в таких растениях, как барбарис и желтокорень) подавляет пролиферацию клеток рака легких – одной из главных причин смерти от рака во всем мире (ежегодно регистрируется около 1,8 млн смертей). Берберин также уменьшает воспаление дыхательных путей и повреждение здоровых клеток легких, подвергающихся воздействию химических веществ из сигаретного дыма.

«Берберин показал терапевтические преимущества при диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях. Мы стремились изучить его потенциал в подавлении рака легких и уменьшении воспаления», – объясняет ведущий исследователь, доктор Камаль Дуа, старший преподаватель кафедры фармации и старший научный сотрудник Австралийского исследовательского центра комплементарной и интегративной медицины (ARCCIM), факультета здравоохранения Технологического университета Сиднея (UTS).

Результаты научной работы по оценке влияния берберина на немелкоклеточный рак легкого были опубликованы в журнале *Pharmaceutics*. Как отметили в UTS, «они показывают, что берберин проявляет мощную противораковую активность, подавляя рост раковых клеток *in vitro*». Потенциальный механизм противоракового действия определяли путем измерения уровней мРНК-генов, ассоциированных с опухолью, и уровней экспрессии белков. Было показано, что берберин активирует гены-супрессоры опухолей и подавляет белки, участвующие в миграции и пролиферации раковых клеток.

Берберин уже давно используется в традиционной китайской и аюрведической медицине, однако терапевтические преимущества этого вещества ограничены его недостаточной растворимостью в воде и слабой всасываемостью в кишечнике, а также токсичностью в повышенных дозах.

Чтобы преодолеть эти проблемы, доктор Дуа разработал метод, основанный на использовании жидкокристаллических наночастиц. Речь идет об усовершенствованной системе доставки лекарств, которая инкапсулирует берберин в крошечные растворимые и биоразлагаемые полимерные шарики для повышения безопасности и эффективности.

Десятилетия исследований показали, что сигаретный дым токсичен для клеток легких, вызывая воспаление дыхательных путей и ускоряя развитие таких заболеваний, как рак, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и астма. Исследователи обнаружили, что берберин подавляет выработку воспалительных химических веществ, называемых активными формами кислорода, которые оказывают повреждающее действие на клетки. Он также модулировал гены, участвующие в воспалении, окислительном стрессе и уменьшал преждевременное старение клеток.



УКРЕПЛЯЕТ ИММУНИТЕТ, ЗАЩИЩАЕТ ОТ РАКА: УЧЕНЫЕ НАЗЫВАЮТ ПОЛЕЗНЫЕ СВОЙСТВА ЧАЯ

В ходе VI международного научного симпозиума «Чай и здоровье человека», проходившего под председательством эксперта по питанию, профессора Джеффри Блумберга (Университет Тафтса) было заявлено, что согласно многим исследованиям употребление чая может улучшить здоровье человека во многих отношениях.

«Чай отличается содержанием флавоноидов, природных соединений с антиоксидантными свойствами. Эти химические вещества могут помочь нейтрализовать свободные радикалы в организме, способные повреждать как липиды, так и генетический материал, вызывая различные заболевания», – сообщил профессор Блумберг.

Исследовательские данные свидетельствуют о том, что потребление чая положительно коррелирует со снижением риска некоторых видов онкологических заболеваний, включая рак желчных путей, молочной железы, эндометрия, печени, полости рта. Ученые постулируют, что флавоноиды чая обладают антиканцерогенными свойствами и могут действовать через сочетание антиоксидантных, антиангиогенных и противовоспалительных механизмов, а также влияя на кишечную микробиоту.

Эксперты перечислили и другие полезные свойства чая. Так, по словам диетолога-иммунолога Университета Тафтса, доктора Дайонг Ву, чай эффективно поддерживает иммунную систему и повышает сопротивляемость организма болезням. Доктор Ву отметил, что «флавоноиды катехины, которые содержатся в зеленых чаях, помогают организму бороться с различными патогенами как за счет укрепления иммунной системы, так и за счет снижения силы инфекции». По его словам, также обнаружено, что эти компоненты чая помогают при аутоиммунных расстройствах.

Эксперт по питанию, профессор Луиза Дай из Университета Лидса, напомнила, что «чай является оптимальным напитком для употребления во время повышенного стресса и выгорания». Полезное действие напитка на ЦНС ученые связывают с высокими дозами аминокислоты под названием L-теанин, которая содержится как в черном, так и в зеленом чае. Полезен чай и для поддержки когнитивных функций. Исследователи подсчитали, что до 50% случаев деменции можно предотвратить за счет изменения образа жизни, и употребление чая может сыграть в этом определенную роль. Ученый-диетолог, профессор Джонатан Ходжсон из Университета Эдит Коуэн (Австралия) сообщил:

«Появляется все больше доказательств того, что 2–4 чашки чая в день могут значительно снизить риск сосудистой деменции и, возможно, болезни Альцгеймера».

Кроме того, выяснилось, что употребление двух чашек несладкого чая в день может помочь снизить риск развития кардиометаболических заболеваний или замедлить их прогрессирование. «Каждая чашка чая, потребляемая ежедневно, связана со средним снижением смертности от всех причин на 1,5% и со снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 4%», – резюмируют научные эксперты.



УЧЕНЫЕ СМОГЛИ ДИАГНОСТИРОВАТЬ РАК КОЖИ С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА КРОВИ

Новое исследование, опубликованное в журнале *Advanced NanoBiomed Research*, показывает, что простой анализ крови может выявить рак кожи, в частности циркулирующие клетки меланомы. Такие тесты помогут отказаться от инвазивной биопсии кожи. В тесте используется специфичная для меланомы платформа *OpsoBeap*, конъюгированная со специфическими для меланомы антителами. Исследователи из Мичиганского университета показали, что тест можно использовать не только для диагностики меланомы, но и для оценки успешности операции и полного удаления раковых клеток из организма.

«Это первое всестороннее исследование циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) для оценки эффективности хирургического вмешательства с использованием микрожидкостных систем при меланоме», – рассказывает первый автор Юн-Тэ Канг, доктор медицинских наук. ЦОК обладают потенциалом для точного определения резистентности к лечению и рецидивов и могут быть ценным биомаркером для неинвазивного мониторинга прогрессирования заболевания.



ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МОГУТ БЫТЬ МЕНЕЕ БЕЗОПАСНЫМИ, ЧЕМ КАЗАЛОСЬ РАНЕЕ

Применение абиратерона и энзалутамида, двух наиболее часто применяемых препаратов для лечения распространенного рака предстательной железы, может повышать риск развития хронических метаболических и сердечно-сосудистых нарушений. Об этом заявили исследователи из Университетской клиники Мичигана – *Michigan Medicine (UMHS)*, опубликовав полученные данные в *JNCI (Журнал национального института рака)*. Ученые подсчитали, что пациенты, получавшие абиратерон, в 1,77 раза чаще обращаются за медицинской помощью из-за сахарного диабета, артериальной гипертензии или заболеваний сердца по сравнению с теми, кто просто прошел гормональную терапию рака. При применении энзалутамида данный риск был повышен в 1,22 раза. В клинических исследованиях была показана безопасность обоих препаратов, однако были опасения, что популяция КИ отличается от таковой в реальной клинической практике. Об этом сообщила Лилиан Ю. Лай, научный сотрудник Национального института здравоохранения (отделение урологической онкологии) при Университетской клинике Мичигана. Она отметила, что большинство мужчин, обычно нуждающихся в назначении абиратерона и энзалутамида, оказались существенно старше участников клинических исследований.

В настоящее время активно расширяются показания к применению обоих препаратов, в т. ч. разрешено их использование на ранних стадиях рака предстательной железы. По мнению Лилиан Ю. Лай, таким образом увеличилось число пациентов, которые будут получать указанные ЛС более продолжительное время. При этом необходимо лучше понимать возможные риски терапии.



ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ НАУЧИЛИ ОБНАРУЖИВАТЬ РАННИЕ ПРИЗНАКИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследователи из медицинского центра *Cedars-Sina* в Лос-Анджелесе научили модель с использованием искусственного интеллекта распознавать признаки аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PDAC) за годы до того, как диагноз может быть поставлен врачом. Научная работа опубликована в журнале *Cancer Biomarkers*. Исследование должно помочь пациентам, проходящим компьютерную томографию в связи с болями в животе и другими проблемами. Так как данные симптомы характерны для многих заболеваний, а специфических диагностических биомаркеров у этого вида рака не существует, часто диагноз ставят только на поздних стадиях заболевания, когда удаление опухоли уже невозможно. Аденокарцинома протоков поджелудочной железы занимает четвертое место по смертности.

Ученые выявили 4 000 особенностей преддиагностических КТ-сканирований, которые не воспринимаются человеческим глазом, но потенциально позволяют прогнозировать PDAC. Также специалисты разработали классификатор, выполняющий прогнозирование заболевания. Они использовали 108 ретроспективных КТ от 72 пациентов: по 36 сканов от каждой здоровой контрольной, преддиагностической и диагностической группы.

Модель искусственного интеллекта нашла текстурные различия на поверхности поджелудочной железы у пациентов с онкологией и у здоровых людей. Они могут быть результатом молекулярных изменений, происходящих при развитии рака поджелудочной железы. Система достигла средней точности классификации заболевания на 86%.



СКРЫТЫЙ ПРИЗНАК РАКА ЛЕГКИХ: ПОЧЕМУ ОТЕКАЕТ ЛИЦО

Как и другие виды онкозаболеваний, рак легкого долгое время никак себя не проявляет. Кашель с кровью, который считается главным его симптомом, появляется на поздних стадиях, когда болезнь зашла слишком далеко. По данным *National Health Service (NHS, Национальная служба здравоохранения Великобритании)*, скрытым симптомом рака легкого может считаться постоянное отекающее лицо и шея. Это вызвано тем, что опухоль давит на вену, которая ведет к сердцу от головы. Отек, который также известен как синдром верхней полой вены, имеет тенденцию сначала поражать глаза, особенно по утрам. Вскоре у пациентов появляется одышка, а также отек всего лица, шеи, рук и туловища. «Рак легких может вызвать отек лица и шеи, когда опухоль давит на вену, идущую от головы к сердцу, – говорится в исследовании, результаты которого опубликованы на *Express*. – Симптомы обструкции верхней полой вены могут развиваться быстро или постепенно. Иногда обструкция верхней полой вены может также вызывать головокружение, головную боль, нарушения зрения, обморок и покраснение лица, ладоней или слизистых оболочек».



КАК СТАРЕНИЕ МОЖЕТ «АКТИВИРОВАТЬ» РАК ЛЕГКИХ

Новое исследование, проведенное на лабораторных мышах сотрудниками Онкологического центра Джона Хопкинса Киммела и Школы общественного здравоохранения Джона Хопкинса Блумберга, обнаружило, что секретируемые возрастные изменения в отдаленных участках, таких как легкие, могут активировать спящие клетки рака и вызвать их рост. «Старение может играть определенную роль в развитии метастазов рака», – говорит старший автор исследования Ашани Виратна. Исследование показало, что при введении клеток меланомы в кожу молодых и пожилых мышей, они первоначально перемещались в легкие с одинаковой скоростью. Однако в легких пожилых мышей эти клетки быстро росли и образовывали более крупные опухоли, в то время как в легких молодых мышей они, как правило, оставались в виде небольших одноклеточных или двухклеточных колоний.

Исследователи обнаружили, что возрастные изменения секретируемых факторов из легочных фибробластов, нормальных нераковых клеток вблизи опухоли, облегчают путь для роста спящих клеток меланомы. Возрастные изменения в микроокружении кожи подавляли рост клеток меланомы, но способствовали их распространению в отдаленные органы.



КАК СВЯЗАНЫ РАК ГРУДИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Возникновение злокачественной опухоли груди может стать причиной развития сахарного диабета II типа. К такому выводу пришли специалисты из университета Калифорнии. В ходе исследования ученые проанализировали молекулы, выделяемые раковыми клетками. Так, они выяснили, что в опухолях вырабатывается большое количество РНК-молекулы miR-22. На следующем этапе исследования микробиологи ввели ее частицы подопытным мышам. Оказалось, что miR-122, будучи в избытке, проникает в клетки поджелудочной железы. Более того, эта РНК-молекула препятствует нормальной выработке инсулина. Как следствие, у мыши возникают сахарный диабет II типа, заболевания нервной и иммунной систем, а также проблемы с кровообращением.



НА СМЕНУ ИМПОРТНЫМ ОНКОПРЕПАРАТАМ ПРИХОДЯТ ДЖЕНЕРИКИ

Препарат компании BMS Ревлимид (МНН леналидомид) – один из самых дорогих онкологических ЛС – больше не будет поступать в рамках госзаказа на российский рынок.

Готовится его замена дженериками российского производства, чему способствует истечение в июле этого года срока патентной защиты оригинального лекарства.

Самый большой госконтракт получила компания «Примафарм», которая поставит леналидомид от «Фарм-Синтеза» на 3,3 млрд руб. Препарат от «Фарм-Синтеза» и «Нанофарма девелопмент» на 761,7 млн руб. поставит «Протек». Контракт на 330,7 млн руб. на поставку дженерика от «Промомеда» получила компания «Биопрепарат». Как пояснили в МЗ РФ, майские аукционы состоялись за счет бюджета, рассчитанного на 2023–2024 гг., но закупленный объем нужен для закрытия потребности на 2022 г.

Из материалов госзакупок следует, что начальная цена аукционов на закупку леналидомида оказалась в 2–2,5 раза ниже предыдущих тендеров: 66,3–103 тыс. руб. за упаковку в зависимости от дозировки. В ходе аукционов цена была снижена еще на 0,5–2,5% из-за большого числа участников – от трех до пяти претендентов.

Дженерики леналидомида в России зарегистрировали 11 компаний. «Леналидомид сравнительно прост в производстве, поэтому неудивительно, что его готовы поставлять сразу несколько компаний», – говорит директор по развитию RNC Pharma Николай Беспалов. По его словам, с учетом заметного падения цены при относительно низкой себестоимости производство лекарства останется маргинальным. Но леналидомид сравнительно старый препарат, поэтому с высокой вероятностью в долгосрочной перспективе его закупки со стороны Минздрава будут сокращаться, добавил он.

Леналидомид – второй по затратам госзаказчиков препарат BMS. Патент на другой препарат – ниволумаб, активно приобретаемый операторами госзакупок, действует до 2026 г. Из-за последних политических событий компания BMS приняла решение уйти с российского рынка, передав бизнес своему партнеру Swiix Biopharma. При этом поставки препаратов продолжатся. В BMS планируют поставлять леналидомид в Россию и дальше «в соответствии со спросом».

Кстати, в ближайшее время действие патентов закончится еще у некоторых онкопрепаратов,купаемых уже регионами. Так, в августе 2022 г. закончится срок действия патента на препарат Сутент (МНН сунитиниб) компании Pfizer. Несмотря на это, в 2021 г. основной объем госзакупок (2,6 млрд руб., или 52% от общей суммы) пришелся уже на дженерик Сутента – Сунитиниб-натив от «Нативы», как следует из данных Headway Company. «Нативе» еще в 2019 г. удалось через суд обойти патентную защиту, разбирательства с Pfizer ведутся до сих пор. Помимо «Нативы» аналог сунитиниба готова вывести на рынок компания «Озон».

В январе 2023 г. истекает срок патента BMS на дазатиниб, выпускаемый компанией под маркой Спрайсел и применяемый при остром лимфобластном лейкозе. Этого ждут зарегистрировавшие аналоги «Р-Фарм», «Аксельфарм» и «Амедарт». По данным Headway Company, госзаказчики закупили дазатиниб в 2021 г. на 1,36 млрд руб. В ближайший год еще несколько онкопрепаратов зарубежной разработки потеряют патентную защиту. Локальные компании уже готовят свои дженерики.



ЧЕЛОВЕЧЕСКАЯ ПЕЧЕНЬ МОЖЕТ ЖИТЬ ВНЕ ТЕЛА БЕЗ ЗАМОРОЗКИ ДО ТРЕХ ДНЕЙ

Ученые хранили печень в течение трех дней, не замораживая, прежде чем пересадить пациенту, сообщает Nature Biotechnology. Примечательно, что центры трансплантации назвали эту печень неподходящей для операции, поскольку на ней была опухоль, а также ее получили от пациента с сепсисом – бактериальной инфекцией. За три дня после удаления печени исследователи очистили ее и приготовили для трансплантации.

Год спустя реципиент был совершенно здоров. У него нормально работала пересаженная печень, тем не менее перед тем, как широко внедрять такой способ в клиническую практику, нужны дальнейшие исследования. Но результаты проведенной работы говорят о том, что число клеток печени, признанное пригодным для трансплантации, увеличится.

Метод, который использовала команда, чтобы сохранить печень, набирает все большую популярность в медицине. Он называется нормотермическая перфузия *ex situ*. Орган помещают в стерильную среду и поддерживают при температуре 37 °С. В этой среде он постоянно наполняется жидкостями, которые имитируют функции человеческого организма, например, гормонами и кровью. Такую печень пересадили 62-летнему мужчине, страдающему прогрессирующим циррозом печени.

Пациент был полностью проинформирован об экспериментальном характере процедуры и согласился на риски. Его состояние было настолько тяжелым, что у него был почти нулевой шанс получить пересадку печени вовремя по обычным спискам трансплантации. В результате операция прошла успешно.



ВИТАМИН D ПОМОЖЕТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Включение витамина D может быть полезным дополнением к терапии рака яичников. К такому выводу пришли японские ученые из Университета Нагои.

Опухоли яичников имеют один из самых высоких показателей летальности среди всех злокачественных новообразований у женщин. Одна из причин этого состоит в том, что данные злокачественные образования как бы настраивают защитные силы организма против самого себя. Однако японские ученые предположили, что витамин D может эффективно предотвращать один из ключевых путей развития рака. Речь идет о процессе под названием «перитонеальное метастазирование».

В ходе этого процесса клетки опухоли отделяются и начинают перемещаться в другие места вроде стенок брюшины или диафрагмы. Брюшина защищается от этого процесса с помощью барьера из мезотелиальных клеток, которые не дают раковым клеткам прилипнуть и ограничивают их распространение. Но рак обходит эту защиту, превращая мезотелиальные клетки в ассоциированные с раком. В результате создается среда, способствующая метастазированию. Ученые из Японии установили, что витамин D не только противодействует данному процессу, но и восстанавливает ассоциированные с раком мезотелиальные клетки до их исходного состояния, тем самым барьерный эффект данных клеток укрепляется, а процесс метастазирования рака нарушается. Это означает, что терапия витамином D может быть полезным дополнением к лечению рака яичников.



ПОЯВИЛСЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ МОЗГ ИЗ ТРЕХМЕРНЫХ КЛЕТОК: НА НЕМ ИЗУЧАТ МЕТОДЫ БОРЬБЫ С РАКОМ

Исследователи из Массачусетского технологического института создали «мозг на чипе» – это микрофлюидная модель, которая точно воссоздает орган. Модель состоит из шарика клеток глиобластомы, завернутой в кровеносный сосуд. Последний вырастили из эндотелиальных клеток человека. Чтобы воспроизвести гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), предотвращающий проникновение нейротоксичных компонентов плазмы, клеток крови и патогенов в мозг, у модели имеются перicytes и астроциты – два типа клеток, которые участвуют в формировании ГЭБ.

Идея состоит в том, чтобы проверить, как различные методы лечения мозга будут проходить ГЭБ, чтобы доставить химиотерапевтические препараты к раковым клеткам мозга. Чтобы понять, насколько хорошо работает модель, исследователи экспериментировали с наночастицами, являющимися их собственной разработкой. Наночастицы покрыты пептидом под названием AP2, который помогает проходить через барьер. Оказавшись внутри, частицы высвобождают свою полезную нагрузку – в данном случае цисплатин, распространенный химиотерапевтический препарат.

В результате частицы, покрытые AP2, смогли достичь опухоли и доставили лекарство, убивающее раковые клетки. Без пептидного покрытия частицы, как правило, повреждали здоровые кровеносные сосуды. Авторы отмечают, что они придумали удачный подход, потому что пептид AP2, по-видимому, также помогает направлять наночастицы к месту опухоли, т. к. связывается с рецептором LRP1, который появляется вблизи опухолей.

Теперь команда планирует использовать эту модель, чтобы экспериментировать с другими лекарствами и другими видами рака мозга.



КОШЕК И СОБАК ВПЕРВЫЕ ВЫЛЕЧИЛИ ОТ РАКА НА СИБИРСКОМ УСКОРИТЕЛЕ НЕЙТРОНОВ

Сибирские ученые впервые в мире вылечили крупных млекопитающих – кошек и собак – с раковыми опухолями по методике бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) на ускорителем источнике нейтронов, сообщили в Институте ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН (ИЯФ СО РАН), где проходили исследования.

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – методика избирательного уничтожения клеток злокачественных опухолей путем накопления в них изотопа бор-10 и последующего облучения пучком нейтронов. Бор поглощает нейтроны, в клетке происходит ядерная реакция с большим выделением энергии, что приводит к ее гибели.

«Кошкам и собакам вводили борсодержащий препарат и облучали на ускорительном источнике нейтронов, после чего был отмечен регресс опухолей и улучшение общего состояния животных. Это первое в мире исследование *in vivo* на крупных млекопитающих с использованием подобного ускорителя, которое является серьезным шагом к клиническим испытаниям с людьми», – говорится в сообщении.

В научном институте пояснили, что в рамках эксперимента были пролечены 15 кошек и собак со злокачественными опухолями. Эксперимент проводился непосредственно на организмах животных. Незадолго до начала облучения кошкам и собакам вводили препарат адресной доставки бора, затем их погружали в медикаментозный сон и фиксировали под ускорителем. Процедура облучения продолжалась в среднем 2 ч. Во время нее проводился мониторинговый контроль основных физиологических параметров животных. «За 50-летнюю историю методики по всему миру было проведено достаточно много экспериментов, но до сих пор в публикациях не отмечалось исследований на крупных млекопитающих с использованием ускорительных источников нейтронов. В этом отношении мы являемся абсолютными лидерами. Можно констатировать, что эффект БНЗТ получен не только на клеточных культурах и лабораторных мышах, но и на крупных млекопитающих – кошках и собаках, а в дальнейшем, возможно, на кроликах и свиньях. В широком смысле это обязательный этап внедрения БНЗТ-технологий в медицинскую практику», – приводятся в сообщении слова автора исследования, завлабораторией ядерной и инновационной медицины физического факультета Новосибирского государственного университета Владимира Каньгина. Ученый отметил, что эксперимент включал только животных с возникшими естественным путем опухолями (а не привитыми, как у лабораторных мышей). У кошек и собак, как правило, развиваются сходные виды рака в тех же органах, что и у людей. Кроме того, биологические и терапевтические реакции на опухоли у домашних животных являются лучшими моделями реакций тканей человека, чем тела мелких грызунов. Таким образом, исследование является ключевым в тестировании технологий БНЗТ перед клиническим этапом исследований на человеке, отмечают исследователи. 

ЯЙЦА И ЕЩЕ ТРИ ПРОДУКТА, ОТВРАЩЕНИЕ К КОТОРЫМ МОЖЕТ ПРЕДУПРЕДИТЬ О РАЗВИТИИ РАКА

Онкобольные часто жалуются на отвращение к пище и измененные вкусы. До сих пор это считали побочным эффектом лечения. Но исследования говорят о том, что неприязнь к определенной еде может быть ранним симптомом болезни. К такому выводу пришел ученый Турстан Брюин, который посвятил жизнь изучению непереносимости алкоголя и изменению вкусов у людей, больных раком. В одном из своих исследований, опубликованном в журнале клинической радиологии, он отметил: у каждого четвертого из обследуемых им пациентов отмечалось отвращение к определенным продуктам. Ученый назвал четыре продукта, потребление которых сопровождается потерей или изменением вкуса у больных раком: это сосиски, яйца, сыр и чай. Он отметил, что вкус чая для больных раком стал самым неприятным, причем эти жалобы были самыми частыми. Многие из пациентов годами отказывались от ранее любимого напитка. Специалисты связывают изменения вкуса с развитием опухолей в области головы и шеи, а также с нарушением микробиоты кишечника. По их мнению, отвращение к прежде любимой еде может говорить о запущенном раке и является четвертым по частоте симптомом среди нарушений ЖКТ после сухости во рту, потери веса и быстрого насыщения.

«Клиницисты обычно игнорируют измененное восприятие вкуса у больных раком – потому что этот аспект не представляет угрозу жизни, – писали ученые в докладе, опубликованном в журнале *Frontiers in Physiology*. – Но это тревожный ранний признак разрастания опухоли. Поэтому важно идентифицировать такой симптом, как проявление рака».



МЕДИКИ НАЗВАЛИ ОВОЩ, СНИЖАЮЩИЙ САХАР В КРОВИ И ЗАЩИЩАЮЩИЙ ОТ РАКА

По данным врачей, репчатый лук содержит вещества, которые способствуют защите организма от различных болезней, в т. ч. онкологии и гипертонии, сообщается в издании *Yahoo News Japan*. Также овощ снижает подверженность сахарному диабету, способствует контролю сахара в крови. Оздоровительные эффекты от репчатого лука объясняются его составом – он содержит в себе массу веществ, которые позитивно влияют на организм. В нем присутствуют белки, углеводы, водорастворимые витамины и минералы в виде селена, кальция и железа. Лук богат питательными веществами с уникальной биологической активностью: сернистыми соединениями, флавоноидами, стероидами, полисахаридами, простагландинами и др. Благодаря этим веществам он обладает антибактериальными и антиоксидантными свойствами, способен снижать уровень глюкозы, жира и холестерина в крови. Кроме того, лук полезен для защиты от развития рака. Одно из его соединений, селен, может активировать процесс апоптоза, самоуничтожения злокачественных клеток и препятствует росту новых. 

Адьювантная иммунотерапия операбельного немелкоклеточного рака легкого: достижения и перспективы лечения

Е.С. Денисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>, denielena95@yandex.ru

К.К. Лактионов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

М.С. Ардзинба^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

Е.В. Реутова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, ereutova@rambler.ru

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

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

Резюме

Рак легкого является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей с самой высокой смертностью, при этом около 85% случаев заболевания приходится на немелкоклеточный рак легкого. На сегодняшний день адьювантная химиотерапия на основе препаратов платины остается стандартом лечения пациентов с радикально прооперированным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) II или III стадий. Однако у большей части пациентов по-прежнему имеется риск развития рецидива рака легкого даже после полной резекции опухоли. Именно поэтому существует необходимость в поиске новых методов лечения ранних стадий НМРЛ, что позволит свести к минимуму вероятность прогрессирования и улучшить выживаемость у потенциально излечиваемой группы пациентов. Уже сегодня клинические исследования начинают продвигать лечение немелкоклеточного рака легкого на ранних стадиях за рамки стандартной цитотоксической химиотерапии. Иммунотерапия, представленная ингибиторами иммунных контрольных точек, изучается во все большем количестве клинических исследований у пациентов с операбельным НМРЛ на ранних стадиях, постепенно обогащая уже существующие методы лечения. При этом некоторые вопросы, касающиеся адьювантной иммунотерапии, предстоит изучить: выбор препарата, применение монотерапии или комбинированных схем лечения. В этом обзоре рассматривается прогресс исследований, направленных на совершенствование адьювантной терапии благодаря включению ингибиторов иммунных контрольных точек в лечение ранних стадий операбельного немелкоклеточного рака легкого. Адьювантная иммунотерапия может улучшить безрецидивную выживаемость у отдельных пациентов с операбельным раком легкого, а текущие или планируемые исследования с использованием биомаркеров и иммунотерапии могут также в конечном счете привести к улучшению и общей выживаемости данной группы пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адьювантная терапия, иммунотерапия, атезолизумаб, ранняя стадия НМРЛ, ингибиторы контрольных точек, клинические исследования

Для цитирования: Денисова Е.С., Лактионов К.К., Ардзинба М.С., Реутова Е.В. Адьювантная иммунотерапия операбельного немелкоклеточного рака легкого: достижения и перспективы лечения. *Медицинский совет.* 2022;16(9):14–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-14-20>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adjuvant immunotherapy of operable non-small cell lung cancer: achievements and treatment prospects

Elena S. Denisova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>, denielena95@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

Merab A. Ardzinba^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

Elena V. Reutova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>, ereutova@rambler.ru

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

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

Abstract

Lung cancer is one of the most common malignant tumors with the highest mortality, with about 85% of cases of the disease being non-small cell lung cancer. To date, adjuvant chemotherapy based on platinum preparations remains the standard of treatment for patients with radically operated stage II or III non-small cell lung cancer. However, a large proportion of patients still have a risk of developing a recurrence of lung cancer even after complete resection of the tumor. That is why there is a need to search for new methods of treatment of early stages of NSCLC, which will minimize the likelihood of postoperative relapses and improve survival in a potentially curable group of patients. Already today, clinical trials are beginning to advance the treat-

ment of non-small cell lung cancer in the early stages beyond the standard cytotoxic chemotherapy. Immunotherapy, represented by immune checkpoint inhibitors, is being investigated in an increasing number of clinical trials in patients with operable NSCLC at early stages, gradually enriching existing treatment methods. At the same time, some issues related to adjuvant immunotherapy have yet to be considered. The choice of the drug, the use of monotherapy or combined treatment regimens remain unclear. This review examines the progress of research aimed at improving adjuvant therapy through the inclusion of immune checkpoint inhibitors in the treatment of early stages of resectable non-small cell lung cancer. Adjuvant immunotherapy can improve relapse-free survival in individual patients with resectable lung cancer, and current or planned studies using biomarkers and immunotherapy may also ultimately lead to an improvement in the overall survival of this group of patients.

Keywords: non-small cell lung cancer, adjuvant therapy, immunotherapy, atezolizumab, early stage NSCLC, checkpoint inhibitors, clinical trials

For citation: Denisova E.S., Laktionov K.L., Ardzinba M.A., Reutova E.V. Comorbid patient with arterial hypertension: difficulties in diagnosis and treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(9):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-6-9-14-20>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является одной из самых распространенных злокачественных опухолей и ведущей причиной смерти среди онкологических заболеваний (18,0% от общего числа смертей от рака) [1]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенным подтипом рака легкого, на долю которого приходится до 85% новых диагнозов [2]. При этом у большинства пациентов с НМРЛ заболевание диагностируется на IV стадии [3]. Радикальная операция на сегодняшний день остается «золотым стандартом» лечения немелкоклеточного рака легкого на ранних стадиях. Таким образом, только около 20–25% пациентов с НМРЛ являются кандидатами на хирургическое лечение [4]. Однако многие пациенты подвергаются риску рецидива рака легкого даже после полной резекции (25–70%) из-за наличия предоперационных микрометастазов, что влияет на общую выживаемость (ОВ) [5]. Так, 5-летняя выживаемость у пациентов с НМРЛ после хирургического лечения составляет более 70% у пациентов с I стадией и менее 30% у пациентов со стадией IIIA [6]. Именно поэтому существует необходимость свести к минимуму вероятность прогрессирования после хирургического лечения и в конечном счете улучшить выживаемость у пациентов с НМРЛ.

У пациентов, получавших 3–4 цикла адъювантной химиотерапии, было выявлено статистически значимое улучшение общей выживаемости на 5% [7–11]. Метаанализ LACE охватил 5 крупнейших рандомизированных исследований, в которых оценивалась адъювантная химиотерапия на основе цисплатина. В метаанализ LACE были включены 4 584 пациента, медиана наблюдения составила 5,2 года. Результаты продемонстрировали абсолютное преимущество 3-летней и 5-летней выживаемости в 3,9 и 5,3% после адъювантной химиотерапии на основе цисплатина ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо [10]. В течение многих лет системная химиотерапия, включающая режим на основе платины, была основным методом адъювантного лечения после радикальной операции [12–14]. Метаанализ, включающий в себя 32 рандомизированных исследования (22 адъювантных и 10 неоадъювантных) показал, что

неоадъювантная химиотерапия не отличается от адъювантной по показателям ОВ и ВБП (выживаемость без прогрессирования) [15]. Но, к сожалению, периоперационная химиотерапия достигла плато в повышении эффективности и выживаемости у пациентов с НМРЛ на ранних стадиях. Поскольку преимущества адъювантной и неоадъювантной химиотерапии остаются довольно низкими, необходимо продолжать искать более эффективные методы лечения. Так, исследование ADAURA показало, что среди прооперированных пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадий с активирующими мутациями EGFR безрецидивная выживаемость (БВ) была достоверно выше у пациентов, получавших осимертиниб в адъювантном режиме по сравнению с группой плацебо [16]. В то же время терапия ингибиторами иммунных контрольных точек исследуется во все большем количестве клинических испытаний у пациентов с НМРЛ на ранних стадиях, постепенно укрепляя свои позиции в лечении все большего круга больных. Клинические исследования иммунотерапии в адъювантном лечении после хирургического лечения у пациентов с НМРЛ продолжаются, и некоторые из них уже дают многообещающие результаты.

АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

В связи с прогрессом, достигнутым в лечении метастатического рака легкого ингибиторами иммунных контрольных точек, растет интерес к применению иммунотерапии у пациентов с НМРЛ на более ранних стадиях заболевания. Первым зарегистрированным клиническим испытанием иммунотерапии в лечении НМРЛ в адъювантном режиме было крупное рандомизированное исследование III фазы иммунотерапевтического препарата, нацеленного на ассоциированный с меланомой антиген-A3 (MAGE-A3), в котором приняли участие 2 312 радикально прооперированных пациентов с НМРЛ IB, II или IIIA стадиями заболевания, получавших после хирургического лечения либо иммунотерапию рекомбинантным MAGE-A3 с иммуностимуляторной смесью AS15 (13 инъекций в/м), либо плацебо [17]. Однако результаты испыта-

ний не продемонстрировали улучшения ни в безрецидивной выживаемости, ни в общей выживаемости в группе пациентов, получавших MAGE-A3, что явилось основанием для прекращения последующего изучения MAGE-A3 у больных НМРЛ. Из того, что известно о микроокружении опухоли, можно предположить, что неэффективность вакцины могла быть связана с тем, что MAGE-A3-направленные лимфоциты, вероятно, не способны проявлять свои свойства по уничтожению опухолевых клеток, потому что они инактивируются взаимодействием контрольных точек в микроокружении опухоли [18].

Основной целью адьювантной терапии является лечение микрометастазов и предотвращение рецидива, что позволяет удалить первичную опухоль как можно раньше. Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек относительно хорошо переносится по сравнению с химиотерапией на основе препаратов платины и к тому же обладает потенциалом для длительного противоопухолевого ответа. В дополнение к улучшенному профилю токсичности иммунотерапии, по сравнению с цитотоксической химиотерапией, имеются доказательства того, что связанные с иммунитетом изменения в микроокружении опухоли могут быть столь же важны при НМРЛ на ранних стадиях, как и при метастатическом заболевании. В одном из исследований оценивалось иммунное микроокружение опухолей аденокарциномы легкого по сравнению с нормальной легочной тканью у 32 пациентов, перенесших оперативное вмешательство на ранней стадии заболевания. Авторы сообщили

о данных, демонстрирующих, что иммуносупрессивное микроокружение развивалось даже на ранних стадиях аденокарциномы с увеличением регуляторных Т-клеток и уменьшением естественных киллеров и дендритных клеток в микроокружении опухоли по сравнению с нормальной тканью легкого. Эти изменения присутствовали у пациентов с I, II, и III стадиями заболевания [19]. Обнаружение иммунотолерантной среды даже на ранних стадиях НМРЛ говорит о необходимости изучения иммунотерапевтических стратегий у пациентов с данным заболеванием.

Многочисленные исследования показали, что хирургическое вмешательство приводит к формированию иммуносупрессивной среды, которая, в свою очередь, может способствовать прогрессированию заболевания [20–23]. В исследованиях на опухолевых моделях мышей было выявлено, что лечение анти-PD-1 терапией восстанавливало послеоперационную дисфункцию CD8+ Т-клеток в результате хирургического стресса [24].

Метаанализ, включающий в себя 15 исследований, показал, что экспрессия PD-L1 предсказывала более короткую выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость у больных НМРЛ с хирургическим лечением на ранней стадии, при этом значительная доля пациентов имели III стадию заболевания [25].

В настоящее время проводится несколько исследований II и III фазы, касающихся использования иммунотерапии в качестве адьювантного лечения после полной резекции НМРЛ (табл.). В этих исследованиях адьювант-

- **Таблица.** Текущие исследования адьювантной иммунотерапии при операбельном немелкоклеточном раке легкого
- **Table.** Current studies of adjuvant immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer

Название исследования	Фаза исследования	Стадии заболевания	Лекарственный препарат	Первичная конечная точка
NCT04317534	II	I	Пембролизумаб	БВ
NCT03053856	II	III (N2+)	Пембролизумаб	БВ
NCT04625699	II	II–IIIВ (за исключением N3)	Дурвалумаб + тремелиумаб	Целесообразность выявления и набора пациентов для адьювантного лечения дурвалумабом + тремелиумабом при выявлении MRD
NCT04585477	II	I–III	Дурвалумаб	Выявление изменения ctDNA после 2 циклов дурвалумаба по сравнению с исходным уровнем у пациентов с MRD+
West Japan Oncology Group 11719L/ADJUST	II	II–IIIА	Атезолизумаб	БВ
ALCHEMIST (NCT04267848)	III	IB–IIIА	Пембролизумаб	БВ
PEARLS (NCT02504372)	III	II–IIIА	Пембролизумаб	БВ и ОВ
NADIM-ADJUVANT (NCT04564157)	III	IB–IIIА	Ниволумаб	БВ
ANVIL (NCT02595944)	III	IB–IIIА	Ниволумаб	БВ и ОВ
CCTG BR31 (NCT02273375)	III	IB–IIIА	Дурвалумаб	БВ
MERMAID-1 (NCT04385368)	III	II–III	Дурвалумаб	БВ у пациентов с MRD+
CANOPY-A (NCT03447769)	III	II–IIIВ (T > 5 см, N2)	Канакиумаб	БВ
Impower010 (NCT02486718)	III	IB (T ≥ 4 см) – IIIА	Атезолизумаб	БВ

БВ - безрецидивная выживаемость; ОВ - общая выживаемость.

ная терапия ингибиторами иммунных контрольных точек назначается на срок до 1 года, и обычно оцениваемой первичной конечной точкой является безрецидивная выживаемость, при этом почти все испытания также включают адъювантную химиотерапию [26].

ИССЛЕДОВАНИЯ II ФАЗЫ

В исследованиях II фазы изучается влияние иммунотерапии при НМРЛ в адъювантном режиме на разных стадиях заболевания. Так, в рандомизированном исследовании NCT04317534 изучается применение пембролизумаба в сравнении с наблюдением после радикальной операции у пациентов с немелкоклеточным раком легкого I стадии с первичной опухолью от 1 до 4 см. Пациенты в экспериментальной группе получают пембролизумаб в дозе 400 мг каждые 6 нед. в течение 9 циклов. Конечной точкой исследования является безрецидивная выживаемость (временные рамки до 3 лет с момента рандомизации) [27].

NCT03053856 – еще одно исследование II фазы, исследующее пембролизумаб, где пациенты при N2-положительном немелкоклеточном раке легкого получают неоадъювантную сопутствующую химиолучевую терапию до операции, а затем – пембролизумаб в течение 24 мес. после хирургического лечения [28].

NCT04625699 – это исследование II фазы, в котором больные НМРЛ после радикальной операции по завершению стандартного адъювантного лечения проходят тестирование на выявление циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA). Пациенты с обнаруженной ctDNA и отсутствием признаков рецидива будут включены в исследование и будут получать дурвалумаб каждые 4 нед. в течение 4 циклов и тремелимуамб в циклах 1 и 3 с сопутствующим количественным определением ctDNA в плазме. Первичной конечной точкой является оценка целесообразности выявления и набора пациентов для адъювантного лечения дурвалумабом и тремелимуамбом при выявлении минимальной остаточной болезни (MRD) после хирургического лечения и стандартного лекарственного лечения НМРЛ II–IIIВ стадии [29].

В исследовании II фазы NCT04585477 дурвалумаб изучается в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ на ранних стадиях (I–III) с минимальной остаточной болезнью (MRD). Основной целью этого исследования является выявление изменения циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) после 2 циклов дурвалумаба по сравнению с исходным уровнем у пациентов с MRD+. При отсутствии прогрессирования или непереносимой токсичности после 2 циклов пациенты продолжают прием дурвалумаба до 1 года (около 10 дополнительных циклов) [30].

Еще одним исследованием II фазы является West Japan Oncology Group 11719L/ADJUST, изучающее атезолизумаб в сочетании с цисплатином и винорелбином в качестве адъювантной терапии радикально прооперированных пациентов с немелкоклеточным раком легкого II–IIIА стадии с мутацией EGFR. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) являются стандартным методом лечения метастатического немелкоче-

точного рака легкого (НМРЛ) с мутацией EGFR [31]. Однако предыдущие данные свидетельствуют о том, что данный метод лечения обладает ограниченным потенциалом в качестве адъювантной терапии. Продолжающиеся клинические испытания ингибиторов иммунных контрольных точек в качестве адъювантной терапии позволяют включать пациентов с мутацией EGFR, однако данное исследование может предоставить самые ранние клинические данные об эффективности платиносодержащей химиотерапии в комбинации с атезолизумабом у определенной популяции пациентов. Основной конечной точкой исследования является показатель безрецидивной выживаемости через 2 года [32].

ИССЛЕДОВАНИЯ III ФАЗЫ

В исследовании III фазы ALCHEMIST (NCT04267848) оценивается эффективность добавления пембролизумаба к стандартной химиотерапии по сравнению с химиотерапией у радикально прооперированных пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадии. Пациенты получают 17 циклов пембролизумаба при отсутствии прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [33].

В рандомизированном исследовании III фазы PEARLS (NCT02504372) пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 нед. в течение 18 циклов сравнивается с плацебо у пациентов с НМРЛ IB (T ≥ 4 см) II–IIIA стадии после радикального хирургического лечения с адъювантной химиотерапией или без нее, предполагаемый размер выборки 903 пациента. Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость для всей популяции и для пациентов с высоким уровнем экспрессии PD-L1 (≥50%) являются основными конечными точками [34].

Исследование NADIM-ADJUVANT (NCT04564157) – это открытое рандомизированное двухэтапное многоцентровое клиническое исследование III фазы, которое направлено на оценку безопасности и эффективности иммунотерапии в адъювантном режиме у радикально прооперированных пациентов с НМРЛ IB–IIIA стадии. Пациенты в экспериментальной группе получают ниволумаб в дозе 360 мг с платиносодержащей химиотерапией в течение 4 циклов каждый 21 день. Поддерживающее адъювантное лечение включает 6 циклов ниволумаба в дозе 480 мг каждые 4 нед. Пациенты, рандомизированные в контрольную группу, получают только химиотерапию. Основной целью является оценка безрецидивной выживаемости [35]. Также продолжается исследование ANVIL, оценивающее эффективность ниволумаба в адъювантном режиме у пациентов с НМРЛ стадии IB–IIIA, перенесших операцию и химиотерапию (NCT02595944). Основными конечными точками являются безрецидивная и общая выживаемость [36].

Исследование CCTG BR31 (NCT02273375) – это еще одно проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование III фазы, в котором пациенты с НМРЛ IB (T ≥ 4 см) II или IIIА стадии после радикальной операции и завершения стандартной адъювантной химиотерапии получали дурвалумаб в течение 1 года по сравнению с плацебо.

Конечной точкой исследования является безрецидивная выживаемость у пациентов с НМРЛ, у которых с PD-L1 экспрессией $\geq 25\%$, и у пациентов без общих активирующих мутаций EGFR или перестроек гена *ALK* [37].

Выявление минимальной остаточной болезни (MRD) путем выявления циркулирующей опухолевой ДНК после операции может предсказать ранний рецидив заболевания. MERMAID-1 (NCT04385368) – это плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое исследование III фазы для определения эффективности дурвалумаба в сочетании с химиотерапией в адъювантном режиме при радикально прооперированном немелкоклеточном раке легкого II–III стадии и оценки преимущества адъювантной терапии у пациентов со статусом MRD+. Статус MRD будет определяться с помощью анализа циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) в образцах плазмы, собранных через 3–4 нед. после операции, и на основе персонализированных панелей, состоящих из ≤ 50 вариантов ДНК, специфичных для опухоли и созданных путем анализа последовательности всего экзона удаленной опухолевой ткани пациента. В условиях адъювантной терапии, т. е. после полной резекции опухоли, этот режим может обеспечить дополнительное преимущество безрецидивной выживаемости по сравнению с одной только химиотерапией. Оценка MRD может способствовать более ранней, более селективной адъювантной терапии для пациентов с MRD+, позволяя интенсифицировать лечение этого потенциально биологически отличного заболевания, сводя к минимуму чрезмерное лечение пациентов с MRD– [38].

Сверхэкспрессия интерлейкина-1 β (IL-1 β) была описана в солидных опухолях, включая рак легкого. IL-1 β может способствовать ангиогенезу, инвазивности опухоли и индуцировать иммуносупрессию, связанную с опухолью, посредством накопления миелоидных супрессорных клеток (MDSC) в опухолях. Доклинические данные показали, что ингибирование IL-1 β стабильно уменьшает рост опухоли, ограничивая воспаление и индуцируя созревание миелоидных супрессорных клеток в макрофаги M1. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы CANOPY-A (NCT03447769) изучается эффективность и безопасность канакинумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ II–IIIА и IIIB (T > 5 см, N2) стадии после радикального хирургического вмешательства, которые прошли стандартное адъювантное лечение, включая химиотерапию на основе препаратов платины и лучевую терапию на область средостения (при необходимости) [39]. Основной конечной точкой является оценка безрецидивной выживаемости. Канакинумаб представляет собой моноклональное антитело человека с высоким сродством и специфичностью к IL-1 β . Недавно было обнаружено, что канакинумаб был связан со значительным и дозозависимым снижением заболеваемости и смертности от рака легкого на основе исследования CANTOS [40].

Impower010 (NCT02486718) является ключевым рандомизированным исследованием III фазы, оценивающим безопасность и эффективность атезолизумаба в условиях адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ

стадии IB (T \geq 4 см) – IIIA, перенесших радикальную операцию. Все пациенты после хирургического лечения получали до 4 циклов адъювантной химиотерапии на основе цисплатина. В исследовании было рандомизировано более 1005 пациентов с соотношением 1:1 для получения до 16 циклов атезолизумаба или оптимальной поддерживающей терапии (BSC, best supportive care) [41]. Новые данные этого исследования были представлены на ASCO 2021 [42]. Первичная конечная точка, которой является безрецидивная выживаемость, была протестирована иерархически в 3 популяциях: БВ в популяции с PD-L1 экспрессией TC $\geq 1\%$ (стадии II–IIIА), затем БВ во всей рандомизированной популяции (стадии II–IIIА) и, наконец, БВ в популяции по назначенному лечению (ITT, intention-to-treat) (IB–IIIА стадии). Исследование достигло своей основной конечной точки безрецидивной выживаемости при промежуточном анализе. Атезолизумаб показал статистически значимое улучшение БВ в качестве адъювантной терапии по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией (BSC) у больных НМРЛ стадии II–IIIА после радикального хирургического лечения. Разница в безрецидивной выживаемости была особенно выражена в популяции с положительной экспрессией PD-L1 ($\geq 1\%$). В этой подгруппе пациентов через 24 мес. БВ составила 74,6% при применении атезолизумаба по сравнению с 61% в группе с оптимальной поддерживающей терапией после химиотерапии.

Во всей популяции II–III стадий медиана БВ составила 42,3 мес. у пациентов, получавших атезолизумаб против 35,3 мес. у пациентов, получавших оптимальную поддерживающую терапию BSC (отношение рисков (OR) = 0,79), а в популяции ITT (IB–IIIА стадии) медиана БВ не была достигнута в группе пациентов, получавших атезолизумаб, при этом медиана БВ у пациентов, получавших оптимальную поддерживающую терапию составила 37,2 мес. (OR = 0,81). Следует также отметить, что пациенты с PD-L1 экспрессией $\geq 50\%$ имели преимущество с точки зрения БВ (OR = 0,43). По данным исследования атезолизумаб в качестве адъювантной терапии НМРЛ снижает риск рецидива заболевания на 34% у пациентов с положительной PD-L1 экспрессией по сравнению с оптимальной поддерживающей терапией.

15 октября 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило атезолизумаб в качестве адъювантного лечения после радикальной операции и химиотерапии на основе платины для пациентов с немелкоклеточным раком легкого с положительной экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$. Таким образом, на сегодняшний день атезолизумаб является единственным препаратом среди ингибиторов иммунных контрольных точек, одобренным для лечения пациентов с НМРЛ в адъювантном режиме. Исследование Impower010 будет продолжено с запланированным анализом общей выживаемости, но уже сегодня наблюдается тенденция к улучшению ОВ у пациентов с НМРЛ стадии II–IIIА при применении атезолизумаба в популяции с положительной PD-L1 экспрессией $\geq 1\%$ [42].

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день адъювантное лечение у радикально прооперированных пациентов с НМРЛ в основном включает химиотерапию на основе платины, однако нельзя отрицать необходимость новых методов лечения, предотвращающих рецидив НМРЛ на ранних стадиях. Исследования, проводимые в настоящее время, направлены на оценку наиболее безопасных и эффективных подходов к комплексному лечению пациентов с ранними стадиями НМРЛ. Промежуточные результаты исследований II фазы, как правило, выглядят благоприятно. Ранние результаты исследований применения ингибиторов контрольных точек в адъювантном режиме показывают многообещающие клинические результаты и открывают возможности для научного анализа противоопухолевого иммунного ответа. Исследования фазы II предполагают безопасность и целесообразность применения иммунотерапии в сочетании с химиотерапией или без нее с приемлемой токсичностью.

Исследования биомаркеров, предсказывающих рецидив заболевания будут способствовать улучшению лечения пациентов с ранними стадиями НМРЛ. Результаты исследований III фазы с конечными точками выживаемости также могут существенно изменить стратегию лечения пациентов с операбельным НМРЛ. Однако у адъювантной иммунотерапии имеются и потенциальные недостатки,

например, недостаточность оставшихся опухолевых клеток после полной резекции новообразования, что означает меньшее количество опухолевых антигенов, продуцируемых раковыми клетками для активации иммунной системы. Кроме того, после медиастинальной лимфодиссекции, являющейся частью хирургического лечения, функция анатомических вариантов лимфооттока будет нарушена. К тому же поскольку в условиях адъювантной терапии нет ранних суррогатных конечных точек, потребуется время, прежде чем результаты общей выживаемости смогут доказать пользу адъювантной иммунотерапии [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения, полученные за последние несколько лет, остаются значительные области для исследований по следующим направлениям: выбор оптимальных адъювантных схем, отбор пациентов и определение сроков начала лечения после операции. При этом на основании текущих клинических исследований с большей долей вероятности можно утверждать, что в ближайшем будущем иммунотерапия займет значимое место в лечении операбельного НМРЛ.

Поступила / Received 22.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 08.04.2022

Принята в печать / Accepted 13.04.2022



Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Bareschino M.A., Schettino C., Rossi A., Maione P., Sacco P.C., Zeppa R., Gridelli C. Treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2011;3(2):122–133. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2010.12.08>.
- Vansteenkiste J., Wauters E., Reymen B., Ackermann C.J., Peters S., De Ruyscher D. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1244–1253. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz175>.
- de Groot P.M., Wu C.C., Carter B.W., Munden R.F. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(3):220–235. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.06>.
- Broderick S.R. Adjuvant and Neoadjuvant Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(2):215–220. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.001>.
- Chmielewska I., Stencel K., Kalinka E., Ramlaou R., Krawczyk P. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer-Clinical Trials Experience. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5048. <https://doi.org/10.3390/cancers13205048>.
- Bradbury P., Sivajohanathan D., Chan A., Kulkarni S., Ung Y., Ellis P.M. Postoperative Adjuvant Systemic Therapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(3):259–273.e8. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.07.002>.
- Arriagada R., Bergman B., Dunant A., Le Chevalier T., Pignon J.-P., Vansteenkiste J., International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351–360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031644>.
- Winton T., Livingston R., Johnson D., Rigas J., Johnston M., Butts C. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2589–2597. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043623>.
- Pignon J.-P., Tribodet H., Scagliotti G.V., Douillard J.-Y., Shepherd F.A., Stephens R.J. et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–3559. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>.
- Detterbeck F. What to do with "Surprise" No. 2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3(3):289–302. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181630ebd>.
- Douillard J.-Y., Rosell R., De Lena M., Carpagnano F., Ramlaou R., González-Larriba J.L. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):719–727. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70804-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70804-X).
- Usami N., Yokoi K., Hasegawa Y., Taniguchi H., Shindo J., Yamamoto M. et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(6):583–587. <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0118-x>.
- Zhang L., Ou W., Liu Q., Li N., Liu L., Wang S. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2014;5(1):50–56. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12058>.
- Lim E., Harris G., Patel A., Adachi I., Edmonds L., Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*. 2009;4(11):1380–1388. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181b9eccc>.
- Wu Y.-L., Tsuboi M., He J., John T., Grohe C., Majem M. et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
- Vansteenkiste J.F., Cho B.C., Vanakesa T., De Pas T., Zielinski M., Kim M.S. et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):822–835. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00099-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00099-1).
- Vansteenkiste J., Zielinski M., Linder A., Dahabreh J., Gonzalez E.E., Malinowski W. et al. Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non-small-cell lung cancer: phase II randomized study results. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2396–2403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.7103>.
- Shakhar G., Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against post-operative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol*. 2003;10(8):972–992. <https://doi.org/10.1245/aso.2003.02.007>.
- Espí A., Arenas J., García-Granero E., Martí E., Lledó S. Relationship of curative surgery on natural killer cell activity in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1996;39(4):429–434. <https://doi.org/10.1007/BF02054059>.

21. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J., Bouchier-Hayes D., Cotter T.G., Redmond H.P. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol.* 2003;4(12):760–768. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(03\)01282-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(03)01282-8).
22. Tai L.H., de Souza C.T., Bélanger S., Ly L., Alkayyal A.A., Zhang J. et al. Preventing postoperative metastatic disease by inhibiting surgery-induced dysfunction in natural killer cells. *Cancer Res.* 2013;73(1):97–107. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1993>.
23. Ananth A.A., Tai L.H., Lansdell C., Alkayyal A.A., Baxter K.E., Angka L. et al. Surgical Stress Abrogates Pre-Existing Protective T Cell Mediated Anti-Tumor Immunity Leading to Postoperative Cancer Recurrence. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0155947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155947>.
24. Sun Z., Mao A., Wang Y., Zhao Y., Chen J., Xu P., Miao C. Treatment with anti-programmed cell death 1 (PD-1) antibody restored postoperative CD8+ T cell dysfunction by surgical stress. *Biomed Pharmacother.* 2017;89:1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.03.014>.
25. Shi T., Zhu S., Guo H., Li X., Zhao S., Wang Y. et al. The Impact of Programmed Death-Ligand 1 Expression on the Prognosis of Early Stage Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Literatures. *Front Oncol.* 2021;11:567978. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.567978>.
26. Catania C., Muthusamy B., Spitaleri G., Del Signore E., Pennell N.A. The new era of immune checkpoint inhibition and target therapy in early-stage non-small cell lung cancer. A review of the literature. *Clin Lung Cancer.* 2022;23(2):108–115. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.11.003>.
27. Durm G.A., Furqan M., Feldman L.E., Patel M., Hall R.D., Jalal S.I. et al. A randomized phase II trial of adjuvant pembrolizumab versus observation following curative resection for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) with primary tumors between 1–4 cm: Big Ten Cancer Research Consortium BTRC-LUN18-153. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):TPS8583–TPS8583. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS8583.
28. Ahn M.-J., Park S., Jung H.E., Cho J.H., Sun J.-M., Lee S.-H. et al. Phase II, prospective single-arm study of adjuvant pembrolizumab in N2 positive non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy followed by curative resection: Preliminary results. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):8520–8520. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8520.
29. Mielgo-Rubio X., Montemuiño S., Jiménez U., Luna J., Cardeña A., Mezquita L. et al. Management of Resectable Stage III-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) in the Age of Immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(19):4811. <https://doi.org/10.3390/cancers13194811>.
30. Pellini B., Chaudhuri A.A. Circulating Tumor DNA Minimal Residual Disease Detection of Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Curative Intent. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):567–575. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01929>.
31. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewakulyong B., Lee K.H. et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113–125. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137>.
32. Shibaki R., Akamatsu H., Kato T., Nishino K., Okada M., Mitsudomi T. et al. A phase II study of cisplatin plus vinorelbine combined with atezolizumab as adjuvant therapy for completely resected non-small-cell lung cancer with EGFR mutation (West Japan Oncology Group 11719L/ADJUST study). *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:1758835920987647. <https://doi.org/10.1177/1758835920987647>.
33. Kris M.G., Faviere-Finn C., Kordabach T., Chaff J., Luo J., Tsao A., Swisher S. Making Checkpoint Inhibitors Part of Treatment of Patients With Locally Advanced Lung Cancers: The Time Is Now. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40:e159–e170. https://doi.org/10.1200/EDBK_280807.
34. O'Brien M.E.R., Hasan B., Dafni U., Menis J., Peters S., De Waele M. et al. EORTC-ETOP randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab versus placebo for patients with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) after resection and standard adjuvant chemotherapy: PEARLS (NCT02504372). *J Clin Oncol.* 2016;34(15_suppl):TPS8571–TPS8571. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS8571.
35. Calvo V., Domine M., Sullivan I., Gonzalez-Larriba J.-L., Ortega A.L., Bernabe R. et al. A phase III clinical trial of adjuvant chemotherapy versus chemioimmunotherapy for stage IB-IIIa completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) patients nadim-adjuvant: New adjuvant trial of chemotherapy versus. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):TPS8581–TPS8581. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS8581.
36. Chaff J.E., Dahlberg S.E., Khullar O.V., Edelman M.J., Simone C.B., Heymach J. et al. EA5142 adjuvant nivolumab in resected lung cancers (ANVIL). *J Clin Oncol.* 2018;36(15_suppl):TPS8581–TPS8581. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS8581.
37. Leighl N.B., Laurie S.A., Goss G.D., Hughes B.G.M., Stockler M., Tsao M.S. et al. CCG BR34: A Randomized Phase 2 Trial of Durvalumab and Tremelimumab With or Without Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2022;17(3):434–445. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.023>.
38. Peters S., Spigel D., Ahn M., Tsuboi M., Chaff J., Harpole D. et al. MERMAID-1: A Phase III Study of Adjuvant Durvalumab plus Chemotherapy in Resected NSCLC Patients with MRD+ Post-Surgery. *J Thoracic Oncol.* 2021;16(3):S258–S259. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.376>.
39. Garon E., Ardizzone A., Barlesi F., Cho B.C., De Marchi P., Goto Y. et al. CANOPY-A: A Phase 3 Study of Canakinumab as Adjuvant Therapy in Patients with Surgically Resected NSCLC. *J Thoracic Oncol.* 2019;14(10):S638–S639. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.1346>.
40. Liuzzo G., Ruggio A., Urbinati S. The CANTOS study. *G Ital Cardiol (Rome).* 2018;19(3):137–141. <https://doi.org/10.1714/2883.29070>.
41. Felip E., Altorki N., Zhou C., Csöszi T., Vynnychenko O. et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344–1357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5).
42. Wakelee H.A., Altorki N.K., Zhou C., Csöszi T., Vynnychenko T.O., Goloborodko O. et al. IMpower010: Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):8500–8500. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500.

Информация об авторах:

Денисова Елена Сергеевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; denielena95@yandex.ru
Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lkoskos@mail.ru

Ардинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; merabii@mail.ru

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

Information about the authors:

Elena S. Denisova, Postgraduate Student, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; denielena95@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, General Medicine Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lkoskos@mail.ru

Merab A. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Research Associate of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; merabii@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ereutova@rambler.ru

Ключевые внутриклассовые отличия ингибиторов PD-1/PD-L1

Н.В. Жукова^{1,2,✉}, drnvz@yandex.ru, Р.В. Орлова^{1,2}, Е.А. Каледина², П.А. Наймушина¹, А.М. Малкова^{1,3}, Н.П. Беляк^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

² Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Показания к назначению иммунотерапии при онкологических заболеваниях продолжают расширяться, в связи с чем возникает все больше вопросов относительно клинических аспектов применения различных чекпойнт-ингибиторов. Несмотря на схожий механизм действия активно используемых в настоящее время антител к PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб) и PD-L1 (дурвалумаб, атезолизумаб, авелумаб), они значительно различаются по токсичности и эффективности в силу особенностей строения моноклональных антител, на основе которых они созданы. Например, токсичность, приводящая к прекращению лечения, чаще развивалась на фоне терапии анти-PD-L1 препаратами, чем при назначении ингибиторов PD-1. Напротив, средняя частота развития иммуноопосредованных нежелательных явлений любой степени чаще встречалась у пациентов, получавших терапию анти-PD-1 препаратами. Выявленные различия в токсичности анализируемых групп препаратов могут быть также связаны с направленностью действия молекул. Особенностью ингибиторов PD-L1 является и то, что при использовании данных препаратов чаще развиваются реакции по механизму антителозависимой клеточной цитотоксичности. Тем не менее именно ингибиторы PD-1 показали статистически значимое преимущество в увеличении выживаемости согласно данным метаанализа, в котором сравнивались группы анти-PD-1 и анти-PD-L1. Помимо различий в эффективности и токсичности этих препаратов, в статье также проанализированы имеющиеся данные об особенностях структуры молекул препаратов, в частности, о роли мутации LALA у PD-1 ингибиторов. Понимание ключевых отличительных особенностей ингибиторов PD-1/PD-L1 в дальнейшем может позволить ответить на вопрос о взаимозаменяемости чекпойнт-ингибиторов и повторном назначении после купирования токсичности 3–4-й степени.

Ключевые слова: иммунотерапия, рак, иммуноопосредованные нежелательные явления, PD-1, PD-L1, мутация LALA

Для цитирования: Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А., Наймушина П.А., Малкова А.М., Беляк Н.П. Ключевые внутриклассовые отличия ингибиторов PD-1/PD-L1. *Медицинский совет*. 2022;16(9):22–28. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-22-28>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Key differences between anti-PD-1/PD-L1 inhibitors

Natalia V. Zhukova^{1,2,✉}, drnvz@yandex.ru, Rashida V. Orlova^{1,2}, Ekaterina A. Kaledina², Polina A. Naymushina¹, Anna M. Malkova^{1,3}, Natalia P. Belyak^{1,2}

¹ St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Indications to immunotherapy in cancer treatment continue to expand, thus there are more and more questions about clinical aspects of using different checkpoint inhibitors. Despite similar mechanism of action between widely used antibodies to PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, prolgolimab) and PD-L1 (durvalumab, avelumab, atezolizumab), inhibitors are different due to features of monoclonal antibodies structure they are based on. For instance, toxicity leading to discontinuation of treatment occurs more frequently with anti-PD-L1 drugs than PD-1 inhibitors. On the contrary, the average incidence of any grade IRAEs was higher in patients treated with anti-PD-1 drugs. The revealed differences in the toxicity of the analyzed groups of drugs could be associated with the type of action of the drug. The feature of the PD-L1 inhibitors is more frequent occurrence of antibody-dependent cellular cytotoxicity reactions. However, PD-1 inhibitors showed a statistically significant survival benefit, according to a meta-analysis comparing anti-PD-1 and anti-PD-L1 groups. Besides data on differences in the efficacy and toxicity profiles of these agents, in this article we also analyze different issues in the structure of drug molecules, in particular, the role of LALA mutation in anti-PD-1 inhibitors. Understanding the key distinctive points of check-point inhibitors (CPI) in the future may allow to solve the problem of rechallenge and reintroduction after management of severe IRAEs.

Keywords: immunotherapy, cancer, immune-mediated adverse reactions, PD-1, PD-L1, LALA mutation

For citation: Zhukova N.V., Orlova R.V., Kaledina E.A., Naymushina P.A., Malkova A.M., Beliak N.P. Key differences between anti-PD-1/PD-L1 inhibitors. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):22–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-22-28>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия стала неотъемлемым видом лечения многих злокачественных заболеваний, в терапии которых (меланома, рак легкого и др.) успехи в ближайшее время не ожидалось. При некоторых локализациях назначение чекпойнт-ингибиторов является шансом на длительно сохраняющиеся ремиссии и полные объективные регрессы, в том числе при метастатических стадиях. Однако на вооружении у врачей-онкологов не так много препаратов, они эффективны не у всех пациентов, а у части из них вызывают непереносимую токсичность. Поэтому в настоящее время остро стоит вопрос о взаимозаменяемости ингибиторов PD-1 и PD-L1, повторном назначении в последующих линиях терапии и назначении после возникновения непереносимой токсичности.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МОЛЕКУЛ PD-1/PD1-L1

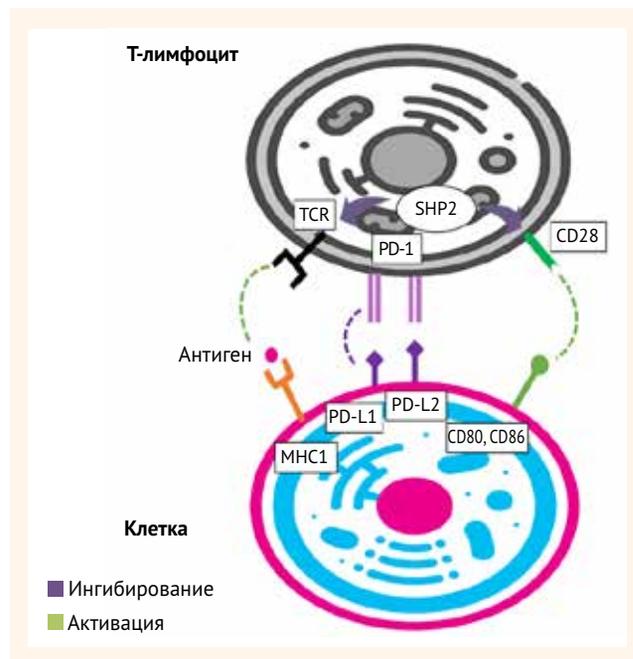
Наиболее изученными молекулами, участвующими в подавлении иммунного ответа, против которых направленно действуют чекпойнт-ингибиторы, являются PD-1 (Programmed cell death 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4). PD-1 представляет собой рецептор, который экспрессируется на поверхности лимфоцитов, но не постоянно, в отличие от рецептора CTLA-4. В здоровом организме во время развития воспаления активированные Т-лимфоциты начинают гиперэкспрессировать рецепторы PD-1 вместе с провоспалительными факторами интерферона (ИФН) γ , которые, в свою очередь, инициируют экспрессию соответствующего лиганда – PD-L1 (Programmed cell death 1 ligand) на клетках организма, чтобы защитить ткани от аутоиммунной агрессии [1, 2].

Молекулы PD-1 подавляют Т-клеточную активность несколькими путями (рис.):

- 1) способствуют дефосфорилированию участников сигнального пути TCR путем активации тирозинфосфатазы [2];
- 2) способствуют дефосфорилированию участников сигнального пути CD28 путем активации тирозинфосфатазы [3].

Опухолевые клетки способны гиперэкспрессировать PD-L1, что частично объясняет их способность избегать иммунного ответа. Было показано, что экспрессия PD-L1 на инфильтрирующих опухоль миелоидных и опухолевых клетках может быть индуцирована гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 1β в микроокружении опухоли [4]. Помимо классических механизмов PD-1/PD-L1 опосредованного избегания иммунного ответа, было также показано, что взаимодействие макрофагов с PD-L1 способствует выселению Т-лимфоцитов из опухолевого микроокружения [5].

- **Рисунок.** Схема взаимодействия ингибиторных и костимуляторных рецепторов при Т-клеточном иммунном ответе
- **Figure.** Scheme of interaction between inhibitory and costimulatory receptors in the T-cell immune response



Существуют противоречивые исследования по изучению экспрессии PD-L1 здоровыми тканями. С одной стороны, данные лиганды экспрессируются при воспалении после стимуляции клеток ИФН- γ , что объясняет отсутствие PD-L1 в здоровых тканях (надпочечники, мозг, мочеполовые пути, почки, печень, легкие, молочные железы, поджелудочная железа, слюнная железа и щитовидная железа) [6]. С другой стороны, I. Yamauchi et al. обнаружили экспрессию PD-L1 и PD-L2 в тканях щитовидной железы, что послужило объяснением достаточно высокой частоты аутоиммунных тиреоидитов при терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ) [7].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Существующие терапевтические антитела, используемые при лечении онкологических заболеваний, связываются либо с PD-1, либо с PD-L1 [8].

Анти-PD-1 препараты

К ингибиторам PD-1 относятся ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб и др. Данные препараты являются моноклональными антителами (МКА), механизм действия которых основан на связывании с PD-1 рецептором и последующем блокировании взаимодействия клеток

с лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевых клетках [9]. Блокада сразу обоих сигнальных путей (PD-L1 и PD-L2) объясняет менее специфичное воздействие данных препаратов относительно ингибиторов PD-L1.

Несмотря на общий механизм действия, PD-1 ингибиторы имеют отличия в силу особенностей моноклональных антител, на основе которых они созданы. Непосредственно с PD-1 рецептором взаимодействует и обеспечивает основную функцию вариативная часть терапевтических МКА. Однако в последние годы уделяется особое внимание Fc-фрагменту, опосредующему эффекторные свойства антитела за счет взаимодействия кристаллизуемого фрагмента Fc с Fcγ(гамма)-рецепторами на поверхности иммунных клеток, например, макрофагов [10]. Эффекторные свойства могут играть роль в улучшении клинических исходов терапии моноклональными антителами [11].

Большинство моноклональных анти-PD-1 антител, например, пембролизумаб и ниволумаб, имеют замену IgG4S228P в тяжелой цепи, которая обеспечивает эффектор-связывающие свойства, сходные с IgG4 человека дикого типа [12]. Антитела IgG4 обладают низкой аффинностью к рецептору FcγRIIIa и низкой способностью индуцировать развитие антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) при высокой аффинности к рецептору FcγRI, что может оказывать влияние на эффективность противоопухолевой терапии [13–15]. Антитела IgG4 могут связываться с рецептором FcγRIIb, что может приводить к снижению противоопухолевой активности, как предполагается, за счет индукции микроокружения с более выраженными иммуносупрессивными свойствами [15, 16]. Анти-PD-1 моноклональные антитела с IgG4S228P сохраняют высокую аффинность связывания с FcγRI и опосредуют перекрестное связывание PD-1 и FcγRI, что обеспечивает контакт PD-1+ Т-клеток с FcγRI+ макрофагами. Перекрестное связывание блокирует функции PD-1+ Т-клеток посредством антителозависимого клеточного фагоцитоза (АЗКФ) и опосредованной макрофагами секреции ИЛ-10 [15].

Важным этапом эволюции терапевтических моноклональных антител стало появление антител на основе IgG1 с генно-инженерной мутацией LALA (L234A/L235A) в Fc-фрагменте [17]. МКА с мутацией LALA (пролголимаб) связываются с рецептором FcγRI в значительно меньшей степени по сравнению с антителами IgG4 с заменой S228P [18]. Более того, мутация LALA делает невозможным связывание с рецепторами FcγRI, IIa и IIIa. Исследование показало, что моноклональные антитела с мутацией LALA не связываются с FcγR и C1q, а также утрачивают способность индуцировать как АЗКЦ, так и комплемент-зависимую цитотоксичность [19].

Таким образом, антитела к PD-1 с мутацией LALA могут обладать потенциальными преимуществами при проведении анти-PD-1-терапии за счет предотвращения взаимодействия между Fc-фрагментом и FcγR, экспрессируемыми на различных иммунных клетках, в результате чего блокируются возможные эффекторные функции этих антител [17].

Анти-PD-L1 препараты

На данный момент в клинической практике используются следующие ингибиторы PD-L1: атезолизумаб, дурвалумаб и авелумаб, которые также являются МКА. В отличие от PD-1 ингибиторов, эти препараты блокируют только один сигнальный путь, обеспечивая более таргетный подход в воздействии на опухолевые клетки [20]. Помимо ингибирования PD-L1, препараты способны связываться с рецептором CD80, что является дополнительной защитой от аутоиммунных реакций. Все препараты по своему строению являются IgG1, что объясняет их более выраженную устойчивость и способность индуцировать антителозависимую клеточную цитотоксичность. Однако данная способность выражена только у авелумаба, в структуре которого присутствует Fc-фрагмент [21]. Данная модификация является причиной большей частоты развития инфузионных реакций, требующих проведения премедикации [22].

Основные характеристики ингибиторов PD-1 и PD-L1 представлены в *таблице*.

ПРОФИЛЬ ТОКСИЧНОСТИ

Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИОНЯ) представляют собой специфические реакции, связанные с лечением ИКТ, и отличаются от часто встречающихся побочных эффектов химиотерапии, потому что обусловлены аутоиммунным механизмом развития. При использовании иммунотерапии чаще всего развиваются усталость, дерматологические реакции, диарея (колит), бессимптомное повышение трансаминаз и аутоиммунные эндокринопатии, такие как гипер- и гипотиреоз, гипопизит, гипопитуитаризм. Отмечены и более редкие ИОНЯ, включающие в себя аутоиммунные пульмониты и инфузионные реакции [23].

Между группами анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов существуют различия в фармакодинамике, которые обуславливают различия и в профилях токсичности. В метаанализе R.N. Pillai et al. было проведено сравнение двух групп пациентов: принимавших PD-1 ингибиторы (n = 3284) и PD-L1 ингибиторы (n = 2460), всего метаанализ включал 5744 пациента. Хотя в целом обе группы демонстрировали схожую частоту развития ИОНЯ: 64% (95%-й доверительный интервал (ДИ) 63–66%) для анти-PD-1 и 66% (95% ДИ 65–69%) для анти-PD-L1, при сравнении токсичности по отношению к разным органам и системам были выявлены некоторые особенности [24]. Так, токсичность, приводящая к прекращению лечения, составила от 3 до 5% для анти-PD-1 по сравнению с 8% для анти-PD-L1 препаратов. Частота возникновения иммуноопосредованного пульмонита составила 1% для анти-PD-1 против 3–5% для анти-PD-L1, гепатита – 0,3 и 1–2% соответственно, колита – 0,3 и 1% соответственно. Анти-PD-1 и анти-PD-L1 препараты показали одинаковую частоту повышения уровня АСТ/АЛТ (аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы) любой степени у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – около 1%,

- **Таблица.** Основные характеристики ингибиторов PD(L)-1
- **Table.** Key characteristics of PD(L)-1 inhibitors

Название препарата		Строение	Связывание с PD-1	PD-L1	PD-L2	Дополнительные свойства	АЗКЦ	Период полувыведения	
Пролголимаб		IgG1				Модификация LALA для снижения эффекторных свойств (нет АЗКЦ и АЗКФ)		12–18 дней	
Анти-PD1 ингибиторы	Ниволумаб	IgG4	Конкурентное с PD-L1, после связывания – изменение конформации PD-1 +	Блок сигнального пути	Блок сигнального пути	-	Не активируют	26,7 дней	
	Пембролизумаб	IgG4	Конкурентное с PD-L1, после связывания – изменение конформации PD-1 +++			-		26 дней	
	Пидилизумаб	IgG1. Есть Fc-фрагмент	+			-		Активируют	
	Атезолизумаб	IgG1mod	+			Нет			Не активируют
Анти-PD-L1 ингибиторы	Дурвалумаб	IgG1mod	++		Нет	Блок CD80 – дополнительная блокада аутоактивации	Активируют	12 дней	
	Авелумаб	IgG1. Есть Fc-фрагмент	+++	Наибольшая аффинность	нет				6 дней

Примечание. АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность, АЗКФ – антителозависимый клеточный фагоцитоз.

за исключением ниволумаба, который показал самую высокую гепатотоксичность любой степени: 6% (5 пациентов), а в одном случае – повышение уровня трансаминаз 3–4-й степени [25]. Более того, в статье M. Khunger et al. было отмечено, что пневмониты 3–4-й степени у пациентов, получающих терапию ингибиторами PD-1, развивались чаще, чем у пациентов, принимающих анти-PD-L1 препараты [26].

Тяжесть побочных явлений, возникших на фоне иммунотерапии, также различалась. Недавний систематический обзор Y. Wang et al., включающий 125 клинических исследований с участием 20 128 пациентов, сообщил о 66% ИОНЯ любой степени, 14% ИОНЯ ≥ 3-й степени. Среди летальных исходов, связанных с лечением, 28% пришлось на иммуноопосредованный пневмонит. Анти-PD-1 препараты были ассоциированы с более высокой средней частотой ИОНЯ ≥ 3-й степени по сравнению с ингибиторами PD-L1 (относительный риск (ОР) 1,58, 95% ДИ 1,00–2,54). Кроме того, среди анти-PD-1 препаратов применение ниволумаба было ассоциировано с более высокими средними показателями токсичности всех степеней по сравнению с пембролизумабом (ОР 1,28, 95% ДИ 0,97–1,79) и токсичности ≥ 3-й степени (ОР 1,30, 95% ДИ 0,89–2,00) [27].

Особенностью авелумаба – ингибитора PD-L1, способного индуцировать механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности, – является сравнительно более высокая частота инфузионных реакций, чем у других представителей группы анти-PD-L1, а также анти-PD-1 препаратов [22].

Выявленные различия в токсичности анализируемых групп препаратов могут быть связаны с направленностью действия молекул: рецепторы PD-1 экспрессируются на мембранах Т-лимфоцитов, тогда как PD-L1 – на клетках самой опухоли. При этом блокирование PD-1 закрывает возможность взаимодействия не только с PD-L1, но и с PD-L2 (экспрессируются, например, на макрофагах). Именно эта селективность ингибиторов PD-L1 может обуславливать более низкую частоту развития нежелательных явлений. Сохранение взаимодействия между PD-1 и PD-L2, вероятно, предотвращает аутоиммунные реакции, в частности, со стороны легких [28, 29].

В другом метаанализе из 19 исследований (J. Duan et al.), включившем 11 379 пациентов, также сравнивалась безопасность назначения между ингибиторами PD-1 и PD-L1. Важной отличительной особенностью этого исследования является включение нескольких онкологических заболеваний (НМРЛ, меланома, рак мочевого пузыря, почечно-клеточный рак и т. д.). Согласно результатам, профиль токсичности оказался сопоставимым между двумя классами препаратов. Риск развития ИОНЯ, которые привели к отмене лечения или смерти, оказался также схож между группами [30].

Таким образом, несмотря на сходную частоту развития ИОНЯ при терапии ингибиторами PD-1 и ингибиторами PD-L1, вероятно, существуют некоторые различия в степени выраженности токсичности и распространенности побочных явлений в отношении конкретного органа или системы органов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Одним из немаловажных аспектов назначения иммунотерапии является их противоопухолевая активность, в частности, частота объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). Однозначного ответа на вопрос о различиях в данных показателях между чекпойнт-ингибиторами на сегодняшний день не существует ввиду отсутствия прямых сравнений. Поэтому косвенно судить о данном вопросе можно лишь на основании результатов непрямых сравнений и метаанализов.

Иммунотерапия входит в стандарты лечения при немелкоклеточном раке легкого как в первой, так и последующих линиях. Так, по результатам непрямого сравнения исследований III фазы о назначении анти-PD-1 и анти-PD-L1 во второй и последующих линиях терапии у пациентов с НМРЛ атезолизумаб продемонстрировал более длительную ОВ по сравнению с ингибиторами PD-1 (ниволумаб и пембролизумаб): 4,2 против 1,9–3,2 мес. Однако такой разрыв можно объяснить различиями между группами включенных пациентов по общему состоянию, гистологическому типу опухоли, статусу курения, наличию генетических перестроек в *EGFR* и *ALK*, уровню экспрессии PD-L1 и предлеченности. В отличие от ОВ, ЧОО была ниже у пациентов, принимавших атезолизумаб: 14 против 18–20%, но транслировать эти данные на выживаемость не представляется возможным [8]. По данным другого метаанализа, ингибиторы PD-1 продемонстрировали немного большую выживаемость в сравнении с анти-PD-L1 препаратами при назначении аналогичным пациентам с НМРЛ [31].

Ингибиторы PD-1/PD-L1 в первой линии терапии совместно с химиотерапией при НМРЛ также попытались сопоставить в другом метаанализе, в котором сравнивалась выживаемость пациентов из исследований KEYNOTE-407 и IMPower131, получавших пембролизумаб и атезолизумаб соответственно, с одной и той же схемой химиотерапии (паклитаксел или наб-паклитаксел и карбоплатин). Различия в ВБП варьировали от 0,7 до 1,6 мес. по сравнению только с химиотерапией, а в общей выживаемости – от 0,1 до 4,6 мес. Отношение риска смерти для анти-PD-1 против анти-PD-L1 препаратов составило 0,67 (95% ДИ 0,47–0,94, $p = 0,02$), а в группе пациентов с низким уровнем экспрессии PD-L1 – 0,43 (95% ДИ 0,24–0,76, $p < 0,01$) [32, 33].

Схожие данные по общей выживаемости были получены при анализе ИКТ, назначенных в первой линии гиперэкспрессорам PD-L1 при НМРЛ. Речь идет о пембролизумабе, атезолизумабе и дурвалумабе, но не о ниво-

лумабе, не продемонстрировавшем большой выигрыш в ОВ. Этому пока нет объяснений, кроме как наличия внутриклассовых различий между препаратами анти-PD-1. Относительно ВБП наибольшую эффективность продемонстрировал пембролизумаб [8].

В метаанализе J. Duan et al., упомянутом ранее, сравнивались эффективность и профиль токсичности анти-PD-1 и анти-PD-L1 препаратов у пациентов с различными солидными опухолями. Несмотря на сопоставимую токсичность, было продемонстрировано статистически значимое преимущество анти-PD-1 препаратов в увеличении выживаемости, особенно если ИКТ комбинируется с существующим стандартом лечения, например, химиотерапией. Безусловно, у этого исследования есть несколько ограничений, в большинстве некритичных: соотношение групп пациентов с опухолями, заведомо нечувствительными к ИТ (при мутации в гене *EGFR*, перестройках *ALK*), срок наблюдения, степень созревания базы данных об исходах пациентов и т. д. Тем не менее анализировались рандомизированные клинические исследования с высоким уровнем доказательности, что может говорить в пользу достоверно значимых различий. Для окончательного ответа на вопрос о различиях между чекпойнт-ингибиторами, безусловно, необходимы прямые сравнения в рамках рандомизированных исследований [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возможность взаимозаменяемости препаратов внутри класса остается открытым вопросом, необходимо накопление клинического опыта и научной базы. Степень выраженности токсичности при лечении различными ингибиторами PD-1/PD-L1 оказалась сопоставима, но несколько различалась по частоте поражаемых органов и систем. Кроме того, показано, что PD-L1 ингибиторы могут чаще вызывать реакции, обусловленные механизмом антителозависимой клеточной цитотоксичности. Также есть данные о различиях в выживаемости пациентов, получающих препараты разных групп. В частности, выживаемость пациентов при лечении анти-PD-1 препаратами лучше, чем у пациентов, получающих анти-PD-L1. Наиболее вероятно, это объясняется различиями в работе сигнальных путей, а также разницей в структуре самих антител. В скором времени ожидается появление новых молекул со структурными особенностями (как, например, пролголимаб), которые, возможно, окажутся более эффективными и (или) менее токсичными чекпойнт-ингибиторами. 

Поступила / Received 16.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2022

Принята в печать / Accepted 08.04.2022

Список литературы / References

- Agata Y., Kawasaki A., Nishimura H., Ishida Y., Tsubata T., Yagita H. et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol.* 1996;8(5):765–772. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.5.765>.
- Yokosuka T., Takamatsu M., Kobayashi-Imanishi W., Hashimoto-Tane A., Azuma M., Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med.* 2012;209(6):1201–1217. <https://doi.org/10.1084/jem.20112741>.
- Hui E., Cheung J., Zhu J., Su X., Taylor M.J., Wallweber H.A. et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science.* 2017;355:1428–1433. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1292>.

4. Guo B, Fu S, Zhang J, Liu B, Li Z. Targeting inflammasome/IL-1 pathways for cancer immunotherapy. *Sci Rep*. 2016;6:36107. <https://doi.org/10.1038/srep36107>.
5. Kortlever R.M., Sodir N.M., Wilson C.H., Burkhardt D.L., Pellegrinet L., Brown Swigart L. et al. Myc cooperates with ras by programming inflammation and immune suppression. *Cell*. 2017;171(6):1301–1315.e1314. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.013>.
6. Inaguma S., Wang Z., Lasota J., Sarlomo-Rikala M., McCue P.A., Ikeda H. et al. Comprehensive Immunohistochemical Study of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1): Analysis in 5536 Cases Revealed Consistent Expression in Trophoblastic Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(8):1133–1142. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000653>.
7. Yamauchi I., Sakane Y., Fukuda Y., Fujii T., Taura D., Hirata M. et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid*. 2017;27(7):894–901. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0562>.
8. Banna G.L., Cantale O., Bersanelli M., Del Re M., Friedlaender A., Cortellini A. et al. Are anti-PD1 and anti-PD-L1 alike? The non-small-cell lung cancer paradigm. *Oncol Rev*. 2020;(14)2:490. <https://doi.org/10.4081/oncol.2020.490>.
9. Fessas P., Lee H., Ikemizu S., Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol*. 2017;44(2):136–140. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.06.002>.
10. Brezski R.J., Georgiou G. Immunoglobulin isotype knowledge and application to Fc engineering. *Curr Opin Immunol*. 2016;40:62–69. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.03.002>.
11. Beers S.A., Glennie M.J., White A.L. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*. 2016;127(9):1097–1101. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-625343>.
12. Bruhns P. Properties of mouse and human IgG receptors and their contribution to disease models. *Blood*. 2012;119(24):5640–5649. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-380121>.
13. Bruhns P., Iannascoli B., England P., Mancardi D.A., Fernandez N., Jorieux S. et al. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood*. 2009;113(16):3716–3725. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-179754>.
14. Dahan R., Segal E., Engelhardt J., Selby M., Korman A.J., Ravetch J.V. FcγRs Modulate the Anti-tumor Activity of Antibodies Targeting the PD-1/PD-L1 Axis. *Cancer Cell*. 2015;28(3):285–295. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.09.011>.
15. Zhang T., Song X., Xu L., Ma J., Zhang Y., Gong W. et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRIIIa has a profound impact on its biological functions. *Cancer Immunol Immunother*. 2018;67(7):10791090. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2160-x>.
16. Lo Russo G., Moro M., Sommariva M., Cancila V., Boeri M., Centonze G. et al. Antibody-Fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade. *Clin Canc Res*. 2018;25(3):989–999. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1390>.
17. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., Protsenko S., Semiglazova T., Odintsova S. et al. Novel PD-1 inhibitor prololigimab: expanding nonresectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.
18. Schlothauer T., Herter S., Ferrara Koller C., Grau-Richards S., Steinhart V., Spick C. et al. Novel human IgG1 and IgG4 Fcengineered antibodies with completely abolished immune effector functions. *Protein Eng Des Sel*. 2016;29(10):457–466. <https://doi.org/10.1093/protein/gzw040>.
19. Hezareh M., Hessel A.J., Jensen R.C., van de Winkel J.G., Parren P.W. Effector function activities of a panel of mutants of a broadly neutralizing antibody against human immunodeficiency virus type 1. *J Virol*. 2001;75(24):12161–12168. <https://doi.org/10.1128/JVI.75.24.12161-12168.2001>.
20. Liu K., Tan S., Chai Y., Chen D., Song H., Zhang C.W. et al. Structural basis of anti-PD-L1 monoclonal antibody avelumab for tumor therapy. *Cell Res*. 2017;27(1):151–153. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.102>.
21. Teets A., Pham L., Tran E.L., Hochmuth L., Deshmukh R. Avelumab: A Novel Anti-PD-L1 Agent in the Treatment of Merkel Cell Carcinoma and Urothelial Cell Carcinoma. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(3):159–206. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2018025204>.
22. Kelly K., Infante J.R., Taylor M.H., Patel M.R., Wong D.J., Iannotti N. et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer*. 2018;124(9):2010–2017. <https://doi.org/10.1002/cncr.31293>.
23. Sgambato A., Casaluce F., Sacco P.C., Palazzolo G., Maione P., Rossi A. et al. Anti PD-1 and PDL-1 Immunotherapy in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review on Toxicity Profile and its Management. *Curr Drug Saf*. 2016;11(1):62–68. <https://doi.org/10.2174/1574886311207040289>.
24. Pillai R.N., Behera M., Owonikoko T.K., Kamphorst A.O., Pakkala S., Belani C.P. et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271–277. <https://doi.org/10.1002/cncr.31043>.
25. Brahmer J.R., Horn L., Gandhi L., Spigel D.R., Antonia S.J., Rizvi N.A. et al. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival and clinical activity by subgroup analysis. *J Clin Oncol*. 2014;32:8112. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.09.02>.
26. Khunger M., Rakshit S., Pasupuleti V., Hernandez A.V., Mazzone P., Stevenson J. et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2017;152(2):271–281. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.177>.
27. Wang Y., Zhou S., Yang F., Qi X., Wang X., Guan X. et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–1019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>.
28. Chen X., Song X., Li K., Zhang T. FcγR-Binding is an important functional attribute for immune checkpoint antibodies in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00292>.
29. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T., Chaudhary D., Borde M., Chernova I. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*. 2001;2(3):261–268. <https://doi.org/10.1038/85330>.
30. Duan J., Cui L., Zhao X., Bai H., Cai S., Wang G. et al. Use of immunotherapy with programmed cell death 1 vs programmed cell death ligand 1 inhibitors in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):375–384. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.5367>.
31. Tartarone A., Roviello G., Lerosé R., Roudi R., Aieta M., Zoppi P. Anti-PD-1 versus anti-PD-L1 therapy in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Future Oncol*. 2019;15(20):2423–2433. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0868>.
32. Addeo A., Banna G.L., Metro G., Di Maio M. Chemotherapy in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors for the First-Line Treatment of Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Literature-Based Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2019;9:264. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00264>.
33. Zhang Y., Zhou H., Zhang L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: anti-PD-1 or anti-PD-L1? *J Immunother Cancer*. 2019;6(1):135. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0427-6>.

Информация об авторах:

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-онколог, заведующая химиотерапевтическим отделением (противоопухолевой лекарственной терапии) №13, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>; drnvz@yandex.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии Санкт-Петербургского государственного университета; Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-онколог, главный специалист по клинической онкологии, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Каледина Екатерина Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №10, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; <https://orcid.org/0000-0002-9628-7098>; kate199595@mail.ru

Наймушина Полина Андреевна, студентка 5-го курса медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>; polina.naymushina1@gmail.com

Малкова Анна Михайловна, аспирант кафедры онкологии, младший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; младший научный сотрудник ла-

боратории биомедицинского материаловедения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-6008-1354>; anya.malkova.95@mail.ru
Беляк Наталья Петровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-онколог, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии №10, Городской клинический онкологический диспансер; 198255, Россия, Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, д. 56; <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>; drnpb@mail.ru

Information about the authors:

Natalia V. Zhukova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist, Head of Chemotherapy Department (Antineoplastic Drug Therapy) No. 13, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>; drnvz@yandex.ru

Rashida V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist, Chief Specialist in Clinical Oncology, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Ekaterina A. Kaledina, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 10, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9628-7098>; kate199595@mail.ru

Polina A. Naymushina, 5th Year Student of the Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1830-9287>; polina.naymushina1@gmail.com

Anna M. Malkova, Postgraduate Student of the Department of Oncology, Junior Researcher, Laboratory of Autoimmunity Mosaic, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Junior Researcher, Laboratory of Biomedical Materials Science, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6008-1354>; anya.malkova.95@mail.ru

Natalia P. Belyak, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Oncology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 10, City Clinical Oncology Center; 56, Veteranov Ave., St Petersburg, 198255, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0402-6067>; drnpb@mail.ru

Иммунотерапия распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы и клинический случай

К.В. Меньшиков^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², Р.Р. Абдеев¹, Н.И. Султанбаева¹, В.Г. Нигматуллин¹, Е.В. Попова¹

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

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

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома – распространенный тип злокачественных новообразований печени и одна из ведущих причин смерти от рака во всем мире. В Российской Федерации, по данным статистических отчетов, также отмечается рост заболеваемости. Более 10 лет тирозинкиназный ингибитор сорафениб был единственным зарегистрированным средством лечения распространенной гепатоцеллюлярной карциномы. Вторым препаратом для терапии в первой линии был зарегистрирован лenvатиниб. В эру ингибиторов контрольных точек актуальной остается возможность такой терапии в первой и последующих линиях распространенной гепатоцеллюлярной карциномы. Результаты рандомизированного исследования III фазы IMBrave150 показали несомненно лучшую эффективность комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с сорафенибом в отношении медианы выживаемости без прогрессирования – 6,8 против 4,3 мес. Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба улучшила такие результаты лечения, как общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. В приведенном клиническом наблюдении демонстрируется результат лечения пациентки с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба. После верификации диагноза с января 2021 г. начата терапия комбинацией атезолизумаба 1200 мг, бевацизумаба 15 мг/кг с интервалом в 21 день. В настоящее время проведено 20 курсов терапии в указанном режиме, сохраняется стабилизация заболевания. На фоне проводимой терапии не отмечено нежелательных явлений, в том числе и иммуноопосредованных, потребовавших отмены или редукции доз препаратов. В приведенном клиническом наблюдении пациентка с выраженной сопутствующей патологией достигла стабилизации заболевания в первые 3 мес. терапии. Комбинированная терапия показала благоприятный профиль переносимости.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, иммунотерапия, атезолизумаб, бевацизумаб, ингибиторы контрольных точек, антиангиогенная терапия

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Абдеев Р.Р., Султанбаева Н.И., Нигматуллин В.Г., Попова Е.В. Иммунотерапия распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет.* 2022;16(9):31–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review

Konstantin V. Menshikov^{1,2✉}, kmenshikov80@bk.ru, Alexander V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Irina A. Menshikova², Rustem R. Abdeev¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Vadim G. Nigmatullin¹, Ekaterina V. Popova¹

¹ Republican Clinical Oncology Center; 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

Hepatocellular carcinoma is a common type of liver malignancy and one of the leading causes of cancer death worldwide. In the Russian Federation, according to statistical reports, there is also an increase in the incidence. For over 10 years, the tyrosine kinase inhibitor sorafenib has been the only approved treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Lenvatinib was registered as the second drug for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma in the first line. In the era of checkpoint inhibitors, the possibility of such therapy in the first and subsequent lines of advanced hepatocellular carcinoma remains relevant. The combination of atezolizumab with bevacizumab in a phase III study (IMBrave150) improved treatment outcomes such as overall survival and progression-free survival. The results of the phase III randomized trial IMBrave 150 showed undoubtedly better efficacy of the atezolizumab + bevacizumab combination compared to sorafenib in terms of a median progression-free survival of 6.8 vs 4.3 months. The above clinical observation demonstrates the result of treatment of a patient with advanced hepatocellular carcinoma with a combination of atezolizumab and bevacizumab. After verification of the diagnosis, since January 2021, therapy with a combination of atezolizumab 1200 mg, bevacizumab 15 mg/kg was started with an interval of 21 days.

At present, 20 courses of therapy have been carried out in this regimen, and the stabilization of the disease is maintained. Against the background of the ongoing therapy, no adverse events were noted, including immune-mediated ones that required the abolition or reduction of doses of drugs. In the above clinical observation, a patient with severe comorbidity achieved stabilization of the disease in the first three months of therapy. Combination therapy showed a favorable tolerability profile.

Keywords: hepatocellular carcinoma, immunotherapy, atezolizumab, bevacizumab, checkpoint inhibitors, antiangiogenic therapy

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikova I.A., Abdeev R.R., Sultanbaeva N.I., Nigmatullin V.G., Popova E.V. Immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – распространенный тип злокачественных новообразований печени и одна из ведущих причин смерти от рака во всем мире [1]. В Соединенных Штатах заболеваемость ГЦК растет в течение ряда лет и в настоящее время является одним из наиболее часто диагностируемых новых видов рака [2]. Изучение эпидемиологии ГЦК продемонстрировало следующие результаты: число случаев заболеваний увеличилось почти в 4 раза за последние 4 десятилетия – с 1,6 на 100 000 в 1975–1977 гг. до 4,8 на 100 000 в 2005–2007 гг. Следует ожидать, что подобный тренд сохранится и в будущем [3].

Имеется ряд факторов риска, роль которых доказана в развитии ГЦК (рис. 1) [4].

Общей характеристикой среди факторов риска является повреждение печени, приводящее к возможному развитию цирроза. Однако, как показывают эпидемиологические исследования хронических заболеваний печени в Соединенных Штатах, изменилось и количе-

ство случаев ГЦК без цирроза печени. Например, неалкогольная жировая болезнь печени сейчас является наиболее распространенной этиологией хронического заболевания печени [5].

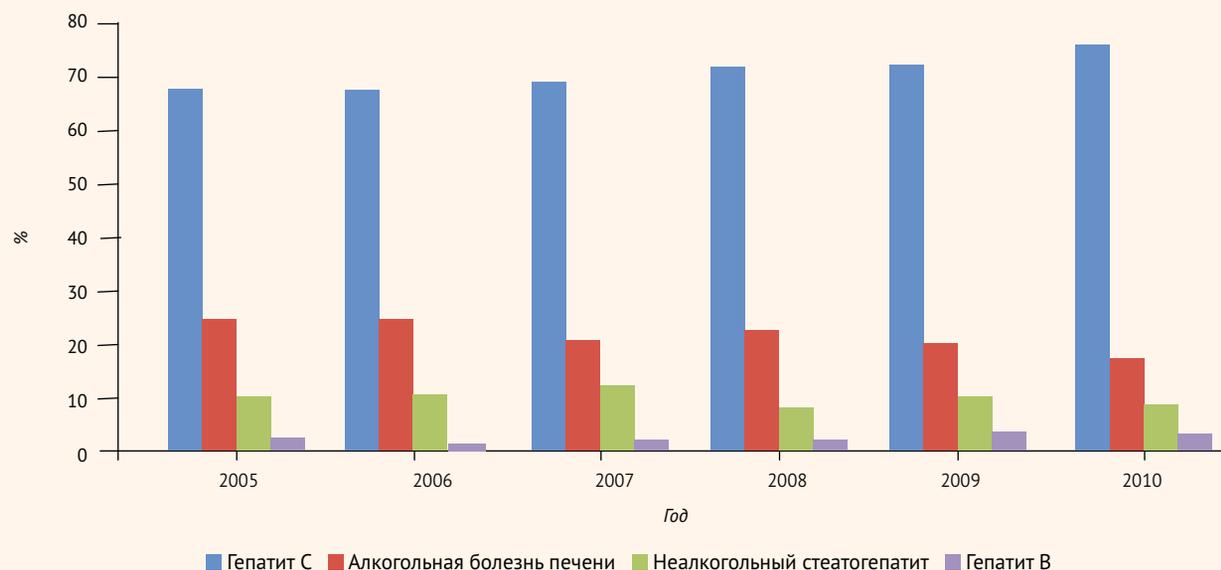
В Российской Федерации (РФ) по данным статистических отчетов также отмечается рост заболеваемости ГЦК. Так, в 2020 г. в РФ зарегистрировано 5799 пациентов, из них имели IV стадию заболевания 57,3%. С I и II стадией выявлено только 21,8% пациентов. Таким образом, только каждый пятый пациент на момент установления диагноза мог рассчитывать на радикальное лечение. Большая часть пациентов являлись кандидатами на системную терапию, в том случае если она была переносима [6, 7].

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Более 10 лет тирозинкиназный ингибитор сорафениб был единственным зарегистрированным средством лечения распространенной ГЦК. Внедрение сорафени-

● **Рисунок 1.** Распространенность гепатоцеллюлярной карциномы по определенному фактору риска [4]

● **Figure 1.** HCC prevalence by specific risk factor [4]



ба в качестве стандартного лечения прогрессирующей ГЦК основано на результатах двух рандомизированных исследований III фазы: рандомизированного исследования оценки эффективности сорафениба при распространенной ГЦК (SHARP) и азиатско-тихоокеанского (AP) исследования [8, 9]. Оба исследования продемонстрировали улучшение общей выживаемости (ОВ) пациентов с распространенной ГЦК в группе сорафениба на 3 мес. по сравнению с плацебо у рандомизированных пациентов. Необходимо отметить, что в исследовании SHARP включались пациенты с хорошо сохраненной функцией печени (Чайлд – Пью А). Пациенты с классом цирроза Чайлд – Пью В и С не подходили для участия. Тем не менее Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейское агентство по оценке лекарственных средств (EMA) дали сорафенибу более широкие терапевтические показания, чем критерии приемлемости исследования SHARP [10]. Таким образом, на протяжении нескольких лет сорафениб – пероральный мультикиназный ингибитор – являлся единственной системной терапией, которая, как было доказано, увеличивает ОВ при использовании в качестве терапии первой линии для лечения ГЦК, демонстрируя среднее улучшение на 2,8 мес. по сравнению с плацебо (10,7 мес. против 7,9 мес.), несмотря на низкое количество объективных ответов (2%) [10].

Вторым препаратом для терапии распространенной ГЦК в первой линии был зарегистрирован ленватиниб. Ленватиниб – пероральный мультикиназный ингибитор, мишенью которого являются рецепторы VEGF 1, 2 и 3, рецепторы FGF 1, 2, 3 и 4, PDGFR α , RET и c-KIT. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован FDA в качестве первой линии лечения распространенного гепатоцел-

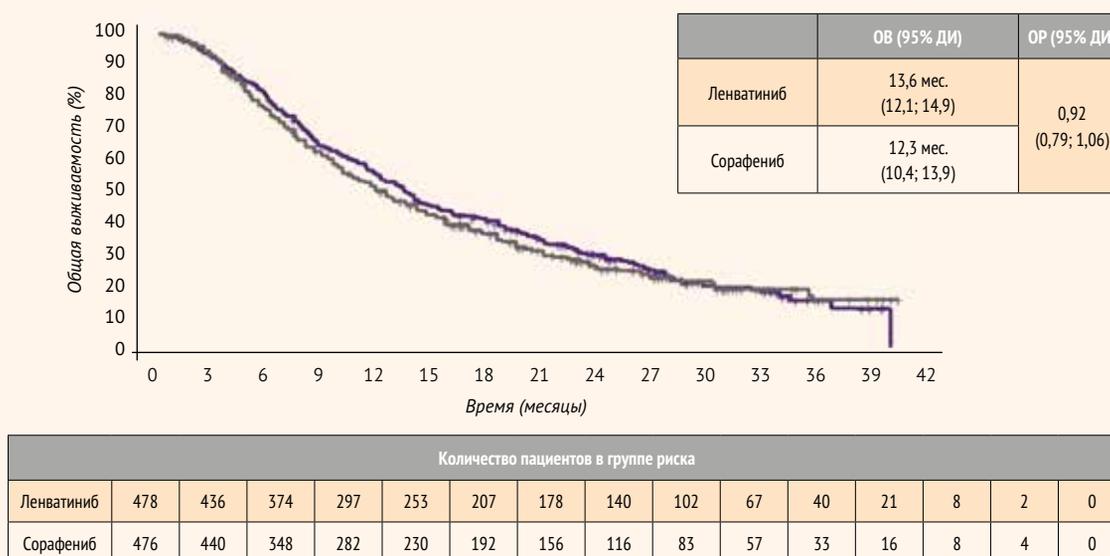
люлярного рака (ГЦР) по результатам опубликованных исследований III фазы. REFLECT – это открытое исследование III фазы по оценке не меньшей эффективности и безопасности ленватиниба (n = 478) по сравнению с сорафенибом (n = 476), при применении в качестве системной терапии первой линии у пациентов с ГЦР [11–17]. Исследование проводилось в период с 1 марта 2013 г. по 30 июля 2015 г. Данное исследование достигло своей основной конечной точки не меньшей эффективности в отношении ОВ ленватиниба по сравнению с сорафенибом (медианы: ленватиниб 13,6 мес. по сравнению с сорафенибом 12,3 мес.; отношение рисков (ОР) 0,92; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,79–1,06). Наиболее частыми побочными эффектами любой степени были артериальная гипертензия (42,2%), диарея (38,7%), снижение аппетита (34,0%) и снижение веса (30,9%) для ленватиниба и ладонно-подошвенная эритродизестезия (52,4%), диарея (46,3%), гипертония (30,3%) и снижение аппетита (26,7%) для сорафениба. Данные по общей выживаемости представлены на рис. 2 [11, 12].

Это исследование являлось первым после известного исследования SHARP (ОР 0,92; верхняя граница 95% ДИ 1,06) по ОВ по сравнению с сорафенибом в терапии первой линии для лечения ГЦК. Также следует отметить, что ленватиниб продемонстрировал статистически и клинически значимое улучшение по всем вторичным конечным точкам эффективности (выживаемость без прогрессирования, время до прогрессирования и частота объективного ответа) в подгруппах, а также по оценке качества жизни.

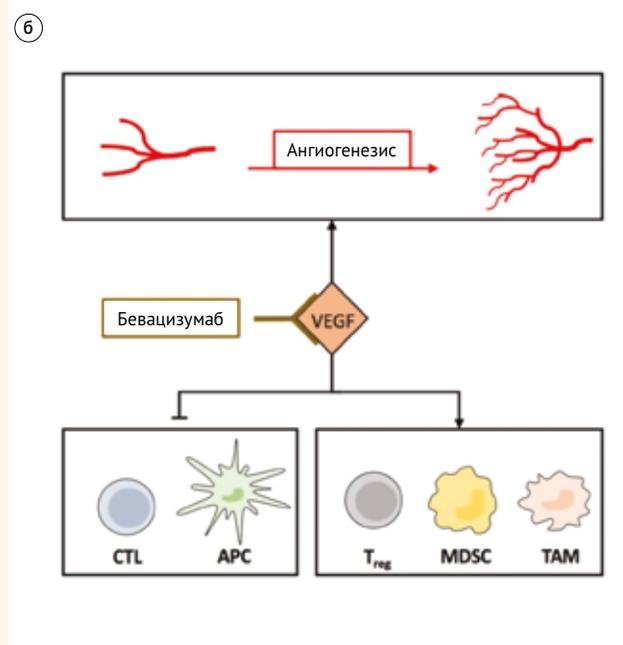
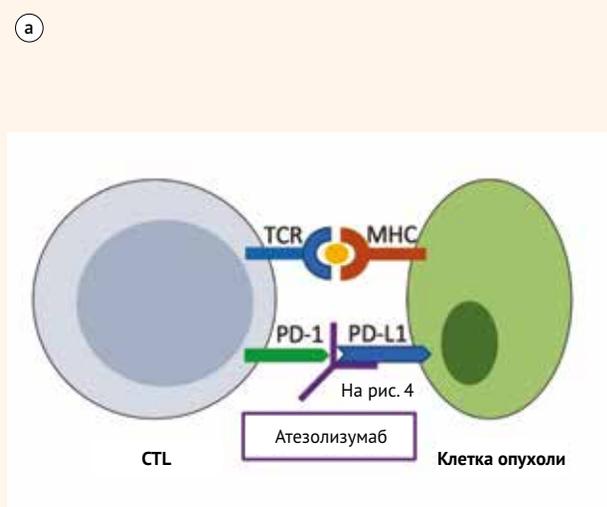
В эру ингибиторов контрольных точек остается актуальной возможность такой терапии в первой и последующих линиях распространенной ГЦК. Исследования, посвя-

● **Рисунок 2.** Первичная конечная точка: оценка общей выживаемости по методу Каплана – Мейера [11, 12]

● **Figure 2.** Primary end point: Kaplan-Meier estimate of overall survival [11, 12]



● **Рисунок 3.** Механизмы действия атезолизумаба (а) и бевацизумаба (б) [24]
 ● **Figure 3.** Mechanisms of action of atezolizumab (a) and bevacizumab (b) [24]



APC – антигенпрезентирующая клетка; CTL – цитотоксические Т-лимфоциты; MDSC – супрессорная клетка миелоидного происхождения; MHC – главный комплекс гистосовместимости; PD-1 – белок 1 запрограммированной гибели клеток; PD-L1 – лиганд 1 запрограммированной гибели клеток 1; TAM – ассоциированный с опухолью макрофаг; TCR – Т-клеточный рецептор; Treg – регуляторные Т-клетки; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

щенные терапии распространенной ГЦК, такие как ниволумаб против сорафениба в первой линии и пембролизумаб против плацебо во второй, в том числе у пациентов со стадией В по шкале Чайлд – Пью, не достигли первичных конечных точек – увеличения ОВ [18, 19]. Исследование комбинации ниволумаба с ипилимумабом III фазы продолжается (NCT04039607). Следует отметить, что в настоящее время активно исследуются антиангиогенные (анти-VEGF) препараты в комбинации с ингибиторами контрольных точек [20, 21]. Комбинации ленватиниба с пембролизумабом, а также бевацизумаба (моноклональное антитело против VEGF) с атезолизумабом (моноклональное антитело против PD-L1) получили статус прорывной терапии в США на основе обнадеживающих результатов исследований Ib фазы [22–28]. Комбинация атезолизумаба с бевацизумабом в исследовании III фазы (IMbrave150) улучшило такие результаты лечения распространенной ГЦК, как ОВ и выживаемость без прогрессирования (6,8 против 4,3 мес.) [29]. Профиль безопасности данной комбинации оказался не хуже, чем в группе сорафениба. Гипертония и протеинурия – типичные побочные эффекты бевацизумаба – входили в тройку самых неблагоприятных нежелательных явлений. Кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта – еще один известный побочный эффект бевацизумаба и основная проблема у пациентов с циррозом

печени – возникла у 7% пациентов в этой группе, что находится в пределах ряда предыдущих исследований по оценке бевацизумаба при ГЦК [30, 31].

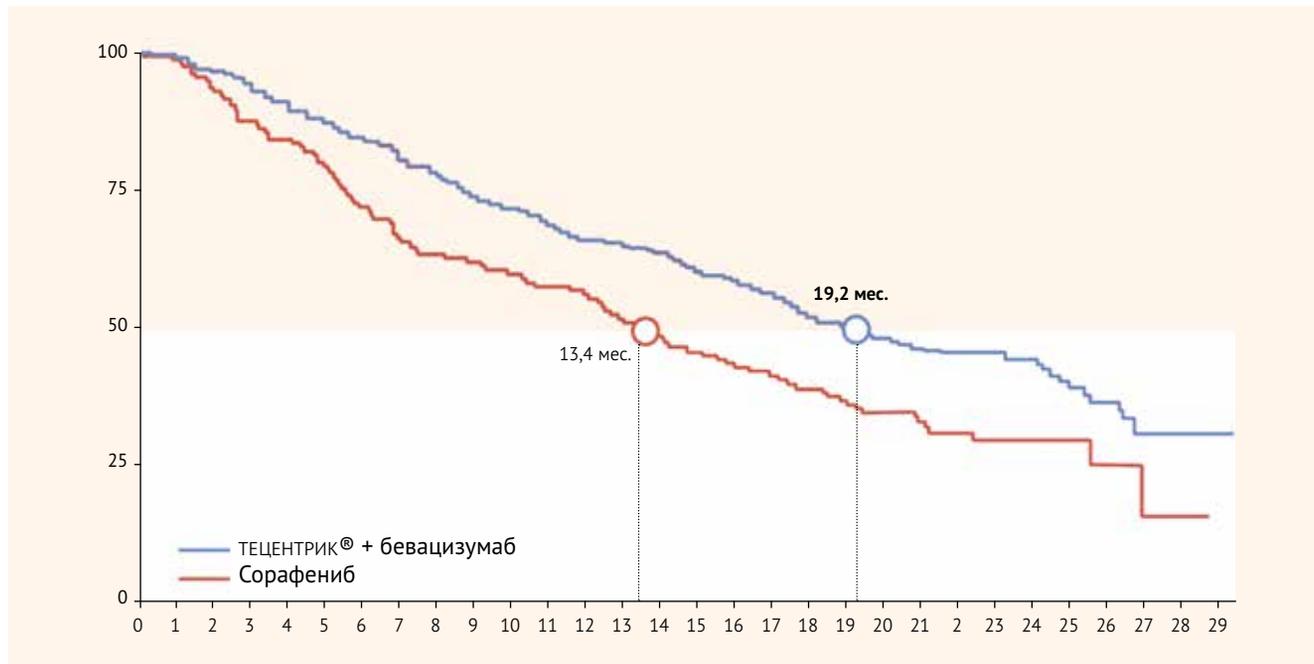
Механизмы действия атезолизумаба и бевацизумаба представлены на рис. 3а и 3б [24]. Атезолизумаб представляет собой моноклональное антитело против PD-L1. Он предотвращает взаимодействие между ингибирующими молекулами иммунных контрольных точек PD-1 и PD-L1. Помимо индуцирования ангиогенеза в опухоли, VEGF также опосредует иммуносупрессию в микроокружении опухоли, стимулируя иммуносупрессивные клетки, такие как Treg (регуляторные Т-клетки), MDSC (клетка-супрессор миелоидного происхождения) и TAM (опухоль-ассоциированные макрофаги) при подавлении антигенпрезентирующих клеток. Бевацизумаб – это моноклональное антитело против VEGF, которое меняет ангиогенный и иммунодепрессивный эффекты в микроокружении опухоли.

В исследовании IMbrave150 впервые медиана ОВ для распространенного ГЦК превысила 19 мес. и впервые полный ответ встречался у 8% пациентов на комбинации бевацизумаба и атезолизумаба. На рис. 4 представлены данные по ОВ [25].

Ниже приводим клиническое наблюдение лечения распространенной ГЦК комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба.

● **Рисунок 4.** Медиана общей выживаемости в группе атезолизумаба и бевацизумаба 19,2 мес. против 13,4 мес. в группе сорафениба [25]

● **Figure 4.** Median OS: 19.2 months in the atezolizumab plus bevacizumab group vs 13.4 months in the sorafenib group [25]



КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

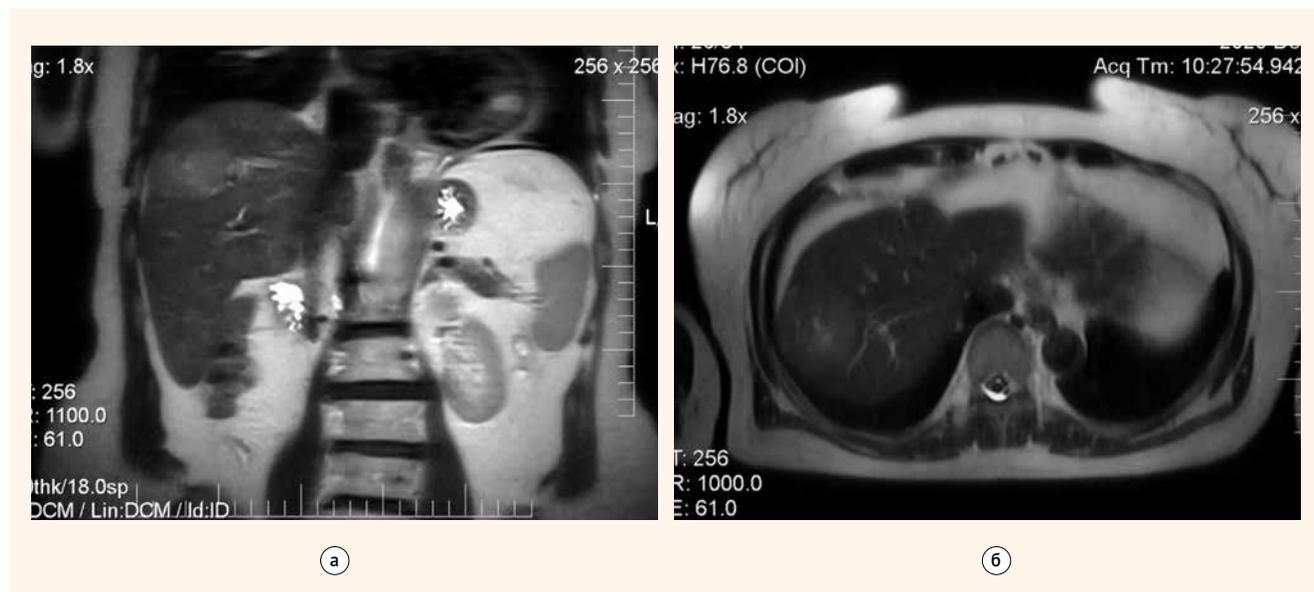
Пациентка 1951 года рождения, в декабре 2020 г. впервые отметила боли в правом подреберье, эпизоды немотивированной слабости. Обратилась к участковому терапевту. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена опухоль в печени, и пациентка направлена в Республиканский клинический онкологический диспансер (Уфа), где ей было проведено клини-

ческое обследование. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлена опухоль печени (рис. 5а и 5б). Опухоль имела признаки инвазии в ветви воротной вены.

12 января 2021 г. проведено оперативное лечение: лапаротомия, биопсия печени под УЗИ-навигацией, лимфодиссекция гепатодуоденальной связки. Диагноз верифицирован морфологически и иммуногистохимически: умеренно-дифференцированный печеночно-клеточный рак.

● **Рисунок 5.** Магнитно-резонансная томография (а – фронтальный срез, б – аксиальный срез): опухоль правой доли печени до 60 × 75 мм с неоднородной структурой

● **Figure 5.** Magnetic resonance imaging (a – frontal section, b – axial section): a heterogeneous tumour (up to 60 × 75 mm) in the right liver lobe



На момент установления диагноза уровень альфа-фетопротеина (АФП) от 22.12.2020 г. 74 МЕ/мл, каких-либо клинически значимых расстройств со стороны органов и систем отмечено не было. Из сопутствующей патологии следует отметить ишемическую болезнь сердца, стенокардию, функциональный класс 1–2-й ст., хроническую сердечную недостаточность 0–1-й ст., гипертоническую болезнь 2-й степени I стадии риска 3. Следует отметить, что у пациентки отсутствовали вирусные гепатиты. Проведена фиброгастродуоденоскопия, варикозно расширенных вен пищевода не выявлено.

Таким образом, установлен диагноз «Гепатоцеллюлярный рак ст. IVA T4N1M0. BCLC-C. Метастазы в гепатодуоденальную связку. Цирроз печени. Класс А по Чайлд – Пью».

С учетом стадии заболевания, не предполагающей радикальное хирургическое лечение, и класса А по Чайлд – Пью пациентке решено начать противоопухолевую лекарственную терапию комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба согласно клиническим рекомендациям.

С января 2021 г. начата терапия комбинацией атезолизумаба 1200 мг и бевацизумаба 15 мг/кг с интервалом в 21 день. Переносимость отмечена удовлетворительная. По данным контрольного МРТ-исследования через 3 мес. терапии констатирована стабилизация заболевания по RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours – критерии оценки ответа солидных опухолей) (рис. 6).

Результаты рандомизированного исследования III фазы IMbrave150 показали несомненно лучшую эффективность комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с сорафенибом в отношении медианы

выживаемости без прогрессирования – 6,8 против 4,3 мес. (OR 0,59; $p < 0,0001$) и частоты объективных ответов – 30 против 11% ($p < 0,0001$ по критериям оценки эффективности RECIST) и 35 против 14% ($p < 0,0001$ по критериям mRECIST) (modified RECIST) [32, 33].

В настоящее время пациентке проведено 20 курсов комбинированной терапии. По данным контрольных исследований сохраняется стабилизация заболевания. На фоне проводимой терапии не отмечено нежелательных явлений, в том числе и иммуноопосредованных, потребовавших отмены или редукции доз препаратов.

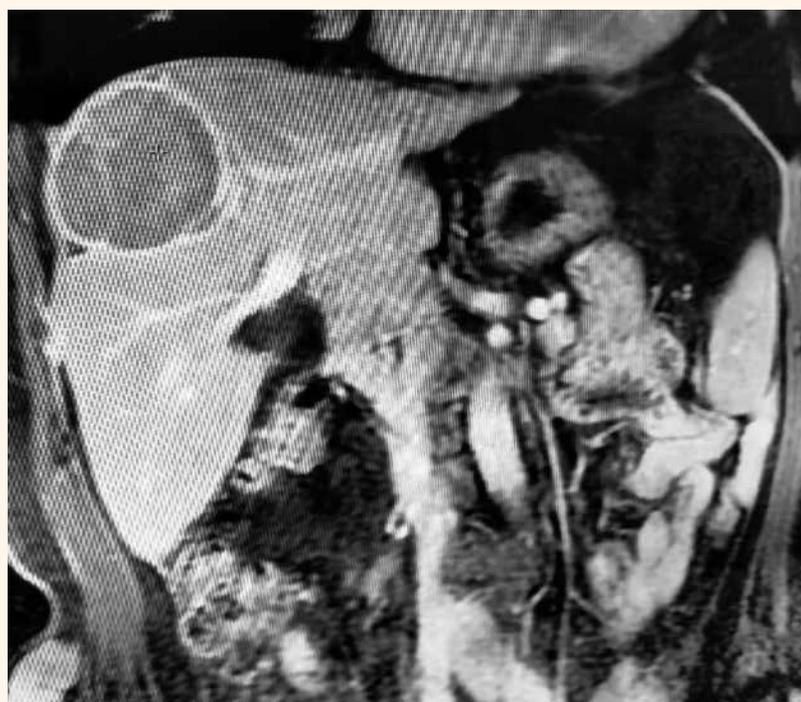
В исследовании IMbrave150 кровотечения как осложнения лечения зарегистрированы у 25% больных на комбинированной терапии «катезолизумаб + бевацизумаб» и в 17% случаев в группе сорафениба, однако геморрагические осложнения 3–4-й степени регистрировались одинаково – в 6% в обеих группах¹ [24, 34–37].

В приведенном клиническом наблюдении у пациентки не отмечено эпизодов желудочно-кишечного кровотечения, на фоне продолжающейся терапии проводился анализ кала на скрытую кровь с интервалом в 2 мес. Также контролировались гормоны щитовидной железы, гипотиреоза не отмечено.

В настоящее время у пациентки сохраняется стабилизация заболевания по данным МРТ, уровень АФП 2,4 МЕ/мл. Пациентка достаточно активна, функциональный статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная онкологическая группа)

¹ NCCN guidelines. Hepatobiliary cancers. Version 1.2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1438>.

- **Рисунок 6.** Контрольная магнитно-резонансная томография: констатирована стабилизация заболевания по RECIST 1.1
- **Figure 6.** Check-up MRI showed stable disease according to RECIST 1.1



на протяжении лечения составляет 1 балл. Пациентке предполагается продолжить терапию до прогрессирующей или неприемлемой токсичности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует эффективность комбинации иммуноонкологического и антиангиогенного препарата. В литературе опубликованы данные о проведенных клинических исследованиях, посвященных комбинациям иммуноонкологических препаратов с различными агентами в терапии ГЦР. Встречаются публикации о лечении пациентов с ГЦР, осложненным опухолевым тромбозом или инвазией воротной вены, где авторы отмечают, что возможности терапии в данных ситуациях ограничены. Известно, что опухолевый тромбоз или инвазия воротной вены являются специфической особенностью ГЦР [38]. В ранее опубликованных исследованиях по применению сорафениба и ленаватиниба в качестве терапевтических агентов при ГЦР пациенты с макрососудистой инвазией не включались. Инвазия в воротную вену и ее ветви существенно ухудшает прогноз течения заболевания. В связи с тромбозом воротной вены происходит ухудшение функционирования клеток паренхимы печени, развиваются синдром портальной гипертензии, асцит, возможен разрыв варикозно расширенных вен пищевода, а также массивное внутривенное метастазирование [39]. В свою очередь, следует отметить, что в исследовании IMbrave150 включались пациенты с макрососудистой

инвазией. В клиническом наблюдении отмечено небольшое количество нежелательных явлений, III–IV степени не встречались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» зарегистрирована FDA, EMEA и Министерством здравоохранения РФ в качестве первой линии лечения распространенного ГЦР. Эффективность и безопасность этого режима продемонстрированы в исследовании IMbrave150. В рутинной клинической практике также следует отметить удовлетворительную переносимость данной комбинации.

В приведенном клиническом наблюдении пациентка с выраженной сопутствующей патологией достигла стабилизации заболевания в первые 3 мес. терапии. Комбинированная терапия показала благоприятный профиль переносимости. Не отмечено иммуноопосредованных нежелательных явлений.

При адекватном отборе пациентов с распространенным ГЦР, тщательном мониторинге возможных нежелательных явлений и их своевременной профилактике комбинация атезолизумаба и бевацизумаба является высокоэффективным режимом первой линии терапии.



Поступила / Received 05.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.03.2022
Принята в печать / Accepted 06.04.2022

Список литературы / References

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- 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>.
- El-Serag H.B., Mason A.C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999;340(10):745–750. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903113401001>.
- Massarweh N.N., El-Serag H.B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control.* 2017;24(3):1073274817729245. <https://doi.org/10.1177/1073274817729245>.
- Adams L.A., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol.* 2007;17(11):863–869. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.05.013>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ; 2020. 239 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *The state of oncological care for the population of Russia in 2019*. Moscow: MNI OI; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
- Ахметгареева К.Т., Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Заболеваемость первичным раком печени в Республике Башкортостан. В: *Белые ночи 2020: тезисы VI Петербургского международного онкологического форума, Санкт-Петербург, 25–28 июня 2020 года*: Вопросы онкологии; 2020. С. 22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43263402>.
Akhmetgareeva K.T., Lipatov O.N., Menshikov K.V., Sultanbaev A.V. The incidence of primary liver cancer in the Republic of Bashkortostan. In: *White Nights 2020: Abstracts of the VI St Petersburg International Cancer Forum, St Petersburg, 25–28 June 2020*: Voprosy Onkologii; 2020, p. 22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=43263402>.
- Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7).
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
- Шахнович Е.Б., Кербилов О.Б., Кулага Е.А. Роль таргетной терапии в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака. *Современная онкология*. 2015;17(1):50–54. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26999>.
Shakhnovich E.B., Kerbikov O.B., Kulaga E.A. The role of targeted therapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Modern Oncology*. 2015;17(1):50–54. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26999>.
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
- 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
- Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Ахметгареева К.Т., Липатов Д.О. Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака ленаватинибом. Клинический случай и обзор литературы. *Современная онкология*. 2021;23(1):156–161. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200785>.
Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Akhmetgareeva K.T., Lipatov D.O. Treatment of metastatic hepatocellular carcinoma with lenvatinib. Case report and literature review. *Journal of Modern Oncology*. 2021;23(1):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.1.200785>.

14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
15. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R. et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67(1):358–380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
16. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y., Tsuruoka A., Watanabe T., Wakabayashi T. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer.* 2008;122(3):664–671. <https://doi.org/10.1002/ijc.23131>.
17. Tamai T., Hayato S., Hojo S., Suzuki T., Okusaka T., Ikeda K., Kumada H. Dose Finding of Lenvatinib in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma Based on Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses. *J Clin Pharmacol.* 2017;57(9):1138–1147. <https://doi.org/10.1002/jcph.917>.
18. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф., Шайхутдинов И.Р. Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака. Клинический случай и обзор литературы. *Поволжский онкологический вестник.* 2020;11(4):75–81. Режим доступа: <https://oncort.ru/wp-content/uploads/2021/02/pov4-20.pdf>.
19. Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Izmailov A.A., Menshikova I.A., Nasretdinov A.F., Shaikhutdinov I.R. Treatment of metastatic hepatocellular cancer. Case report and literature review. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2020;11(4):75–81. (In Russ.) Available at: <https://oncort.ru/wp-content/uploads/2021/02/pov4-20.pdf>.
20. Bussolino F., Di Renzo M.F., Ziche M., Bocchietto E., Olivero M., Naldini L. et al. Hepatocyte growth factor is a potent angiogenic factor which stimulates endothelial cell motility and growth. *J Cell Biol.* 1992;119(3):629–641. <https://doi.org/10.1083/jcb.119.3.629>.
21. 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>.
22. Yau T., Park J.W., Finn R.S., Cheng A.L., Mathurin P., Edeline J. et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):77–90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00604-5).
23. Datta M., Coussens L.M., Nishikawa H., Hodi F.S., Jain R.K. Reprogramming the Tumor Microenvironment to Improve Immunotherapy: Emerging Strategies and Combination Therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:165–174. https://doi.org/10.1200/EDBK_237987.
24. Fukumura D., Kloepper J., Amoozgar Z., Duda D.G., Jain R.K. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(5):325–340. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.29>.
25. 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>.
26. 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>.
27. Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P., Garrabrant T., Lastra R.R., Hagemann I.S. et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med.* 2014;20(6):607–615. <https://doi.org/10.1038/nm.3541>.
28. Voron T., Colussi O., Marcheteau E., Pernot S., Nizard M., Pointet A.L. et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med.* 2015;212(2):1397–148. <https://doi.org/10.1084/jem.20140559>.
29. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2).
30. Finn R.S., Ikeda M., Zhu A.X., Sung M.W., Baron A.D., Kudo M. et al. Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2960–2970. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00808>.
31. Pishvaian M., Lee M.S., Ryoo B., Stein S., Lee K., Verret W. et al. Updated safety and clinical activity results from a phase Ib study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma (HCG). *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 8):VIII718–VIII719. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.028>.
32. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
33. Pinter M., Ulbrich G., Sieghart W., Kölblinger C., Reiberger T., Li S. et al. Hepatocellular Carcinoma: A Phase II Randomized Controlled Double-Blind Trial of Transarterial Chemoembolization in Combination with Biweekly Intravenous Administration of Bevacizumab or a Placebo. *Radiology.* 2015;277(3):903–912. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142140>.
34. Siegel A.B., Cohen E.L., Ocean A., Lehrer D., Goldenberg A., Knox J.J. et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):2992–2998. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9947>.
35. Zhu A.X., Duda D.G., Sahani D.V., Jain R.K. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(5):292–301. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.30>.
36. Джанян И.А., Натрусова М.В., Бредер В.В. Первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. *Медицинский совет.* 2021;(45):8–15. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6206>.
37. Dzhanyan I.A., Natrusova M.V., Breder V.V. Preliminary results of retrospective analysis Atezolizumab and Bevacizumab in first-line therapy of advanced HCC. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(45):8–15. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6206>.
38. Ikeda M., Zhu A.X., Qin S., Kim T.-Y., Lim H.Y., Kudo M. et al. 1008P IMBrave150: management of adverse events of special interest (AESIs) for atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) in unresectable HCC. European Society for Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl. 4):698–699. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1124>.
39. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv238–iv255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.
40. Li Q., Wang J., Sun Y., Cui Y.L., Juzi J.T., Li H.X. et al. Efficacy of postoperative transarterial chemoembolization and portal vein chemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma complicated by portal vein tumor thrombosis – a randomized study. *World J Surg.* 2006;30(11):2004–2011. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0271-6>.
41. Владимирова Л.Ю., Миташок И.С., Калабанова Е.А., Мещеряков П.Н., Снежко Т.А., Кабанов С.Н. и др. Клиническое наблюдение применения сорафениба при лечении гепатоцеллюлярной карциномы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017;6(5):70–73. <https://doi.org/10.17116/onkolog20176570-73>.
42. Vladimirova L.Yu., Mitashok I.S., Kalabanova E.A., Meshcheryakov P.N., Snezhko T.A., Kabanov S.N. et al. A clinical case of sorafenib use in the treatment of hepatocellular carcinoma. *PA. Herzen Journal of Oncology.* 2017;6(5):70–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20176570-73>.

Информация об авторах:

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

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

Мусин Шамиль Исмаилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Абдеев Рустем Раисович, врач-онколог, заведующий хирургическим отделением №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1438-2006>

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

Нигматуллин Вадим Гадилович, врач-онколог, заведующий отделением химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1647-9397>

Попова Екатерина Владимировна, врач-онколог, заведующая отделением амбулаторной противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>

Information about authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; Oncologist, Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Center; 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 Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Rustem R. Abdeev, Oncologist, Head of the Surgical Department No. 1, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1438-2006>

Nadezhda I. Sultanbaeva, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Vadim G. Nigmatullin, Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1647-9397>

Ekaterina V. Popova, Oncologist, Head of the Outpatient Antitumor Drug Therapy Department, Republican Clinical Oncology Center; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>

Эволюция CDK4/6-ингибитора абемациклиба: от паллиативной к адъювантной терапии. Клинический опыт применения абемациклиба у больных гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы

А.Ю. Горяинова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

А.И. Стукань^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

Р.А. Мурашко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>, kkod@kkod.ru

С.В. Шаров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>, dr_sch@mail.ru

Е.В. Лымарь¹, <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>, tsari29@mail.ru

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

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

Резюме

Введение. Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 показаны при эндокринной терапии в плане лечения гормон-рецептор-положительного HER2-негативного прогрессирующего или метастатического рака молочной железы. В недавнем прошлом абемациклиб дебютировал в качестве комбинаторного партнера для адъювантной терапии гормонозависимого рака молочной железы. В данной статье продемонстрирован анализ собственного опыта внедрения абемациклиба в клиническую практику.

Цель. Оценить предварительные результаты лечения больных гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с использованием абемациклиба вне рамок клинических исследований в реальной практике онкологического диспансера.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 27 пациентов, которым был назначен абемациклиб в различных режимах и линиях с апреля 2021 г. по январь 2022 г. в условиях рутинной клинической практики Краснодарского края.

Результаты и обсуждение. Анализ общей популяции из 27 пациентов при медиане наблюдения 8 мес. показал, что медиана ВБП не была достигнута. Однолетний показатель ВБП составил 68,8%. Результаты терапии не зависели от назначения абемациклиба для лечения исходно метастатической болезни или прогрессирования рака молочной железы после радикального лечения, проведенного ранее ($p = 0,60$). Величина ВБП также не зависела от экспрессии рецепторов прогестерона в опухолевой ткани ($p = 0,326$) и индекса пролиферативной активности Ki-67 ($p = 0,618$). Наибольшую пользу от терапии абемациклибом имели пациенты, получившие не более 2 линий предшествующего лекарственного лечения по поводу метастатического рака молочной железы в анамнезе ($p = 0,001$).

Заключение. Несмотря на относительно тяжелую группу пациентов (96% пациентов имели висцеральные метастазы), абемациклиб продемонстрировал эффективность и безопасность. Эффективность не зависела от проанализированных факторов: Ki-67, уровня экспрессии прогестероновых рецепторов, вида метастатической болезни (*de novo* метастатический или прогрессирующий рак молочной железы). С учетом наилучших результатов целесообразно назначение абемациклиба в ранних линиях терапии.

Ключевые слова: гормон-рецептор-положительный рак молочной железы, ингибиторы циклин-зависимых киназ, CDK4/6, адъювантная гормонотерапия, абемациклиб, метастатический рак молочной железы

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Лымарь Е.В. Эволюция CDK4/6-ингибитора абемациклиба: от паллиативной к адъювантной терапии. Клинический опыт применения абемациклиба у больных гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы. *Медицинский совет.* 2022;16(9):40–48. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-40-48>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of the CDK4/6 inhibitor abemaciclib: from palliative to adjuvant therapy. Clinical experience with abemaciclib in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer

Alla Yu. Goryainova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

Anastasia I. Stukan^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

Roman A. Murashko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>, kkod@kkod.ru

Sergey V. Sharov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>, dr_sch@mail.ru

Elena V. Lymar¹, <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>, tsari29@mail.ru

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

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

Abstract

Introduction. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors are indicated in endocrine therapy for the treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced, or metastatic breast cancer. In the recent past, abemaciclib made its debut as a combinatorial partner for adjuvant therapy in hormone-dependent breast cancer. This article demonstrates the analysis of our own experience of introducing abemaciclib into clinical practice.

Aim. The aim of the study was to evaluate the preliminary results of treatment of patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer using abemaciclib outside the framework of clinical trials, in the real clinical practice of an oncological dispensary.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of treatment was carried out in 27 patients who were prescribed abemaciclib in various regimens and lines from April 2021 to January 2022 in the conditions of routine practice in the Krasnodar region.

Results and discussion. Analysis of the total population of 27 patients at a median follow-up of 8 months showed that the median PFS was not reached. The one-year PFS was 68.8%. Treatment outcomes were independent of prescribing abemaciclib to treat baseline metastatic disease or breast cancer progression after previous radical treatment ($p = 0.60$). The PFS did not depend on the expression of progesterone receptors in the tumor tissue ($p = 0.326$) and the proliferative activity index Ki-67 ($p = 0.618$). Patients who received no more than 2 lines of previous drug treatment for a history of metastatic breast cancer had the greatest benefit from abemaciclib therapy ($p = 0.001$).

Conclusions. Despite a relatively difficult group of patients (96% of patients with visceral metastases), abemaciclib has demonstrated efficacy and safety. The effectiveness did not depend on the analyzed factors: Ki-67, the level of expression of progesterone receptors, the type of metastatic disease (de novo metastatic or progressive breast cancer). In view of the best results, it is advisable to prescribe abemaciclib in the early lines of therapy.

Keywords: hormone-receptor-positive breast cancer, cyclin-dependent kinase inhibitors, CDK 4/6, adjuvant hormone therapy, abemaciclib, metastatic breast cancer

For citation: Goryainova A.Yu., Stukan A.I., Murashko R.A., Sharov S.V., Lymar E.V. Evolution of the CDK4/6 inhibitor abemaciclib: from palliative to adjuvant therapy. Clinical experience with abemaciclib in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-40-48>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гормон-рецептор-позитивный (ГР+) HER2-негативный рак молочной железы (РМЖ) представляет собой наиболее распространенный иммуногистохимический подтип заболевания. Около 70% опухолей молочной железы – это гормонозависимые варианты с экспрессией рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) [1, 2].

Стратегия основного метода лечения ГР+ Her2-негативного РМЖ включает в себя 2 основных направления: нарушение синтеза эстрогенов путем применения ингибиторов ароматазы (ИА) в постменопаузе или на фоне овариальной супрессии, блокада эстрогенового рецептора путем его модуляции с помощью тамоксифена или деструкции с помощью фулвестранта [3]. Известно, что результаты лечения и прогноз РМЖ во многом зависят от стадии заболевания на момент выявления. При ГР+ РМЖ у большинства пациентов с локализованными стадиями отмечается длительная безрецидивная выживаемость, однако при исходном метастатическом процессе относительная выживаемость в течение 5 лет составляет всего 24%, при этом практически не встречается полных регрессий опухоли [4]. Поиск оптимальной последовательности эндокринотерапии (ЭТ) и попытки комбинации двух гормоно-

терапевтических агентов продемонстрировали неоднозначные результаты. Выработка опухоли резистентности к ЭТ также усугубила неудовлетворительные результаты лечения метастатического ГР+ РМЖ. Внедрение комбинированной гормонотерапии (КГТ) – сочетания ИА или антиэстрогенов с таргетно-нацеленными на пути активации гормонорезистентности препаратами – позволило достичь очевидных успехов в лечении метастатического ГР+ РМЖ [5].

В настоящее время к применению в клинической практике FDA (Food and Drug Administration) одобрено 3 препарата – ингибитора циклин-зависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK) таргетной направленности для КГТ: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб [6]. Ингибиторы CDK4/6 довольно быстро стали стандартом терапии ГР+ Her2-отрицательного распространенного РМЖ, продемонстрировав в проспективных исследованиях не только улучшение выживаемости пациентов, но и хорошую переносимость КГТ, а также значительное повышение качества жизни больных [7].

В основе механизма действия этих препаратов лежит принцип нарушения развития клеточного цикла. Повышенная экспрессия CDK определяет ускоренную пролиферацию клеток и обнаруживается при различных видах рака, таким образом, являясь естественной

мишенью для противоопухолевой терапии. CDK4/6 играют ключевую роль в контроле инициации и протекания клеточного цикла. При нормальном клеточном цикле переход из фазы G1 в фазу S зависит от CDK4 и CDK6. Палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб нацелены на CDK4/6 – такой тип взаимодействия основан на инициации механизма остановки клеточного цикла на фоне изменения энергетического метаболизма путем предотвращения связывания АТФ и стимуляции клеточного старения и апоптоза [8, 9]. Существуют некоторые сходства и различия в эффективности и профиле безопасности этих 3 препаратов, однако только абемациклиб продемонстрировал способность преодолевать гематоэнцефалический барьер и важную «моноактивность» [6, 7].

КЛЮЧЕВЫЕ ПРОСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АБЕМАЦИКЛИБА – ДИНАМИКА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Эффективность абемациклиба в качестве монотерапии была продемонстрирована в исследовании фазы II MONARCH 1, включившем 132 пациентки с ГР+ HER2-негативным метастатическим РМЖ, в т.ч. с висцеральными метастазами, рефрактерными к гормонотерапии. В исследовании принимали участие глубоко предлеченные больные, получившие ранее все линии ГТ, а также одну или несколько линий химиотерапии (ХТ). Прием абемациклиба предусматривался в дозе 200 мг перорально дважды в сутки каждые 12 ч в непрерывном режиме до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Основной целью исследования MONARCH 1 была частота объективных ответов (ЧОО) по оценке исследователя. Дополнительными конечными точками были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ). При анализе наблюдения в течение 12 мес. терапии абемациклибом ЧОО составила 19,7% (95% ДИ 13,3–27,5; 15% не исключено) при медиане ВБП в 6,0 мес. и медиане ОВ в 17,7 мес. Исследование MONARCH 1 достигло своей цели, продемонстрировав противоопухолевую активность абемациклиба в монотерапии [10]. Несмотря на отсутствие прямого сравнения монотерапии абемациклибом с химиотерапией, ЧОО 19,7% в исследовании MONARCH 1 согласуется с приблизительным историческим диапазоном ЧО при стандартном химиотерапевтическом лечении пациентов с подобными клиническими характеристиками [11], что позволяет рассмотреть в ряде случаев монорежим абемациклиба в качестве альтернативы стандартным химиотерапевтическим режимам у предлеченных больных.

Последовательное развитие представлений о CDK4/6-ингибиторах, положение о максимальной их пользе в начальных линиях терапии метастатического ГР+ РМЖ отразилось на динамике исследований абемациклиба. Исследование MONARCH 2, включившее 669 больных ГР+ Her2-отрицательным РМЖ с висцеральными и костными метастазами, представляло собой двойное слепое исследование III фазы. Наличие вис-

церального криза являлось фактором исключения. В нем принимали участие пациенты с эндокринорезистентностью: больные, рецидив заболевания у которых развился во время неоадьювантной ГТ или за период ≤ 12 мес. после завершения адьювантной ГТ, а также прогрессирующие на фоне первой линии ГТ по поводу метастатического заболевания. Абемациклиб вводился перорально в дозировке 150 мг дважды в сутки непрерывно, фулвестрант – в виде внутримышечных инъекций в дозировке 500 мг по схеме согласно инструкции. Оценка ВБП была первичной конечной точкой исследования MONARCH 2. Комбинация абемациклиба и фулвестранта достоверно увеличила ВБП на 7,6 мес. по сравнению с монотерапией фулвестрантом (медиана 16,4 против 9,3 мес., ОР = 0,553; 95% ДИ 0,449–0,681; $p < 0,001$) [12]. ОВ была закрытой ключевой вторичной конечной точкой исследования. Обновленные данные показали статистически и клинически значимое увеличение медианы ОВ на 9,4 мес. (46,7 мес. в группе абемациклиба в сочетании с фулвестрантом против 37,3 мес. в группе только фулвестранта) у пациенток ГР+ Her2-отрицательным метастатическим РМЖ в общей популяции (ОР = 0,757; 95% ДИ 0,606–0,945; $p = 0,0137$) [13]. Улучшение ОВ наблюдалось также в подгруппах вне зависимости от наличия и отсутствия висцеральных проявлений болезни, менструального статуса, вида эндокринорезистентности [13, 14].

Следующим шагом на пути к расширению терапевтических возможностей абемациклиба было исследование его комбинации с нестероидными ИА MONARCH 3, представляющее собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором принимали участие 493 постменопаузальные женщины с ГР+ HER2-отрицательным распространенным РМЖ. Были включены только те больные, которым ранее не проводилась системная терапия по поводу местнораспространенного или метастатического процесса. Исследуемые принимали абемациклиб 150 мг 2 раза в день по непрерывной схеме или плацебо. Гормонотерапевтическим партнером был либо анастрозол в дозировке 1 мг/сут, либо летрозол 2,5 мг/сут в ежедневном режиме. Результаты промежуточного анализа MONARCH 3, проведенного после 189 событий, продемонстрировали значимое преимущество показателей медианы ВБП при добавлении абемациклиба к ИА: первичная конечная точка медиана ВБП в группе абемациклиба не была достигнута в отличие от 14,7 месяцев в группе плацебо (ОР = 0,54; 95% ДИ 0,4–0,72; $p = 0,000021$) [15]. Финальный анализ данных MONARCH 3 подтвердил преимущество добавления абемациклиба к терапии нестероидными ИА в виде увеличения ВБП с 14,76 до 28,18 мес. (ОР = 0,540; 95% ДИ 0,418–0,698; $p = 0,000002$). Немаловажно, что группа КГТ абемациклиб + ИА характеризовалась наличием более глубоких и длительных ответов при наличии измеряемых проявлений болезни. Так, ЧОО составила 61,0% в группе

абемациклиба и ИА по сравнению с 45,5% в группе только ИА ($p = 0,003$), а средняя длительность сохранения эффекта – 27,39 против 17,46 мес. соответственно [16].

Эффективность абемациклиба в комбинации с ГТ была продемонстрирована в различных этнических группах. Результаты крупного рандомизированного двойного слепого исследования фазы III MONARCH plus, включившего больных ГР+ Her2-отрицательным метастатическим РМЖ из Китая, Бразилии, Индии и Южной Африки, были сопоставимы с результатами представленных ранее исследований [17–19].

Анализ различных подгрупп больных с целью попытки индивидуализации применения абемациклиба показал, что эффективность КГТ не зависела от прогностических параметров: наличия метастатического поражения печени, статуса ECOG, уровня экспрессии РП, степени распространенности опухолевого процесса, изолированного поражения костной системы или наличия очагов в других органах. Улучшение результатов лечения наблюдалось во всех подгруппах в виде увеличения ЧОО при добавлении абемациклиба к ГТ. При этом наибольшие эффекты наблюдались у пациентов с метастатическим поражением печени, низким уровнем РП и высокой степенью злокачественности [20, 21].

Во всех регистрационных исследованиях, безусловно, оценивалась не только эффективность абемациклиба, но и его безопасность. Больших различий в профиле токсичности между исследованиями не отмечено, однако закономерность «чем выше предлеченность, тем более выражена токсичность» реализуется для всех противоопухолевых препаратов, и абемациклиб не является исключением. В исследованиях MONARCH 2 и 3 гематологическая токсичность в виде тяжелой нейтропении (степень ≥ 3) наблюдалась у 25,4% пациентов, получавших абемациклиб. Коррекция осуществлялась перерывом в приеме препарата (16,8%) и/или редукцией дозы (11,2%). Фебрильная нейтропения встречалась в 0,7% случаев и быстро разрешалась. Другие значимые гематологические события ≥ 3 степени встречались с частотой $< 9\%$. Венозные тромбозы были отмечены с частотой 5,3%, хорошо корректировались антикоагулянтами и не требовали отмены и редукции дозы препарата. Лекарственно-ассоциированный пневмонит также встречался не часто, порядка 3,4%, успешно поддавался терапии кортикостероидами и антибактериальными препаратами. Наиболее частым нежелательным явлением во всех исследованиях абемациклиба была диарея. Клинически значимая диарея (степени ≥ 2) наблюдалась у 42,8% пациентов, принимавших абемациклиб. Интестинальная токсичность купировалась противодиарейными препаратами (72,8%), пропуском дозы (17,3%) и ее снижением (16,7%). Диарея ≥ 2 степени наиболее часто наблюдалась в первые месяцы приема абемациклиба и регрессировала впоследствии. Вероятно, это было связано с выработкой больными определенного пищевого поведения. Крайне важно, что показатель ВБП не зависел от снижения дозы или раннего проявления токсичности, что является

знаковым моментом, на котором необходимо концентрировать внимание практических специалистов с целью обеспечения продолжения терапии и оптимизации соотношения клинической пользы и риска [22]. Также эффективность абемациклиба не зависела от возраста пациентов, участвующих в исследованиях MONARCH 2 и 3, все возрастные группы продемонстрировали увеличение ВБП по сравнению с моноэндокринотерапией. Несмотря на то, что у пациентов старшего возраста отмечалась более высокая частота диареи и тромбозов, данные нежелательные явления были управляемы путем корректировки дозы и сопутствующей терапии [23].

Таким образом, можно отметить, что за последние 5 лет внедрение в протоколы терапии абемациклиба и других ингибиторов CDK4/6 позволило значительно улучшить результаты лечения больных ГР+ Her2-негативным метастатическим РМЖ. Что касается лечения локализованных форм ГР+ РМЖ, то успехи хирургии и лучевой терапии несомненны, однако выделение подгрупп пациентов, которые получают клиническую пользу от того или иного вида адъювантной или неoadъювантной терапии, представляет собой сложную задачу. В последние несколько десятилетий инициативы по эскалации и деэскалации адъювантного лечения неоднократно звучали в литературе. Принятие эффективных концепций радикального лечения, которые не подвергают пациентов неоправданному риску, является крайне важной задачей [24]. Именно от полноты, правильного планирования и своевременного проведения радикального лечения зависит длительность ремиссии каждого конкретного пациента.

Выживаемость без отдаленных метастазов в течение 5 лет у больных с ГР+ HER2-негативным ранним РМЖ колеблется от 50 до 100% в зависимости от риска рецидива, который определяется рядом факторов. Резистентность к эндокринной терапии является основной причиной отдаленного рецидива. В настоящее время нет достоверных биологических маркеров для точной оценки риска раннего рецидива при ГР+ РМЖ. Возраст, менопаузальный статус, размер первичной опухоли, количество пораженных регионарных лимфатических узлов, уровень экспрессии ЭР и ПР, индекс пролиферативной активности Ki-67, гиперэкспрессия HER2/neu, молекулярно-генетические данные являются основными критериями распределения пациентов по группам риска [25, 26]. При РМЖ с поражением лимфатических узлов риск рецидива реализуется в первые 2 года от начала адъювантной ГТ и к 3 годам достигает своего пика, поэтому интенсификация адъювантной терапии на начальных ее этапах представляет особый интерес [26].

Попытки эскалации адъювантной и неoadъювантной терапии ГР+ HER2-отрицательного РМЖ с помощью цитостатических агентов были восприняты клиницистами неоднозначно, поскольку дозоуплотненные режимы ХТ обладают высокой токсичностью. Учитывая впечатляющие результаты исследований при метастатическом РМЖ, применение ингибитора CDK4/6 абемациклиба с минимальной степенью угнетения костного мозга

по сравнению с цитостатическими агентами оказалось интересной опцией для адъювантного лечения, несмотря на свою новизну, заинтересовавшую большую часть медицинско-сообщества [27].

Регистрационное исследование III фазы MONARCHE включило 5 637 больных местнораспространенным ГР+ HER2-негативным РМЖ высокого риска с поражением регионарных лимфатических узлов. Обязательным условием включения больных в исследование было определенное количество пораженных метастазами лимфатических узлов ≥ 4 в сочетании с одним из следующих факторов: низкая степень дифференцировки опухоли G3, высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 $\geq 20\%$, размер первичной опухоли ≥ 5 см. Абемациклиб назначался в дозе 150 мг дважды в сутки на фоне стандартной ЭТ [28]. Вторичными конечными точками были выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБИЗ) у пациентов с высоким Ki-67, выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ), качество жизни, общая выживаемость и безопасность. Первичный анализ при среднем периоде наблюдения 19 мес. показал, что комбинация абемациклиба и ЭТ приводила к снижению риска развития инвазивного заболевания на 29 % (ОР = 0,71; 95 % ДИ 0,58–0,87; $p = 0,0009$). Последующий анализ при медиане наблюдения 27 мес. у 90% пациентов, завершивших лечение, также продемонстрировал пользу от добавления абемациклиба – наблюдалось абсолютное улучшение показателей ВБИЗ и ВБОМ за 3 года составило 5,4% и 4,2% соответственно. В то время как индекс Ki-67 считался прогностическим [29], польза абемациклиба была неизменной, независимо от индекса Ki-67. Данные по безопасности соответствовали известному профилю риска, описанному в более ранних исследованиях [30].

Таким образом, абемациклиб стал первым ингибитором CDK4/6, улучшившим результаты адъювантной ЭТ при ГР+ HER2-негативном РМЖ. Поскольку внедрение данных клинических исследований в практику специалиста часто представляется сложной задачей, продиктованной вопросами медицинского, социального и административного характера, было принято решение продемонстрировать в данной статье собственный клинический опыт применения абемациклиба.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АБЕМАЦИКЛИБА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В КОНТЕКСТЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Цель исследования – оценить предварительные результаты лечения пациенток с ГР+ HER2-отрицательным метастатическим РМЖ с использованием абемациклиба вне рамок клинических исследований в рутинной практике одного центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 27 пациентов с ГР+ HER2-негативным метастатическим РМЖ, проходивших лечение

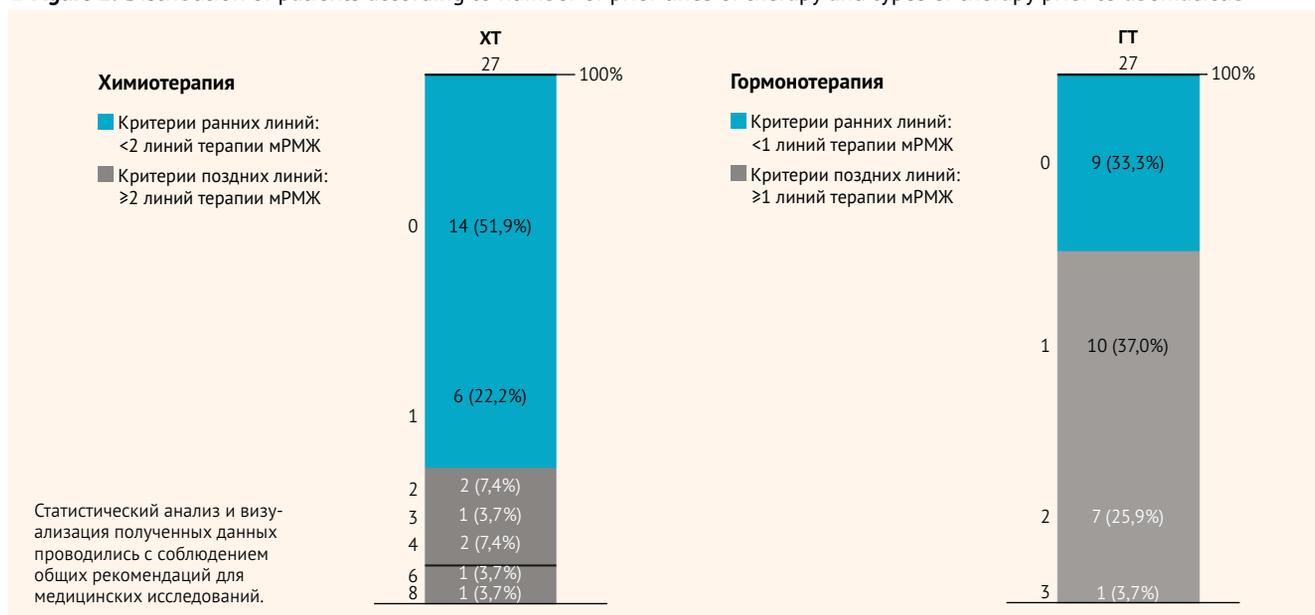
в Клиническом онкологическом диспансере г. Краснодара, которым был назначен абемациклиб с апреля 2021 г. по январь 2022 г. Терапия абемациклибом проводилась в трех зарегистрированных режимах в зависимости от клинических и анамнестических особенностей. Монотерапию абемациклибом в дозировке 200 мг дважды в сутки ежедневно получали 3 чел. (11,1%), абемациклиб в дозировке 150 мг дважды в сутки в сочетании с нестероидными ИА (анастрозолом или летрозолом в стандартных дозировках) получали 13 чел. (48,1%), абемациклиб в дозировке 150 мг дважды в сутки в сочетании с фулвестрантом 500 мг – 11 чел. (40,8%) по схеме в соответствии с инструкцией к применению. Среди 27 пациентов только 1 (3,7%) имел распространенный костный метастатический процесс. Остальные 26 чел. (96,3%) имели висцеральные проявления болезни. РМЖ *de novo* регистрировался у 19 пациентов (70,4%), у 8 больных (29,6%) наблюдалось прогрессирование РМЖ после радикального лечения, проведенного ранее. Данные иммуногистохимического исследования опухолевой ткани показали, что индекс пролиферативной активности Ki-67 более 30% был у 11 больных (40,7%), менее 30% – у 16 больных (59,3%). Высокий уровень экспрессии РП $>20\%$ наблюдался у 15 пациентов (55,6%), низкий $<20\%$ – у 12 пациентов (44,4%). Пациенты также были охарактеризованы в зависимости от полученного ранее лечения: наличия цитостатической или эндокринной терапии, количества предшествующих линий. Условные критерии ранних и поздних линий терапии были предложены авторами для оптимизации интерпретации данных (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

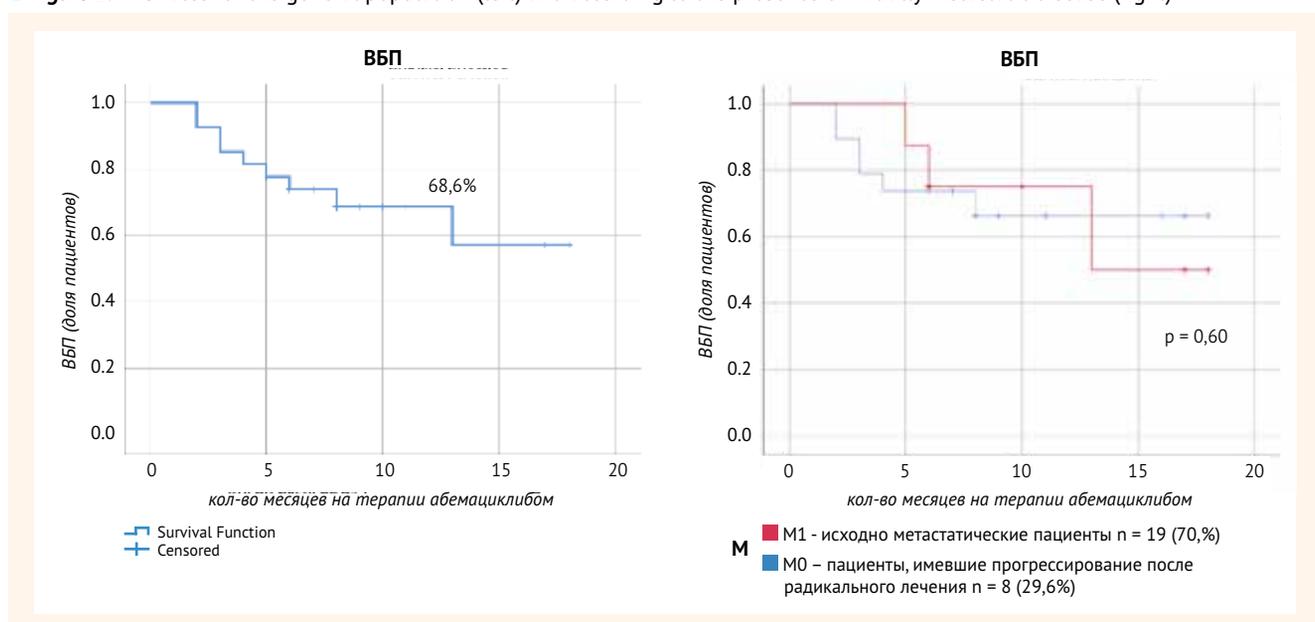
Анализ данных в общей популяции из 27 пациентов, период наблюдения которых составил 8 мес., показал, что медиана ВБП не была достигнута. Однолетний показатель ВБП составил 68,8%. Результаты терапии не зависели от назначения абемациклиба для лечения исходно метастатической болезни или прогрессирования РМЖ, развившегося после радикального лечения, проведенного ранее ($p = 0,60$) (рис. 2). Величина ВБП также не зависела от экспрессии РП в опухолевой ткани ($p = 0,326$) и индекса пролиферативной активности Ki-67 ($p = 0,618$) (рис. 3).

Результаты проведенного анализа реальной клинической практики не противоречат данным приведенных ранее регистрационных исследований, несмотря на небольшое количество наблюдений, отсутствие конкретной статистической гипотезы, рандомизации, ослепления и четких критериев включения. В действительности пациенты с разными стадиями заболевания, а также с отличающимися характеристиками опухоли получают пользу от терапии абемациклибом. Однако если вернуться к дизайну регистрационных исследований MONARCH2 и MONARCH3,

- **Рисунок 1.** Распределение пациентов по количеству линий терапии до назначения абемациклиба
- **Figure 1.** Distribution of patients according to number of prior lines of therapy and types of therapy prior to abemaciclib



- **Рисунок 2.** Показатели ВБП в общей популяции (слева) и в зависимости от наличия исходно метастатической болезни (справа)
- **Figure 2.** PFS rates for the general population (left) and according to the presence of initially metastatic disease (right)



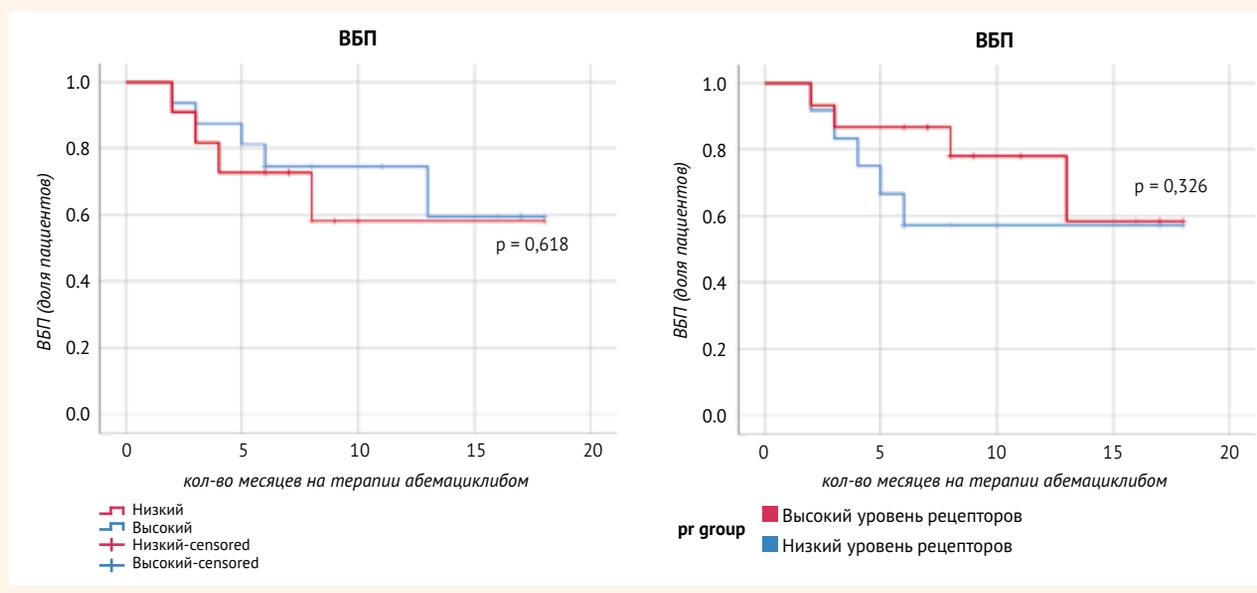
можно отметить, что все включенные пациенты получали КГТ на начальных линиях лечения. Данные исследований зачастую непросто реализовать в рутинной практике онколога, к сожалению, не все пациенты могут получать терапию ингибиторами CDK4/6 в начальных линиях по разным причинам. Так, в нашем исследовании пациенты проходили терапию абемациклибом в различных линиях лечения, как уже было описано ранее (рис. 1). Наибольший выигрыш от терапии абемациклибом имели больные, получившие не более 2 линий предшествующей лекарственной терапии по поводу метастатического рака молочной железы в анамнезе ($p = 0,001$) (рис. 4).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НАЗНАЧЕНИЯ CDK4/6 В АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ГР+ РМЖ

Отношение к назначению адьювантной терапии ингибиторами CDK4/6 у ученых и клиницистов всего мира неоднозначно. Однако в клинической практике встречаются пациенты, которые уже на стадии выявления заболевания находятся «на пороге» метастатической болезни. В представленном клиническом примере продемонстрирован именно такой случай.

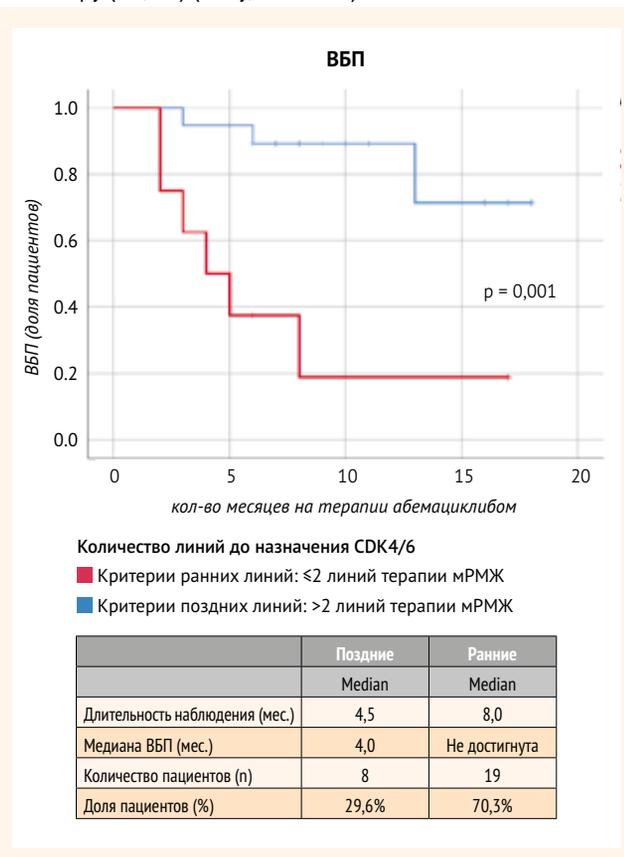
Больная, 43 года, обратилась в клинику с жалобами на быстрое увеличение длительно существовавшего уплотнения в правой молочной железе. Этнические

- **Рисунок 3.** Показатели ВБП в зависимости от уровня Ki-67 (слева) и экспрессии РП (справа)
- **Figure 3.** PFS rates according to Ki-67 levels (left) and progesterone receptor (PR) expression levels (right)



корни больной смешанные: славянские, коми. Наследственный анамнез отягощен: родная тетьа по материнской линии страдала раком слизистой полости рта, родная сестра бабушки по материнской линии –

- **Рисунок 4.** ВБП в зависимости от количества ранее полученных линий терапии (ГТ/ХТ) (ранние/поздние линии)
- **Figure 4.** PFS rates according to number of prior lines of therapy (HT/CT) (early/late lines)



раком легкого. На момент выявления заболевания у больной менструальная функция была сохранена, в анамнезе 2 беременности, 2 родов. Вредных привычек отмечено не было.

Выполненная биопсия образования правой молочной железы подтвердила наличие злокачественной опухоли. Данные гистологического и иммуногистохимического исследования: инфильтрирующая дольковая карцинома Grade 2, ER – 100%, PR – 100%, HER2 neu – отрицательный, Ki-67 – 10%. Установлен следующий диагноз: рак правой молочной железы T1N1M0. Пациентка обратилась в стороннюю клинику, где была выполнена подкожная мастэктомия справа с одномоментной пластикой большой грудной мышцей в комбинации с эндопротезом. Послеоперационный диагноз: рак правой молочной железы T1cN3M0, гистологически выявлено поражение 13 аксиллярных лимфатических узлов метастазами дольковой карциномы. Иммуногистохимические характеристики послеоперационного материала не отличались от характеристик предоперационного биоптата. В качестве адъювантной терапии проведено 4 курса в режиме AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) с последующими 12 еженедельными введениями паклитаксела 175 мг/м² и карбоплатина AUC2. Послеоперационная дистанционная лучевая терапия проведена в объеме 40Гр.

Пациентка повторно обратилась в онкологический диспансер Краснодара, где было инициировано молекулярно-генетическое исследование, также была назначена терапия тамоксифеном в дозе 20 мг/сут ежедневно и гозерелином в дозе 3,6 мг п/к 1 раз в 28 дней в связи с сохраненным регулярным менструальным циклом, несмотря на проведенную ХТ. В результате молекулярно-генетического исследования герминальных мутаций генов семейства BRCA1/2 методами ПЦР и NGS не было выявлено, однако в опухолевой ткани была выявлена мутация гена

PIK3CA. Учитывая совокупность перечисленных факторов, риск прогрессирования был расценен как крайне высокий. Через 6 нед. от начала ГТ было принято решение о переводе больной на терапию анастрозолом в дозе 1 мг/сут в сочетании с абемациклибом в дозе 150 мг дважды в сутки в непрерывном режиме на фоне продолжения оварийной медикаментозной супрессии. В настоящее время лечение продолжается. За период наблюдения 7 мес. сигналов о нежелательных явлениях получено не было, признаков прогрессирования опухоли также не было зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время наблюдение за пациентами продолжается. Хотелось бы напомнить, что в анализ была включена достаточно сложная и тяжелая группа больных ГР+ HER2-негативным метастатическим РМЖ (96,3% пациентов с висцеральными метастазами). Несмотря на это, ингибитор CDK4/6 абемациклиб продемонстрировал свою эффективность вне зависимости от уровня экспрессии РП, индекса пролиферативной активности Ki-67, а также исходной стадии заболевания. Была получена статистически значимая взаимосвязь сроков назначения абемациклиба с ВБП, из чего следует вывод о целесообразности применения данного препарата в более ранних линиях терапии в связи с тем, что его использование в поздних линиях характеризуется

более низкой эффективностью. Что касается добавления абемациклиба к адьювантной терапии, данная опция должна быть хорошо осмыслена клиницистами с целью тщательной селекции больных, которые получат максимальную пользу от добавления этого ингибитора. Варианты адьювантного назначения стоит рассматривать с учетом абсолютно всех факторов, включая молекулярно-генетические.

Ингибиторы CDK4/6 в настоящее время занимают прочные позиции в лечении метастатического ГР+ HER2-негативного РМЖ, значительно улучшая результаты терапии и качество жизни больных, обладая меньшей по сравнению с ХТ токсичностью и большей по сравнению с моно-ГТ эффективностью. Абемациклиб эволюционно шагнул дальше других представителей этого класса препаратов, продемонстрировав возможности применения как у глубоко предлеченных больных, так и в адьювантной терапии. Безусловно, имплементация данных клинических исследований в рутинную практику представляет много трудностей, однако в данной статье мы постарались максимально приблизиться к их результатам. Ограниченная доступность CDK4/6 должна уравниваться четким выделением групп больных, которым эта опция принесет наибольшую пользу с наименьшим риском.

Поступила / Received 18.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 06.04.2022
Принята в печать / Accepted 11.04.2022



Список литературы / References

- Dunnwald L.K., Rossing M.A., Li C.I. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R6. <https://doi.org/10.1186/bcr1639>.
- Burstein H.J., Prestrud A.A., Seidenfeld J., Anderson H., Buchholz T.A., Davidson N.E. et al. American Society of Clinical Oncology American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3784–3796. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3756>.
- Spring L.M., Gupta A., Reynolds K.L., Gadd M.A., Ellisen L.W., Isakoff S.J. et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1477–1486. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1897>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Roskoski R.Jr. Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. *Pharmacol Res.* 2016;107:249–275. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.012>.
- Torres-Guzmán R., Calsina B., Hermoso A., Baquero C., Alvarez B., Amat J. et al. Preclinical Characterization of Abemaciclib in Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Oncotarget.* 2017;8(41):69493–69507. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17778>.
- Dickler M.N., Tolane S.M., Rugo H.S., Cortes J., Dieras V., Patt D. et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, As a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5218–5224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0754>.
- Patnaik A., Rosen L.S., Tolane S.M., Tolcher A.W., Goldman J.W., Gandhi L. et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, An Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2016;6(7):740–753. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0095>.
- 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>.
- 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.* 2018;2:1–12. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>.
- Neven P., Rugo H.S., Tolane S.M., Iwata H., Toi M., Goetz M.P. et al. Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01463-2>.
- Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J. et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
- Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.-A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 Final PFS: A Randomized Study of Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *NPI Breast Cancer.* 2019;5:5. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>.
- 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 HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl_5):v851–v934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.014>.
- Zhang Q.Y., Sun T., Yin Y.M., Li H.P., Yan M., Tong Z.S. et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920963925. <https://doi.org/10.1177/1758835920963925>.
- Toi M., Inoue K., Masuda N., Iwata H., Sohn J., Hae Park I. et al. Abemaciclib in combination with endocrine therapy for East Asian patients with HR+, HER2- advanced breast cancer: MONARCH 2 & 3 trials. *Cancer Sci.* 2021;112(6):2381–2392. <https://doi.org/10.1111/cas.14877>.

20. 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. *NPI Breast Cancer*. 2018;4:41. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0094-2>.
21. Johnston S., O'Shaughnessy J., Martin M., Huober J., Toi M., Sohn J. et al. Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer: MONARCH 3 updated results in prognostic subgroups. *NPI Breast Cancer*. 2021;7(1):80. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00289-7>.
22. Rugo H.S., Huober J., Garcia-Saenz J.A., Masuda N., Sohn J.H., Andre V.A.M. et al. Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist*. 2021;26(1):e53–e65. <https://doi.org/10.1002/onco.13691>.
23. Goetz M.P., Okeru M., Wildiers H., Campone M., Grischke E.M., Manso L. et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):417–428. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06029-y>.
24. Pondé N.F., Zardavas D., Piccart M. Progress in Adjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):27–44. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0089-9>.
25. Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B., Weber W.P., Poortmans P., Reganet M.M. et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1216–1235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>.
26. Leone J.P., Cole B.F., Regan M.M., Thürlimann B., Coates A.S., Rabaglio M. et al. Clinical behavior of recurrent hormone receptor-positive breast cancer by adjuvant endocrine therapy within the Breast International Group 1–98 clinical trial. *Cancer*. 2021;127(5):700–708. <https://doi.org/10.1002/cncr.33318>.
27. Thomssen C., Balic M., Harbeck N., Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(2):135–143. <https://doi.org/10.1159/000516114>.
28. 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>.
29. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., Hayes M.M., Gelmon K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):174–183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70262-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70262-1).
30. Harbeck N., Rastogi P., Martin M., Tolanev S.M., Shao Z.M., Fasching P.A. et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1571–1581. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.003>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.**

Написание текста – **Горяинова А.Ю.**

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

Анализ материала – **Горяинова А.Ю., Стукань А.И.**

Утверждение текста статьи – **Мурашко Р.А.**

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

Contribution of the authors:

Concept of the article – **Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lyamar**

Text development – **Alla Yu. Goryainova**

Translation into English – **Anastasia I. Stukan**

Material analysis – **Alla Yu. Goryainova, Anastasia I. Stukan**

The article text has been approved – **Roman A. Murashko**

Revision of critically important intellectual content – **Sergey V. Sharov**

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; 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; 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; 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; dr_sch@mail.ru

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

Information about the authors:

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; 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; 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; 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; Assistant of the Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; dr_sch@mail.ru

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

Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «В поиске эффективных методов диагностики и лечения пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*»

Е.В. Артамонова¹, В.В. Бредер¹, Л.Ю. Владимирова², И.А. Демидова³, Е.Н. Имянитов⁴, К.К. Лактионов^{1✉}, lkoskos@mail.ru, М.П. Матросова⁵, С.В. Орлов⁶, Е.О. Родионов^{7,8}, Д.Д. Сакаева⁹, М.И. Секачёва¹⁰, А.В. Смолин¹¹, Н.В. Фадеева¹², М.Л. Филипенко¹³

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

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

³ Московская городская онкологическая больница №62; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 6

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

⁵ Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁷ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5

⁸ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

⁹ Клинический госпиталь «Мать и дитя»; 350075, Россия, Краснодар, Старокубанская ул., д. 137, стр. 2

¹⁰ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

¹¹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 3

¹² Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

¹³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 8

Резюме

24 декабря 2021 г. состоялся Совет экспертов, на котором ведущими специалистами по молекулярно-генетическим исследованиям и ведущими онкологами страны обсуждались вопросы диагностики транслокаций генов *NTRK* у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), а также современные возможности терапии пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*. Эксперты подтвердили необходимость своевременного выявления пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*, правильная диагностика которого, в т. ч. с использованием современных методов диагностики слияния генов *NTRK* (NGS – самый чувствительный и специфичный метод), определяет успешность лечения пациентов. В связи с этим врачам крайне важно знать преимущества и недостатки каждого применяемого молекулярно-диагностического метода для возможности подбора оптимальной тактики при каждом клиническом случае. Для четкой, отлаженной стратегии ведения пациентов с подозрением на НМРЛ, обусловленный слиянием генов *NTRK*, необходимо включить молекулярно-генетические методы тестирования, а также включить TRK-ингибиторы (в частности, препарат ларотректиниб; на момент опубликования Резолюции препарат ларотректиниб не зарегистрирован на территории РФ) в клинические рекомендации по лечению раку легкого. Препарат ларотректиниб является высокоселективным ингибитором рецептора тропомозин-рецепторной киназы (TRK). В клинических исследованиях ларотректиниб показал высокую частоту и длительность ответов у взрослых и детей с опухолями, ассоциированными со слияниями генов *NTRK*, включая первичные опухоли ЦНС и метастатические поражения головного мозга. Частота объективного ответа на ларотректиниб составила 79%, включая 16% полных ответов и 64% частичных ответов. При этом медиана выживаемости без прогрессирования на ларотректиниб составила 28,3 мес., а медиана общей выживаемости – 44,4 мес.

Ключевые слова: слияния генов *NTRK*, ларотректиниб, NGS (секвенирование нового поколения), TRK-ингибиторы, немелкоклеточный рак легкого

Для цитирования: Артамонова Е.В., Бредер В.В., Владимирова Л.Ю., Демидова И.А., Имянитов Е.Н., Лактионов К.К., Матросова М.П., Орлов С.В., Родионов Е.О., Сакаева Д.Д., Секачёва М.И., Смолин А.В., Фадеева Н.В., Филипенко М.Л. Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «В поиске эффективных методов диагностики и лечения пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*». *Медицинский совет*. 2022;16(9):50–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-50-56>.

Конфликт интересов: статья опубликована при научно-медицинской поддержке АО «Байер». Это никак не повлияло на мнение авторов.

Resolution on the results of Advisory Board “Searching the effective methods of testing and treating patients with NSCLC caused by *NTRK* gene fusions”

Elena V. Artamonova¹, Valeriy V. Breder¹, Lubov Yu. Vladimirova², Irina A. Demidova³, Evgeny N. Imyanitov⁴, Konstantin K. Laktionov^{1✉}, lkoskos@mail.ru, Marina P. Matrosova⁵, Sergey V. Orlov⁶, Evgeny O. Rodionov^{7,8}, Dina D. Sakaeva⁹, Marina I. Sekacheva¹⁰, Alexey V. Smolin¹¹, Natalya V. Fadeeva¹², Maxim L. Filipenko¹³

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

² National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

³ Moscow City Oncology Hospital No. 62; 6, Staropetrovskiy Proezd, Moscow, 125130, Russia

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

⁵ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁷ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativnyy Lane, Tomsk, 634009, Russia

⁸ Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russia

⁹ Clinical Hospital “Mother and Child”; 137, Bldg. 2, Starokubanskaya St., Krasnodar, 350075, Russia

¹⁰ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

¹¹ Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Gospital'naya Square, Moscow, 105094, Russia

¹² Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blyukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia

¹³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Akademik Lavrent'ev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

The Advisory Board was held on December 24, 2021. The molecular genetic research lead specialists and national lead oncologists discussed issues of diagnosis of *NTRK* gene translocations in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), as well as current opportunities for the treatment of patients with NSCLC caused by *NTRK* gene fusions. The experts reaffirmed the necessity to identify timely patients with NSCLC caused by *NTRK* gene fusions, as the correct diagnosis of the disease, including the use of modern diagnostic methods of *NTRK* gene fusion (NGS is the most sensitive and specific method) determines the success of patient treatment. In this regard, it is critical that physicians know the advantages and disadvantages of each molecular diagnostic method used to have the opportunity to choose the best approach in each clinical case. In order to have a clear, well-functioning strategy for managing patients with suspected NSCLC caused by *NTRK* gene fusion, it is necessary to use molecular genetic tests, as well as include TRK inhibitors (in particular, the drug larotrectinib; at the time publication of the Resolution, the drug larotrectinib is not registered in the territory of the Russian Federation) in the clinical guidelines for the treatment of lung cancer. Larotrectinib is a highly selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor. The clinical studies on larotrectinib have demonstrated high response rates and durable responses in adults and children with tumours associated with *NTRK* gene fusions, including primary CNS tumours and brain metastases. The objective response rate observed with larotrectinib was 79%, with 16% achieving a complete response and 64% achieving a partial response. At the same time, the median progression-free survival on larotrectinib was 28.3 months, and the median overall survival was 44.4 months.

Keywords: *NTRK* gene fusions, larotrectinib, NGS (next generation sequencing), TRK inhibitors, non-small cell lung cancer

For citation: Artamonova E.V., Breder V.V., Vladimirova L.Yu., Demidova I.A., Imyanitov E.N., Laktionov K.K., Matrosova M.P., Orlov S.V., Rodionov E.O., Sakaeva D.D., Sekacheva M.I., Smolin A.V., Fadeeva N.V., Filipenko M.L. Resolution on the results of Advisory Board “Searching the effective methods of testing and treating patients with NSCLC caused by *NTRK* gene fusions”. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-50-56>.

Conflict of interest: the article is published with research and medical support from Bayer JSC. That didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Главная задача Совета экспертов состояла в том, чтобы повысить доступность пациентов к инновационным методам диагностики и лечения НМРЛ.

Цели Совета экспертов были следующими:

1. Разработать оптимальную схему диагностики слияний генов *NTRK*.
2. Определить оптимальный момент проведения молекулярно-генетических исследований (при постановке диагноза, после прогрессии на первой линии и т. п.).

3. Обсудить перспективы включения TRK-ингибиторов, а также молекулярно-генетические методы тестирования в клинические рекомендации по раку легкого.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание «опухоль со слиянием генов *NTRK*» относится к злокачественным новообразованиям, при этом локализация заболевания и возраст его начала могут быть любыми, в т. ч. <1 года [1]. Данный вид рака ассоциирован с редкими генетическими изменениями, называемыми слияниями

генов нейротрофической рецепторной тирозинкиназы (*NTRK*), которые встречаются как у взрослых, так и у детей. Слияние гена *NTRK* вызывает гиперэкспрессию и конститутивную активацию тропомиозин-рецепторных киназ TRKA, TRKB и TRKC, что приводит к развитию опухоли.

Опухоли со слияниями генов *NTRK* – редкие (орфанные) заболевания. Распространенность солидных опухолей со слияниями генов *NTRK* составляет менее чем 10 случаев на 100 000 населения (в пересчете на российскую популяцию, принимая во внимание, что частота встречаемости *NTRK*-слияний в солидных опухолях составляет менее 0,3%). При немелкоклеточном раке легкого (аденокарциноме) частота встречаемости перестроек *NTRK* может достигать 3% [2, 3]. Слияния генов *NTRK* обычно являются взаимоисключающими с другими драйверными мутациями при НМРЛ.

СЛИЯНИЯ ГЕНОВ *NTRK*

Тропомиозин-рецепторные киназы (TRK) – это семейство тирозинкиназ, которые связываются с нейротрофинами (представители семейства белков-факторов роста), которые играют важную роль в развитии и функционировании нервной системы. Рецепторы TRKA, TRKB и TRKC кодируются генами нейротрофической рецепторной тирозинкиназы *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*, которые расположены на хромосомах человека 1q23.1, 9q21.33 и 15q25.3 соответственно. Общая структура белков TRK является консервативной,

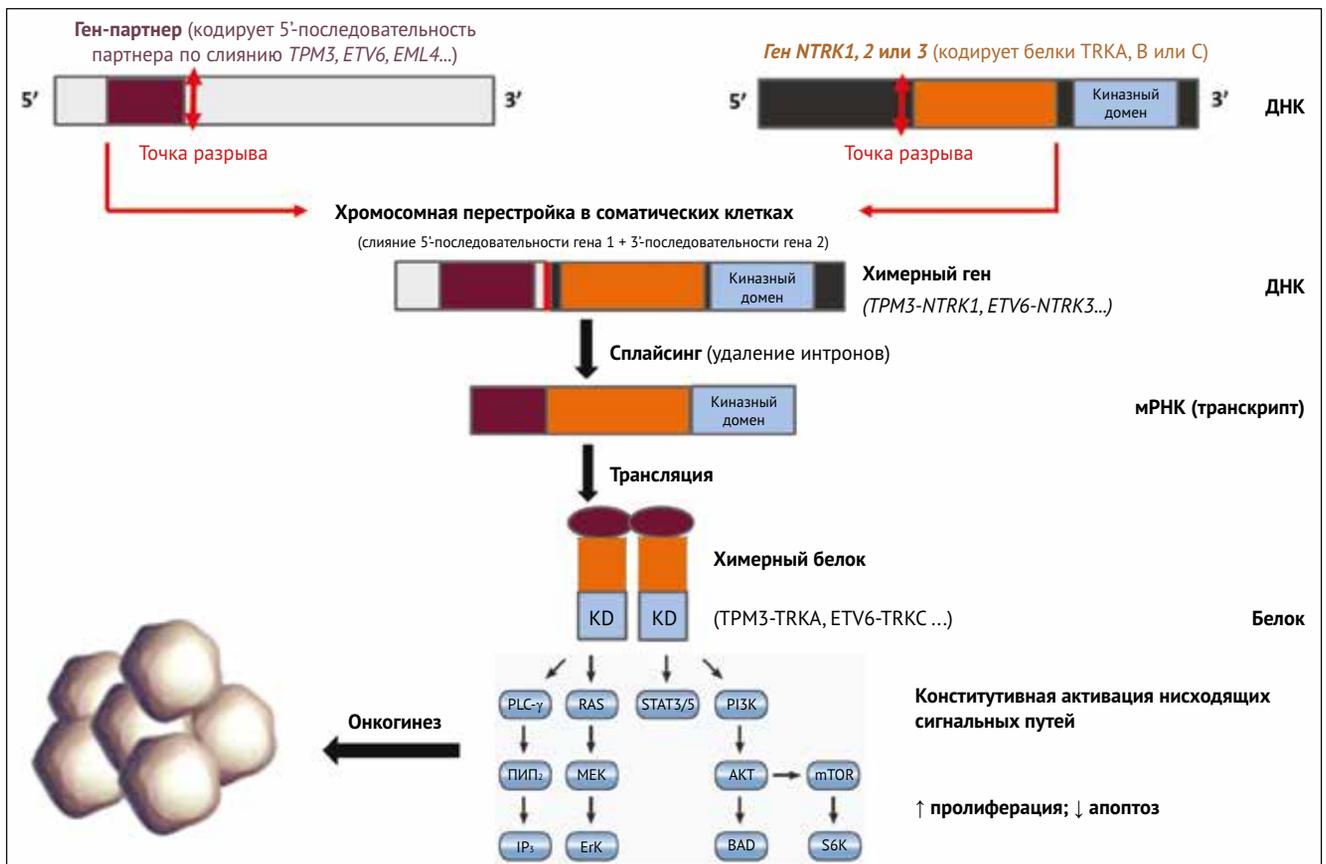
и для трех белков TRK в целом характерна идентичность 40% аминокислот. При нормальной передаче сигналов связывание нейротрофинов с рецепторами TRK приводит к активации различных нисходящих сигнальных путей, таких как пути с участием RAS, PI3K и PLC 1–4. При опухолевом росте гены *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* подвергаются перестройкам, которые приводят к экспрессии лиганд-независимого и конститутивно активного химерного белка, а также к активации нисходящих сигнальных путей. При этих соматических перестройках 5'-последовательность гена, который экспрессируется предшественником опухолевой клетки, сливается с 3'-последовательностью одного из трех генов *NTRK*. Затем из этого гибридного гена синтезируется химерная мРНК, которая кодирует химерный белок, содержащий N-конец гена-партнера (обычно содержащий домен димеризации) и C-конец одного из белков TRK, включая киназный домен (*pus.*) [4–7].

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ СО СЛИЯНИЕМ ГЕНОВ *NTRK*

Методы диагностики слияний генов *NTRK* на сегодняшний день включают иммуногистохимический метод (ИГХ), флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (RT-PCR), секвенирование нового поколения (NGS) ДНК и/или РНК.

ИГХ позволяет диагностировать избыточную экспрессию белка TRK, обеспечивая доступную и быструю диагностику, которую можно использовать в качестве скри-

- **Рисунок.** Схематическое изображение слияния гена *NTRK*
- **Figure.** Schematic view of *NTRK* gene fusions



нинга. Несколько исследований продемонстрировали успешное обнаружение положительной экспрессии TRK с помощью пан-ТРК моноклональных антител, однако положительные результаты ИГХ в ряде случаев следует подтверждать молекулярно-генетической диагностикой, т. к. гиперэкспрессия белков TRK дикого типа может быть ошибочно расценена как положительный результат.

Использование FISH-зондов для определения слияний генов *NTRK* также является хорошо известным методом для выявления клинически значимых слитых генов. Простота и точность диагностики достигается использованием трех специфичных зондов, направленных на диагностику разрыва генов *NTRK1/2/3*, при этом нет необходимости точно знать партнерский ген, участвующий в образовании химерного гена. Тем не менее в ряде исследований сообщалось о ложных результатах при использовании данного метода у небольшого процента пациентов, что может быть связано со сложными хромосомными перестройками в опухоли.

RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction – англ., полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой) обеспечивает альтернативный подход обнаружения слитых с *NTRK* генов с использованием праймеров к кодирующей последовательности 5'-конца партнерского гена и к последовательности киназного домена *NTRK*. Недостатком RT-PCR является большое количество партнерских генов, усложняющих комплексный мультиплексный анализ. Для создания тест-системы необходима точная информация обо всех партнерских генах, которых насчитывается несколько десятков.

Секвенирование нового поколения (NGS) представляет собой точный метод для обнаружения слитых с *NTRK* генов с высокой чувствительностью и специфичностью. Технология основана на секвенировании ДНК и/или РНК. И хотя NGS-панели генов на основе ДНК могут обнаруживать множественные онкогенные события, не все платформы достоверно идентифицируют все варианты слияний с генами *NTRK*, особенно с генами *NTRK2* и *NTRK3*, при которых диагностика осложняется наличием протяженных интронов. Преимущество РНК-NGS заключается в том, что секвенируются мРНК, прошедшие сплайсинг, т. е. РНК без интронов. Недостатком метода является высокая зависимость от качества РНК, которое часто бывает неудовлетворительным при работе с фиксированным опухолевым материалом в парафиновых блоках.

В опухолях с высокой частотой встречаемости (MASC, инфантильная фибросаркома, секреторный рак молочной железы, врожденная мезобластная нефрома, рак щитовидной железы) транслокаций с участием генов *NTRK* рекомендуется FISH-диагностика в качестве первой линии диагностики и ИГХ-метод (при недоступности FISH-теста). Положительный результат ИГХ-теста может быть подтвержден NGS-тестом.

В солидных опухолях, где частота встречаемости слияний *NTRK* меньше 25%, предпочтительнее использовать NGS-панель, которая включает химерные гены *NTRK*. В случае недоступности NGS-тестирования рекомендовано проведение ИГХ-исследования с пан-ТРК-антителом и последующим подтверждением NGS.

ОСОБЕННОСТИ ПОДГОТОВКИ МАТЕРИАЛА К ТЕСТИРОВАНИЮ

Диагностика слияния генов *NTRK* – достаточно сложная задача, при ее выполнении могут быть допущены некоторые ошибки, влияющие на правильность выполненного анализа. Их можно разделить на преаналитические, аналитические и постаналитические.

Преаналитический этап. Большая часть проблем, которые на него приходятся, связаны с подготовкой материала к анализу: правильный выбор образца, правильная его обработка, разумный расход, грамотность создания направления лечащим врачом, проблемы транспортировки. Перед отправкой образца в генетическую лабораторию рекомендована оценка его патологом для подтверждения того, что в материале содержится достаточное количество опухолевых клеток, ведь это прямо повлияет на результат исследования. В материале должно содержаться не менее 50% опухолевых клеток, если их недостаточно, то следует оценить возможность макро- или микродиссекции (в том случае, если количество опухолевых клеток минимально или ниже 20%) [8].

Следует соблюдать соответствующую технику выдержки в формалине или иных средах для профилактики неверных результатов. Время забора образца для формалина – 30–60 мин. Сам образец в формалине может существовать до 72 ч. При отложенной фиксации развивается аутолиз клеток, что приводит к ложно-негативным результатам окрашивания и ложно-негативной FISH-реакции. Длительная фиксация (72 ч и более) приводит к повреждению ДНК, разделению ее на фрагменты нуклеиновых кислот из-за метиленовых мостиков, как следствие, образуются слишком малые участки для проведения анализов. Также при фиксации формалином возможно образование искусственных мутаций, т. к. происходит дезаминирование нуклеотидов и смена С на G и Т на А, частота замен зависит от времени пребывания образца в формалине [9]. Однако только формалин блокирует РНКазы, что способствует сохранению РНК в таких образцах.

Ошибки **аналитического этапа** не всегда заключаются в человеческом факторе. Иногда на результаты анализа влияют биологические факторы, например, гетерогенность образца, инфильтрация его лимфоцитами, в таких случаях резецировать «чистые» участки достаточно сложно. Опухолевые эмболы, как при раке легкого, достаточно сложно иссечь для получения допустимого объема клеток. Генетическая эволюционная гетерогенность опухоли также может быть препятствием для качественного выполнения анализов. Еще один фактор – аллельный дисбаланс, из-за которого можно совсем не увидеть мутантный аллель либо воспринять его как нормальное распределение.

Постаналитические проблемы представляют собой сложности в интерпретации результатов. При современных методах диагностики все равно возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты, врач-клиницист обязан сопоставлять результаты исследований с клинической картиной каждого конкретного пациента, что требует глубоких знаний не только в онкологии, но и в генетике.

Таким образом, важнейшие условия успешного тестирования – это тесное взаимодействие между клиницистом, патоморфологом, молекулярным генетиком и другими участниками процесса лечения и диагностики пациента. Важнейшая часть исследования, в свою очередь, заключается в получении адекватного количества и качества опухолевого материала. Также необходимо внедрить контроль качества исследований.

НМРЛ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ СЛИЯНИЯМИ ГЕНОВ *NTRK*

Наибольшая доля новых случаев рака (11,6%) и наибольшее число смертей, связанных с раком (18,4%), приходится именно на рак легкого¹. В 2019 г. в РФ выявлено 60 113 новых случаев заболевания раком легкого и 50 046 смертельных исходов, связанных с данным заболеванием. НМРЛ составляет 80–85% всех случаев рака легкого, 40% из них – аденокарцинома, 10–15% – крупноклеточная (недифференцированная) карцинома, 25–30% – плоскоклеточная карцинома. Большинство пациентов впервые попадает к врачу, уже имея местнораспространенную или метастатическую стадию заболевания, а медиана ОВ составляет 8–13 мес. Комбинированное лечение на сегодняшний день считается золотым стандартом. Химиотерапия, особенно в более поздних линиях терапии, связана с низкой частотой ответа, короткой продолжительностью ответа и выраженной токсичностью. Появление молекулярно-направленных препаратов (ALK, EGFR, ROS1, BRAF и RET) и иммуноонкологических агентов (ИО) принципиально изменило подходы к лечению НМРЛ, значимо улучшило непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с опухолями, несущими таргетируемые активирующие мутации [10, 11]. В современных зарубежных клинических рекомендациях (NCCN) ларотректиниб² выделяется в группе таргетной терапии для лечения НМРЛ, обусловленного слиянием генов *NTRK*. Согласно рекомендациям определять мутацию необходимо у первичных пациентов с метастатической стадией процесса, особенно молодого возраста (<50 лет), не имеющих фактора курения в анамнезе. У пациентов с системной прогрессией заболевания рекомендуется проведение робиопсии с повторным определением генетического портрета опухоли. Отдельно стоит отметить, что частота ответов на современную терапию остается достаточно низкой и не превышает 50% даже в схемах с использованием современных ИО препаратов.

Слияния генов *NTRK1* были обнаружены примерно в 0,1–3,3% случаев НМРЛ различной гистологии, но преимущественно в аденокарциномах [2, 12, 13]. При наличии в опухоли слияния генов считаются основным онкогенным драйвером, а слияния генов *NTRK* обычно взаимноисключают другие молекулярные драйверы.

По результатам клинических исследований на конец 2021 г. частота полных ответов у пациентов, которые получали ларотректиниб в процессе лечения, составила 7%, а частота частичных ответов – 64%. При этом, учитывая трудности диагностики, оптимальное место (линия терапии) ларотректиниба в процессе лечения остается не до конца определенным. Определение оптимального подхода к лечению НМРЛ остается крайне актуальной проблемой, требующей консолидации медицинского сообщества, мультидисциплинарного подхода и изменения подхода к диагностике заболевания с учетом уже имеющихся современных и перспективных методов.

ПРЕПАРАТ ЛАРОТРЕКТИНИБ

Ларотректиниб (еще не зарегистрирован на территории РФ) представляет собой препарат для таргетной терапии, это высокоспецифичное лекарственное средство, направленное против опухолей, несущих гибридный ген *NTRK*. Ларотректиниб является аденозинтрифосфат-конкурентным и селективным ингибитором рецептора тропомиозин-рецепторной киназы (TRK). Специальная разработка препарата позволила избежать взаимодействия с нецелевыми киназами. Мишенью ларотректиниба является семейство белков TRK, включая TRKA, TRKB и TRKC, кодируемых генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* соответственно. В широкой панели анализов очищенных ферментов ларотректиниб ингибировал TRKA, TRKB и TRKC со значением IC50 в диапазоне от 5 до 11 нМ. Активность в отношении других киназ проявлялась только при более высоких концентрациях (в 100 раз). В моделях опухолей *in vitro* и *in vivo* ларотректиниб продемонстрировал противоопухолевую активность в клетках с конститутивной активацией белков TRK в результате слияния генов, делеции белкового регуляторного домена или в клетках с гиперэкспрессией белка TRK.

Ларотректиниб показал высокую частоту и длительность ответов у взрослых и детей с опухолями, ассоциированными со слияниями генов *NTRK*, включая первичные опухоли ЦНС и метастатические поражения головного мозга. В клинических исследованиях ларотректиниб показал частоту объективного ответа в 79%, включая 16% полных ответов и 64% частичных ответов. При этом по истечении года 75% пациентов продолжали получать лечение. Медиана выживаемости без прогрессирования на ларотректинибе составила 28,3 мес., медиана общей выживаемости – 44,4 мес. [14–21].

Ларотректиниб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности: большая часть нежелательных явлений (НЯ) имели I или II степень тяжести. При этом только 3% пациентов были вынуждены прекратить терапию ларотректинибом из-за НЯ, возникших во время лечения.

Следует отметить, что при сравнении с традиционной химиотерапией более высокая ЧОО, которую обычно наблюдают при применении таких таргетных препаратов, как ингибиторы ALK, EGFR и BRAF, для которых пациентов отбирают, исходя из наличия таргетных молекул в опухоли, не имеет отношения к сравнению с ларотректинибом, если только у пациентов не будут оба драйверных биомаркера,

¹ World Health Organization. GLOBOCAN 2018 Lung Cancer. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>; World Health Organization. GLOBOCAN 2018 World. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>; National Institutes of Health. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.

² На момент опубликования Резолюции препарат ларотректиниб не зарегистрирован на территории РФ.

что представляется маловероятным. Таким образом, сравнение следует проводить только с терапией, для которой не выполняются молекулярный отбор. При сравнении с такой терапией и с учетом того, что ларотректиниб применяют на более поздних линиях терапии, когда обычно ожидают более низкую эффективность, диапазон ЧОО и ВБР для ларотректиниба представляется в целом благоприятным или по меньшей мере сопоставимым, хотя имеющиеся данные далеко не исчерпывающие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с вышесказанным участники Совета экспертов пришли к следующему:

1. Необходимо своевременно выявлять пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*, для получения данными пациентами наиболее специализированного лечения из области прецизионной медицины. На сегодняшний день разработано несколько методов диагностики слияния генов *NTRK*, самым чувствительным и специфичным из которых является NGS.
2. Огромное значение имеет мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов с НМРЛ, обусловленным слияниями генов *NTRK*: необходимо привлечение патоморфологов, молекулярных генетиков, а также каждого участника сложного процесса диагностики данной мутации к обсуждению опти-

мальных подходов диагностики и лечения таких пациентов. Поскольку своевременная правильная диагностика слияния генов *NTRK* определяет успешность лечения пациентов, врачам необходимо знать преимущества и недостатки каждого применяемого молекулярно-диагностического метода для возможности подбора оптимальной тактики при каждом клиническом случае.

3. Для четкой отлаженной стратегии ведения пациентов с подозрением на НМРЛ, обусловленный слиянием генов *NTRK*, необходимо включить молекулярно-генетические методы тестирования в клинические рекомендации по лечению раку легкого. Согласно рекомендациям NCCN определять мутацию необходимо у первичных пациентов с метастатической стадией процесса, особенно молодого возраста (<50 лет), не имеющих фактора курения в анамнезе.
4. По результатам клинических исследований на конец 2021 г. частота полных ответов у пациентов с НМРЛ, которые получали ларотректиниб в процессе лечения, составила 7%, а частота частичных ответов – 64%. Необходимо включить TRK-ингибиторы (в частности, препарат ларотректиниб) в клинические рекомендации по лечению раку легкого.



Поступила / Received 04.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2022

Принята в печать / Accepted 22.04.2022

Список литературы / References

1. Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):731–747. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0113-0>.
2. Vaishnavi A., Le A.T., Doebele R.C. TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25–34. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0765>.
3. Amatu A., Sartore-Bianchi A., Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000023. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2015-000023>.
4. Khotskaya Y.B., Holla V.R., Farago A.F., Shaw K.R.M., Meric-Bernstam F., Hong D.S. Targeting TRK family proteins in cancer. *Pharmacol Ther.* 2017;173:58–66. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.006>.
5. Brodeur G.M., Minturn J.E., Ho R., Simpson A.M., Iyer R., Varela C.R. et al. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res.* 2009;15(10):3244–3250. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1815>.
6. Reichardt L.F. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545–1564. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1894>.
7. Valent A., Danglot G., Bernheim A. Mapping of the tyrosine kinase receptors trkA (NTRK1), trkB (NTRK2) and trkC (NTRK3) to human chromosomes 1q22, 9q22 and 15q25 by fluorescence in situ hybridization. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(2):102–104. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9195161/>.
8. Pirker R., Herth F.J., Kerr K.M., Filipits M., Taron M., Gandara D. et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer: results from a European workshop. *J Thor Oncol.* 2010;5(10):1706–1713. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f1c8de>.
9. Kim S., Park C., Ji Y., Kim D.G., Bae H., van Vrancken M. et al. Deamination Effects in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue Samples in the Era of Precision Medicine. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):137–146. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.09.006>.
10. Dumenil C., Massiani M.-A., Dumoulin J., Giraud V., Labrune S., Chinet T., Leprieur E.G. Clinical factors associated with early progression and grade 3–4 toxicity in patients with advanced non-small-cell lung cancers treated with nivolumab. *PLoS ONE.* 2018;13(4):e0195945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195945>.
11. Costantini A., Corny J., Fallet V., Renet S., Friard S., Chouaid C. et al. Efficacy of next treatment received after nivolumab progression in patients with advanced non-small cell lung cancer. *ERJ Open Research.* 2018;4(2):00120–2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00120-2017>.
12. Gatalica Z., Xiu J., Swensen J., Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol.* 2019;32(1):147–153. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0118-3>.
13. Farago A.F., Taylor M.S., Doebele R.C., Zhu V.W., Kummar S., Spira A.I. et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:PO.18.00037. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00037>.
14. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D. et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731–739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
15. Hong D.S., Shen L., van Tilburg C.M., Tan D.S.-W., Kummar S., Lin J.J. et al. Long-term efficacy and safety of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):3108–3108. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3108.
16. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A., Albert C.M., Rohrberg K.S. et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2021;21(4):531–540. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
17. Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M. et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):705–714. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30119-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30119-0).
18. Hyman D.M., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Farago A.F., Pappo A.S. et al. The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers. *J Clin Oncol.* 2017;35(18_suppl). https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.18_suppl.lba2501.
19. Hyman D.M., van Tilburg C.M., Albert C.M., Tan D.S.W., Georger B., Farago A.F. et al. Durability of response with larotrectinib in adult and pediatric patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(5):v162–v163. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz244.007>.
20. McDermott R., van Tilburg C.M., Farago A.F., Kummar S., Tan D.S.W., Albert C.M. et al. Survival benefits of larotrectinib in an integrated dataset of patients with TRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(4 Suppl):S1101–S1102. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1347>.
21. Mascarenhas L., Albert C., Pappo A., Georger B., Doz F., Federman N. et al. Larotrectinib Demonstrates Durable Efficacy and Safety in an Expanded Dataset Of Pediatric Patients With TRK Fusion Cancer. *Ped Blood Canc.* 2020;67(S4). <https://doi.org/10.1002/pbc.28742>.

Информация об авторах:

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделением лекарственных методов лечения (химиотерапии) №1, 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

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (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>; vbredere@yandex.ru

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; lubovurievna@gmail.com

Демидова Ирина Анатольевна, к.б.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией, Московская городская онкологическая больница №62; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>; dema-80@yandex.ru

Имянитов Евгений Наумович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель референс-центра, руководитель отдела биологии опухолевого роста, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; evgeny@imyanitov.spb.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Матророва Марина Петровна, руководитель химиотерапевтической службы стационара 2, Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; marinamatrosova52@mail.ru

Орлов Сергей Владимирович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>; orloff-sv@mail.ru

Родионов Евгений Олегович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН; 634009, Россия, Томск, пер. Кооперативный, д. 5; ассистент кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>; rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Сакаева Дина Дамировна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Клинический госпиталь «Мать и дитя»; 350075, Россия, Краснодар, Старокубанская ул., д. 137, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>; d_sakaeva@mail.ru

Секачёва Марина Игоревна, д.м.н., профессор, директор Института персонализированной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>; sekach_rab@mail.ru

Смолин Алексей Владимирович, к.м.н., начальник центра радиологии, Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко; 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>; smolingvkg@gmail.com

Фадеева Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; <https://orcid.org/0000-0003-3923-929X>; 89048082445@mail.ru

Филипенко Максим Леонидович, к.б.н., заведующий лабораторией фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН; 630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8; <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>; mlfilipenko@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; artamonovae@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredere@yandex.ru

Lubov Yu. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Cancer Drug Therapy No. 1, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; lubovurievna@gmail.com

Irina A. Demidova, Cand. Sci. (Biol.), Head of Molecular Biological Laboratory, Moscow City Oncology Hospital No. 62; 6, Staropetrovskiy Proezd, Moscow, 125130, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4971-9852>; dema-80@yandex.ru

Evgeny N. Imyanitov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Reference Center, Head of Tumour Growth Biology Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>; evgeny@imyanitov.spb.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Marina P. Matrosova, Head of Hospital Chemotherapeutic Service 2, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; marinamatrosova52@mail.ru

Sergey V. Orlov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Associate, Department of Clinical Oncology, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>; orloff-sv@mail.ru

Evgeny O. Rodionov, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department of Thoracic Oncology, Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5, Kooperativny Lane, Tomsk, 634009, Russia; Teaching Assistant, Department of Oncology, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>; rodionov_eo@oncology.tomsk.ru

Dina D. Sakaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Clinical Hospital "Mother and Child"; 137, Bldg. 2, Starokubanskaya St., Krasnodar, 350075, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>; d_sakaeva@mail.ru

Marina I. Sekacheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Institute of Personalized Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>; sekach_rab@mail.ru

Alexey V. Smolin, Cand. Sci. (Med.), Head of Radiological Center, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko; 3, Hospital'naya Square, Moscow, 105094, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3023-0515>; smolingvkg@gmail.com

Natalya V. Fadeeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Oncological Department of Anti-tumour Drug Therapy (Chemotherapy), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blyukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3923-929X>; 89048082445@mail.ru

Maxim L. Filipenko, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Pharmacogenomics, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8, Akademik Lavrentev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>; mlfilipenko@gmail.com

Терапия алпелисибом: от теории к практике

Е.В. Лубенникова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Т.А. Титова, <https://orcid.org/0000-0002-5039-6360>, tatiana.titovadoc@gmail.com

И.П. Ганьшина, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

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

Резюме

До разработки и внедрения в широкую практику первого PI3K-ингибитора (алпелисиб) наличие мутации в гене *PIK3CA* имело лишь прогностическое значение: оно определяло неблагоприятное течение люминального HER2-негативного (HR+HER2-) метастатического рака молочной железы (мРМЖ) (тестирование на мутации не входило в рутинные методы обследования). Достижения в лечении HR+HER2- мРМЖ связаны, в первую очередь, с применением ингибиторов CDK4/6, позволивших не только значимо увеличить медиану времени без прогрессирования при сохранении высокого качества жизни, но и достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов с HR+HER2- мРМЖ. Однако подгрупповые анализы демонстрируют, что наличие мутации *PIK3CA* является независимым фактором снижения показателей времени без прогрессирования и общей выживаемости даже у больных, получавших ингибиторы CDK4/6. Мутации гена *PIK3CA* диагностируются у 30–40% больных люминальным мРМЖ, они сопряжены с повышенным риском рецидива и прогрессии болезни, ассоциируются со значимым снижением показателей выживаемости и эффективности лечения, определяют развитие первичной и вторичной резистентности к эндокринотерапии. Комбинированная с алпелисибом стандартная эндокринотерапия фулвестрантом позволила значимо улучшить результаты лечения пациентов с HR+HER2-мРМЖ с мутацией *PIK3CA*, ранее получавших лечение по поводу распространенной болезни или имевших прогрессирование во время адъювантной терапии. В настоящее время данная комбинация вошла во все основные международные рекомендации и является приоритетной опцией терапии. Тестирование на наличие мутаций *PIK3CA* – современный стандарт диагностики при люминальном HER2- мРМЖ. В обзоре представлены обновленные данные основных клинических исследований алпелисиба, результаты лечения из реальной клинической практики, рассмотрены аспекты применения препарата у пациентов с различным анамнезом. В статье обозначены основные рекомендации по профилактике и коррекции нежелательных явлений, представлен собственный опыт применения алпелисиба у больной с классическим течением мРМЖ с мутацией *PIK3CA*.

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

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Титова Т.А., Ганьшина И.П. Терапия алпелисибом: от теории к практике. *Медицинский совет.* 2022;16(9):57–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-57-64>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alpelisib therapy: from theory to practice

Elena V. Lubennikova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Tatyana A. Titova, <https://orcid.org/0000-0002-5039-6360>, tatiana.titovadoc@gmail.com

Inna P. Ganshina, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

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

Abstract

Before the development and implementation of the first PI3K inhibitor (alpelisib), the presence of a mutation in the *PIK3CA* gene had only prognostic value: it determined the unfavorable course of luminal HER2-negative metastatic breast cancer (testing for mutations was not part of routine screening methods). Achievements in the treatment of HR+HER2- mBC are primarily associated with the use of CDK4/6 inhibitors, which allowed not only a significant increase in the median progression-free survival while maintaining high quality of life, but also significantly increased overall survival of patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer. However, subgroup analyses demonstrate that the presence of the *PIK3CA* mutation is an independent factor in decreasing progression-free time and overall survival, even in patients treated with CDK4/6 inhibitors. Mutations of the *PIK3CA* gene are diagnosed in 30–40% of luminal metastatic breast cancer patients, they are associated with an increased risk of relapse and disease progression, are associated with a significant reduction in survival rates and treatment effectiveness, and determine the development of primary and secondary resistance to endocrine therapy. Standard endocrine therapy with fulvestrant combined with alpelisib has significantly improved treatment outcomes in patients with HR+HER2-metastatic breast cancer with the *PIK3CA* mutation who previously received treatment for advanced disease or had progression during adjuvant therapy. This combination is now included in all major international guidelines and is a priority therapy option. Testing for *PIK3CA* mutations is the current diagnostic standard in luminal HER2-negative mBC. The review presents an update of the main clinical trials with alpelisib, treatment results from real clinical practice, and also

considers aspects of use in pretreated patients with different medical history. The article outlines the main recommendations for the prevention and correction of adverse events, and presents our own experience of using alpelisib in a patient with a classic course of breast cancer with a *PIK3CA* mutation.

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

For citation: Lubennikova E.V., Titova T.A., Ganshina I.P. Alpelisib therapy: from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):57–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-57-64>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринотерапия – основа лечения метастатического люминального HER2-негативного рака молочной железы (HR+HER2– мPMЖ) [1]. Однако эффективность и продолжительность такой терапии лимитируется резистентностью, первичной или приобретенной. Множество исследований направлено на изучение механизмов ее развития и путей их преодоления. Так, мутации гена *PIK3CA*, встречающиеся в 30–40% случаев гормон-рецептор-положительного (HR+) HER2– мPMЖ, являются фактором неблагоприятного прогноза, они сопряжены с повышенным риском рецидива и прогрессии болезни и ассоциируются со значимым снижением показателей выживаемости и эффективности лечения [2–4]. Мутация приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), запускающей каскад PI3K/Akt/mTOR, обеспечивающий основные функции опухолевой клетки, такие как рост, пролиферация, дифференцировка и поддержание жизнеспособности [5, 6].

Достижения в лечении HR+HER2– мPMЖ последних лет связаны с внедрением в практику ингибиторов CDK4/6, позволивших не только значимо увеличить медиану времени без прогрессирования (ВБП) [7, 8] при сохранении высокого качества жизни, но и достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов с люминальным HER2– мPMЖ [9]. Однако подгрупповые анализы демонстрируют, что наличие мутации *PIK3CA* является независимым фактором снижения показателей времени без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Так, в исследовании MONALEESA-3 [10], целью которого было изучить эффективность комбинации рибоциклиба с фулвестрантом в I и II линиях терапии мPMЖ, наилучшие показатели ВБП ОВ были отмечены в группе терапии рибоциклибом у больных без мутации *PIK3CA* (медиана ВБП ОВ составила 22,4 мес.). Выживаемость без прогрессирования в контрольной группе больных при наличии мутации *PIK3CA* составила всего 11,1 мес. по сравнению с 16,5 мес. при отсутствии таковой. Рибоциклиб продемонстрировал эффективность в отношении *PIK3CA*-ассоциированных опухолей, повысив выживаемость без прогрессирования до 16,4 (ОР = 0,75; 95% ДИ 0,52–1,08) [11]. Такие данные еще раз подтверждают значимость мутаций *PIK3CA* как фактора неблагоприятного прогноза [12].

Ингибиторы CDK4/6 являются «золотым стандартом» терапии HR+HER2– мPMЖ с приоритетным использова-

нием в I линии. Пациенты же с мутацией *PIK3CA* в опухоли требуют особого подхода в выборе терапии последующих линий.

ИНГИБИРОВАНИЕ PI3K

Апеллисиб – первый зарегистрированный пероральный α -специфический ингибитор PI3K. Регистрационное исследование SOLAR-1 продемонстрировало эффективность комбинации фулвестранта + апеллисиба при HR+HER2– мPMЖ, ассоциированном с мутацией *PIK3CA* в I и II линиях терапии [13]. Допускалось включение больных, ранее получавших эндокринотерапию ингибиторами ароматазы, в т. ч. и в комбинации с ингибитором CDK4/6 в адъювантном/неоадъювантном режиме или в качестве терапии мPMЖ. В исследование не включались пациенты, ранее получавшие фулвестрант, PI3K-, AKT- или mTOR-ингибиторы, а также получавшие химиотерапию в качестве лечебной опции мPMЖ. Мутация *PIK3CA* была выявлена у 341 пациента из 572, включенных в исследование, рандомизация производилась 1:1 в группы терапии фулвестрантом + плацебо и комбинацией фулвестрант + апеллисиб. Достоверное преимущество относительно времени до прогрессирования было отмечено в когорте больных с *PIK3CA*-мутированными опухолями, получавшими исследуемую комбинацию: медиана ВБП составила 11 мес. по сравнению с 5,7 мес. в контрольной группе (ОР = 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85, $p < 0,001$). Также в группе терапии апеллисибом в 2 раза чаще фиксировалась частота объективных ответов (ЧОО): 26,5 против 12,8%. По данным обновленного анализа применение апеллисиба позволило значительно отложить проведение химиотерапии на 8,5 месяцев (медиана времени до начала ХТ составила 23,3 мес.), тогда как в группе монотерапии фулвестрантом химиотерапевтическое лечение инициировалось в среднем через 14,8 мес. (ОР = 0,72 (0,54–0,95) [14].

Различия в общей выживаемости не достигли статистической значимости, однако в численном выражении разница превысила 7 мес. и составила 39,3 мес. против 31,4 мес. в пользу комбинированной терапии (ОР = 0,86; 95% ДИ 0,64–1,15, $p = 0,15$). Наиболее значимым продлением жизни оказалось в группе пациентов с висцеральными метастазами, проводимая с апеллисибом эндокринотерапия позволила достичь медианы ОВ в 37,2 мес. по сравнению с 22,8 мес. в контрольной группе (ОР = 0,68 (0,46–1,00).

Апеллисиб как представитель нового класса препаратов имеет специфический профиль безопасности. Достаточно высокое количество пациентов (25%) из группы терапии апеллисибом в исследовании SOLAR-1 прекратили терапию в связи с токсичностью. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были гипергликемия (36,6% в группе апеллисиба против 0,7% в контрольной группе) и сыпь (9,9% против 0,3%) [15].

На основании результатов исследования SOLAR-1 комбинация фулвестрант + апеллисиб была зарегистрирована для лечения HR+HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA* с прогрессированием заболевания во время или после проведения режимов эндокринной терапии.

Несмотря на блестящие результаты, исследование оставило ряд нерешенных вопросов. Так, в исследовании SOLAR-1 лишь 20 (5,9%) больных с мутацией *PIK3CA* получали предшествующую терапию ингибиторами CDK4/6. В исследовании не допускались пациенты, ранее получавшие химиотерапию по поводу метастатической болезни. Важным также является вопрос эффективности комбинации с апеллисибом для больных, ранее получавших фулвестрант, и для пациентов, получивших более одной линии терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ BYLIEVE

На многие вопросы ответы были найдены после получения результатов исследования II фазы BYLieve. Оно стало первым проспективным исследованием, оценившим эффективность апеллисиба в комбинации с эндокриотерапией у больных с прогрессией на терапии ингибиторами CDK4/6 [16]. В исследование было включено 336 пациентов с мутацией *PIK3CA*, распределенных в 3 рукава в зависимости от режима терапии предшествующей линии (табл.). Допускались больные, получившие <2 линий терапии по поводу мРМЖ, в т. ч. 1 линию химиотерапии.

Наилучшие результаты лечения были отмечены в когорте А. Так, при медиане наблюдения в 18 мес. 22,2% больных живут без признаков прогрессирования болезни. Медиана ВБП в данной группе составила 7,3 мес. с частотой достижения объективного ответа в 19% и медианой длительности ответа в 13,8 мес. [17].

Медиана ВБП в когорте В составила 5,7 мес., частичной регрессии удалось достичь у 15,7% больных, 32,2% больных имели стабилизацию болезни более 24 нед. [18]. Меньший по сравнению с когортой А показатель медианы ВБП в данном случае можно объяснить тем, что большинство пациентов получали апеллисиб в 3-й и последующих линиях, более 80% больных имели прогрессирование на терапии летрозолом.

Важно отметить, что до включения в когорту С 62,7% больных успели получить 2–3 линии лечения, в т. ч. 32,5% больных получали фулвестрант по поводу метастатической болезни, 51 (45%) пациент был включен непосредственно после прогрессирования на фоне химиотерапии. Две трети (67,5%) больных ранее получали ингибиторы CDK4/6. Медиана ВБП когорты С составила 5,6 мес., при этом 48,7% больных жили без прогрессирования более 6 мес. Частота объективных ответов достигла 24,3%.

● **Таблица.** Когорты исследования BYLieve

● **Table.** BYLieve study cohorts

Когорта	Предшествующий режим лечения	Режим лечения в исследовании
А (n = 112)	CDK4/6-ингибитор + ИА	Апеллисиб 300 мг x 1 р/сут + фулвестрант 500 мг, прием в 1-й, 15-й, 28-й дни и далее каждые 28 дней
В (n = 112)	CDK4/6-ингибитор + фулвестрант	Апеллисиб 300 мг x 1 р/сут + летрозол 2,5 мг/сут ежедневно
С (n = 112)	Химиотерапия или эндокриотерапия	Апеллисиб 300 мг x 1 р/сут + фулвестрант 500 мг, прием в 1-й, 15-й, 28-й дни и далее каждые 28 дней

Результаты лечения в данной когорте демонстрируют эффективность комбинации фулвестрант + апеллисиб у предлеченных больных, в т. ч. у пациенток, ранее получавших фулвестрант, что еще раз свидетельствует о необходимости тестирования и проведения терапии PI3K-ингибитором даже в поздних линиях лечения [19].

Любопытными оказались результаты подгруппового анализа эффективности комбинаций с апеллисибом в зависимости от длительности предшествующей терапии ингибитором CDK4/6 [20, 21]. Пациентов из когорты А и В разделили на 2 подгруппы с продолжительностью предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 <6 мес. и >6 мес. Часто больных с быстрой прогрессией на фоне терапии ингибиторами CDK4/6 расценивают как эндокринрезистентных и переводят на химиотерапию. В исследовании таких пациентов оказалось около 20%. Данный анализ продемонстрировал эффективность апеллисиба вне зависимости от продолжительности ответа на ингибиторы CDK4/6. Наилучшие показатели мВБП были отмечены именно в группе ранней прогрессии на терапии ингибитором ароматазы + ингибитором CDK4/6, впоследствии получивших комбинацию фулвестранта с апеллисибом, что можно объяснить блокадой различных сигнальных путей, стимулирующих пролиферацию опухолевых клеток через каскад циклин-зависимых киназ или активацию PI3K, функционирующих относительно независимо друг от друга. Таким образом, применение апеллисиба у пациентов, не ответивших на терапию ингибитором CDK4/6 дает возможность таргетно воздействовать на опухолевые клетки и отсрочить применение химиотерапии.

Конечно, опираться на данные подгруппового анализа с небольшим числом больных и делать однозначные выводы не верно. Однако такие данные помогают в стратегическом планировании терапии больных с HR+HER2– мРМЖ. Приоритетным остается использование комбинации ингибитора ароматазы + ингибитора CDK4/6 в первой линии лечения с последующим использованием комбинации фулвестранта + апеллисиба для больных с *mPIK3CA*-ассоциированными опухолями.

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Коллегам из США удалось проанализировать результаты лечения больных HR+HER2- мРМЖ с мутацией *PIK3CA*, получивших до 2 линий терапии, в т. ч. и комбинацию ИА с ингибиторами CDK4/6 в реальной клинической практике [22]. Пациенты отбирались из крупнейшей базы данных «Flatiron» согласно критериям включения в когорту А исследования BYLieve (наличие мутации *PIK3CA* и прогрессирование заболевания на фоне терапии ингибитором CDK4/6). Наиболее частым режимом терапии у таких пациентов было применение фулвестранта: 45 и 33% больных получали режимы с ингибитором CDK4/6, 32% – химиотерапию (преимущественно капецитабин), остальные же получали монотерапию ИА и комбинации с эверолимусом. После корректировки и балансировки групп сравнения медиана ВБП в группе реальной клинической практики составила лишь 3,7 мес. против 7,3 мес. в группе фулвестранта + алпелисиба ($p = 0,004$). Данные проведенного анализа наглядно демонстрируют преимущества нового режима терапии над стандартными подходами лечения прогностически неблагоприятного мРМЖ с мутацией *PIK3CA*.

В Российской Федерации также имеется опыт применения комбинации алпелисиб + фулвестрант вне рамок клинических исследований [23]. Опубликованные в 2021 г. данные 19 больных демонстрируют высокую эффективность терапии у интенсивно предлеченных больных [24]. Медиана предшествующих линий лечения составила 5, все пациенты ранее получили терапию ингибиторами CDK4/6, 14 больных (74%) – терапию фулвестрантом и/или эверолимусом и 15 (79%) – химиотерапию. Медиана времени без прогрессирования на фоне терапии алпелисибом в комбинации с фулвестрантом составила 7 мес., частота объективных ответов – 28%, длительная стабилизация болезни зафиксирована в 50% наблюдений. Это соотносится с результатами исследования BYLieve и подтверждает возможность преодоления эндокринорезистентности у предлеченных больных.

Важно отметить, что своевременная коррекция нежелательных явлений согласно разработанным рекомендациям позволила российским коллегам избежать значимой токсичности, препарат был отменен у одной больной в связи с развившимся отеком Квинке, еще одной больной потребовалась редукция дозы алпелисиба в связи с гипергликемией.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина накоплен собственный опыт применения алпелисиба.

Пациентка Б., 59 лет, в мае 2020 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на боли в спине, ограничение физической активности, слабость. Больной было выполнено рентгенологическое исследование поясничного, грудного и шейного отделов позвоночника, при котором были выявлены множественные очаги остеоде-

струкции. В онкологическом диспансере по месту жительства было выполнено комплексное обследование, в т. ч. и маммография, однако первичного очага не выявлено.

С диагнозом метастазы в костях из невыявленного первичного очага пациентка была направлена на консультацию в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Была проведена биопсия Th11 позвонка, при гистологическом исследовании материала были получены фрагменты фиброзной ткани и комплексы РМЖ. При повторной маммография в верхненаружном квадранте (задний отдел) в левой молочной железе было выявлено образование 1,6 x 1,3 см, в аксиллярной и подключичной области слева – множественные л/у от 0,5 до 1,0 см. Была выполнена core-биопсии очага в левой молочной железе, верифицирован протоковый рак G2, PЭ 86, РП-86, HER2-, Ki-67 – 45%. При КТ брюшной полости с в/в контрастированием были выявлены множественные метастазы в печень и в лимфатические узлы ворот печени.

Таким образом, у пациентки 59 лет верифицирован диссеминированный HER2- люминальный В рак левой молочной железы с множественными метастазами в костях и печени. Клиническая стадия T1N2M1 (IV).

В связи с болевым синдромом, угрозой патологического перелома Th4 и Th10 позвонков, сдавлением спинного мозга и его корешков 23.09.2020 г. было выполнено укрепление переднего комплекса Th4 и Th10 (вертебропластика) под контролем КТ (рис. 1). После выполнения процедуры больная отметила снижение интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале и шкале Watkins.

Учитывая возраст пациентки, в соответствии с клиническими рекомендациями было выполнено исследование уровня половых гормонов (ЛГ, ФСГ и эстрадиол) – была подтверждена менопауза. С 30 сентября 2020 г. была начата терапия I линии в следующем режиме: ана-

● **Рисунок 1.** Укрепление переднего комплекса Th4 и Th10 (вертебропластика) под контролем КТ

● **Figure 1.** Anterior Th4 and Th10 complex consolidation (vertebroplasty) under CT control



стразол в дозе 1 мг/сут ежедневно в комбинации с ингибитором CDK4/6 рибоциклибом в дозе 600 мг/сут 1–21 дни, далее 7 дней перерыв, на фоне терапии деносуабом в дозе 120 мг 1 раз в течение 28 дней. 1–3-й курсы терапии были проведены в запланированных дозах, нежелательные явления (нейтропения и анемия) были отмечены в интервале и не превышали 1–2-й степени. 3-й курс терапии осложнился фебрильной нейтропенией, тромбоцитопенией 1-й степени, анемией 3-й степени, потребовавшей однократной гемотрансфузии. В связи с явлениями клинически значимой гематологической токсичности доза рибоциклиба с 4-го цикла была редуцирована до 400 мг/сут. Максимальный достигнутый эффект на фоне терапии анастразолом и ингибитором CDK4/6 рибоциклибом был оценен как стабилизация.

При контрольном обследовании в сентябре 2021 г. (через 12 мес. после начала гормонотерапии I линии) у больной было выявлено прогрессирование заболевания. ПЭТ-КТ от 02.09.2021 г. показало множественные новые метастазы в печени, новые метастазы в костях скелета (рис. 2).

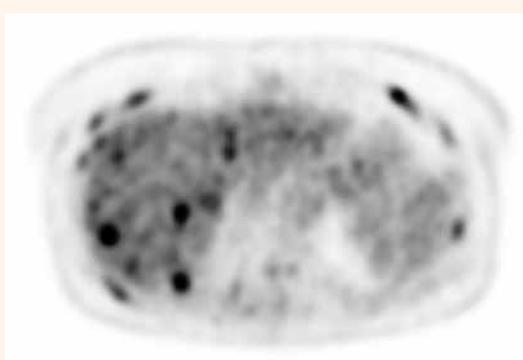
В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина был проведен консилиум для решения вопроса о тактике лечения и назначения оптимального режима гормонотерапии II линии. Было рекомендовано выполнение тестирования образцов опухолевой ткани на наличие мутации в гене *PIK3CA*.

В рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации» было выполнено тестирование, позволившее выявить у пациентки клинически значимую мутацию в гене *PIK3CA* (H1047R). Учитывая наличие мутации H1047R в гене *PIK3CA*, пациентке была рекомендована персонифицированная терапия II линии в режиме фулвестранта в дозе 500 мг в/м в 1-й, 15-й и 28-й день, далее 1 раз в 28 дней на фоне терапии алпелисибом в дозе 300 мг/сут ежедневно непрерывно.

В соответствии с клиническими рекомендациями перед началом терапии больной было выполнено исследование уровня гликированного гемоглобина и определение глюкозы плазмы крови натощак, результаты анализов были в пределах референсных значений. Была проведена была оценка риска развития гипергликемии на фоне терапии

● **Рисунок 2.** ПЭТ-КТ от 02.09.2021 г., очаги в печени (до начала терапии алпелисибом)

● **Figure 2.** PET-CT dated 02.09.2021, foci in the liver before starting alpelisib therapy



ингибитором PI3K, учитывая наличие у пациентки ИМТ = 27 и гестационного сахарного диабета в анамнезе, больная была стратифицирована в группу высокого риска. С целью профилактики гипергликемии пациентке был рекомендован прием метформина в суточной дозе 1000 мг на ночь (прием первой дозы за день до начала терапии алпелисибом), и при повышении уровня глюкозы плазмы крови натощак >6,5 ммоль/л на фоне лечения рекомендовано увеличение дозы до 2000 мг/сут. Подробно рассказано о целесообразности соблюдения диеты.

С 15.09.2021 г. пациентка начала терапию фулвестрантом и алпелисибом по рекомендуемой схеме. На фоне терапии метформином уровень глюкозы колебался от 6,5 ммоль/л до 8,5 ммоль/л, при коррекции дозы метформина и соблюдении рекомендованной диеты он оставался в пределах целевых значений. Терапия метформином сопровождалась эпизодами диареи 1-й степени, значимо не ухудшающей качество жизни больной.

Через 2 недели после начала лечения пациентка отметила появление пятнисто-папулезной экзантемы на коже рук, шеи, груди и живота, сопровождающейся кожным зудом (рис. 3), в связи с чем терапия алпелисибом была прервана на 7 дней. На фоне местных топических глюкокортикостероидов и мебгидролина в дозе 300 мг/сут явления кожной токсичности регрессировали, что позволило возобновить ингибитор PI3K. Лечение было продолжено на фоне профилактического приема цетиризина в дозе 10 мг/сут.

При контрольном ПЭТ-КТ от 08.12.2021 г. был диагностирован частичный эффект:

- уменьшение образования в верхненаружном квадранте левой молочной железы с 9 x 8 мм (SUV 1,59) до 6 x 2 мм (SUV 1,22), образование приняло линейную форму и выражено уменьшилось;

- количество очагов в печени и их метаболическая активность сократились, наиболее активный очаг при настоящем исследовании в S6 уменьшился с SUV 14,53 до SUV 5,73;

- в сравнении с предыдущим исследованием было отмечено уменьшение количества активных очагов в костях (рис. 4).

С декабря 2022 г. по март 2022 г. больной была продолжена терапии фулвестрантом и алпелисибом на фоне терапии деносуабом, цетиризином и метформином. Клинически значимых нежелательных явлений отмечено не было. В марте 2022 г. при контрольном обследовании было зарегистрировано прогрессирование заболевания:

- незначительное увеличение образования в верхненаружном квадранте левой молочной железы с 6 x 2 мм (SUVmax 1,22) до 7 x 4 мм (SUVmax 0,7);

- количество очагов в печени и их метаболическая активность значительно увеличились, при настоящем исследовании расположено в S6 – до SUVmax 6,27 (ранее до SUVmax 5,73) и в S2 до SUVmax 10,72;

- в сравнении с предыдущим исследованием отмечается увеличение «метаболических» размеров очагов в костях, структура костных метастазов без явной динамики (рис. 5).

Был проведен консилиум с учетом общего состояния больной (ECOG = 0), отмечено отсутствие признаков серьезного нарушения функции внутренних органов и быстрого прогрессирования заболевания, в связи с чем

- **Рисунок 3.** Пятнисто-папулёзная экзантема на коже рук, шеи, груди и живота на фоне терапии алпелисибом без профилактического приема блокаторов H1-гистаминовых рецепторов
- **Figure 3.** Maculopapular exanthema on the skin of the hands, neck, chest and abdomen during alpelisib treatment without prophylactic use of H1-receptor antagonists.



пациентке была рекомендована III линия гормонотерапии в режиме эксеместан в дозе 25 мг/сут внутрь ежедневно в комбинации с эверолимусом в дозе 10 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В настоящий момент пациентка получает терапию по рекомендованной схеме.

Таким образом, больная диссеминированным люминальным В HER2- РМЖ с мутацией в гене *PIK3CA* получала II линию гормонотерапии фулвестрантом в комбинации с алпелисибом в течение 6 мес. с зафиксированной после

3 циклов частичной регрессией опухоли. Удобный режим терапии и контролируемый спектр токсичности позволил пациентке сохранить социальную активность и достигнуть хорошего качества жизни.

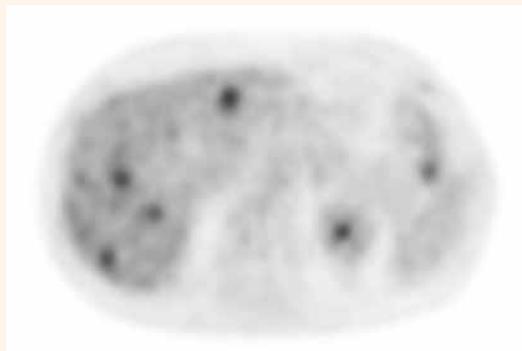
ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует классическое течение люминального В HER2- мРМЖ с мутацией *PIK3CA*. Метастатическое поражение костей

- **Рисунок 4.** ПЭТ-КТ от 08.12.2021 г., очаги в печени (3 мес. терапии алпелисибом)
- **Figure 4.** PET-CT dated 08.12.2021, foci in the liver 3 months therapy with alpelisib



- **Рисунок 5.** ПЭТ-КТ от 11.03.2022 г., очаги в печени (6 мес. терапии алпелисибом)
- **Figure 5.** PET-CT from 11.03.2022, foci in the liver 6 months therapy with alpelisib



и печени характерно для данного подтипа, фиксируется в 14 и 30% соответственно [25]. Поражение печени сопряжено со значимым снижением продолжительности жизни, медиана ОВ в когорте таких пациентов составляет менее 23 мес. [26]. 12-месячная продолжительность I линии лечения ниже, чем медиана ВБП, представленная в исследованиях с ингибиторами CDK4/6, однако комбинация агрессивных факторов (метастазы в печени и наличие мутации в гене *PIK3CA*) значимо снижает эффективность терапии [27].

В данной клинической ситуации ожидать выраженного ответа на эндокринотерапию II линии не приходилось, и при определенных обстоятельствах, учитывая висцеральное поражение, выбор врача мог пасть на проведение химиотерапии. Однако патогенетическая терапия ингибитором PI3K в комбинации с фулвестрантом оказалась эффективной и обеспечила 6 мес. без прогрессии болезни, что сопоставимо с результатами терапии когорты А исследования BYLieve и данными исследования SOLAR-1. Терапия алпелисибом позволила достичь выраженного и быстрого клинического ответа в виде регрессии болевого синдрома и значимого уменьшения размеров очагов в печени, тем самым улучшив качество жизни больной.

Анализируя данное клиническое наблюдение, можно отметить, что благодаря предпринятым превентивным мерам и своевременной коррекции согласно имеющимся рекомендациям [28, 29] удалось избежать одного из самых опасных нежелательных явлений – гипергликемии. Однако упущением следует считать отсутствие профилактических мер относительно кожной токсичности. Сыпь 3-й степени развилась после двух недель приема алпелисиба, что соответствует данным исследования SOLAR-1 [30]. По данным этого же исследования профилактическое применение неседативных блокаторов H1-гистаминовых рецепторов позволяет в два раза снизить частоту сыпи [31]. В 2021 г. был опубликован Российский консенсус по профилактике

и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб [32]. Благодаря разработанному алгоритму удалось справиться с развившейся токсичностью и профилировать рецидив сыпи в последующем. Согласно рекомендациям ESMO и консенсусу по профилактике и коррекции сыпи пациентам, начинающим прием алпелисиба, необходимо назначить неседативный блокатор H1-гистаминовых рецепторов (цетиризин в дозе 10 мг 1 раз в сутки) сроком на 4–8 нед.

Крайне важным остается вопрос тестирования на наличие мутаций *PIK3CA*. Для анализа подходит любой опухолевый материал [33], процедура не занимает много времени, однако целесообразно проводить диагностический тест как можно раньше, при первом установлении диагноза метастатического HR+HER2– РМЖ. Наличие мутации *PIK3CA* имеет не только прогностическое значение, но и позволяет стратегически планировать последовательность опций терапии для пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение механизмов эндокринорезистентности и их преодоления при HR+HER2– РМЖ остается приоритетным направлением современной науки. Так, благодаря разработке и внедрению в практику первого PI3K-ингибитора алпелисиба наличие мутации *PIK3CA* перестало иметь только прогностическое значение. Комбинированная с алпелисибом стандартная эндокринотерапия фулвестрантом позволила значимо улучшить показатели выживаемости пациентов с различными клиническими характеристиками болезни, сохранив высокое качество жизни при умеренной токсичности.

Поступила / Received 05.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2022
Принята в печать / Accepted 27.04.2022

Список литературы / References

- 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>.
- Vasan N., Baselga J., Hyman D.M. A view on drug resistance in cancer. *Nature.* 2019;575(7782):299–309. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>.
- Gómez T.Z.J., Mao P., Alcon C., Kowalski K., Johnson G.N., Xu G. et al. Cell Line-Specific Network Models of ER+ Breast Cancer Identify Potential PI3K α Inhibitor Resistance Mechanisms and Drug Combinations. *Cancer Res.* 2021;81(17):4603–4617. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1208>.
- Hanker A.B., Sudhan D.R., Arteaga C.L. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell.* 2020;37(4):496–513. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.009>.
- Liu P., Cheng H., Roberts T.M., Zhao J.J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):627–644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>.
- Miller T.W., Balko J.M., Arteaga C.L. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4452–4261. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.4879>.
- Gao J.J., Cheng J., Bloomquist E., Sanchez J., Wedam S.B., Singh H. et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):250–260. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30804-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30804-6).
- Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О., Лубенникова Е.В., Колядина И.В., Мещеряков А.А. Рибоциклиб в лечении гормоноположительного HER2-негативного рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2019;10(10):72–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.
- Ganshina I.P., Filonenko D.A., Gordeeva O.O., Lubennikova E.V., Kolyadina I.V., Mescheryakov A.A. Ribociclib for the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;10(10):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.
- Wang L., Gao S., Li D., Ran X., Sheng Z., Wu W., Yang X. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2– breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J.* 2020;26(7):1439–1443. <https://doi.org/10.1111/tbj.13703>.
- Slamon D.J., Neven P., Chia S., Jerusalem G., De Laurentiis M., Im S. et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1015–1024. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353>.
- Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G., De la Cruz-Merino J., Jerusalem G., Sonke G.S. et al. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study. *Cancer Res.* 2019;79(4 Suppl):PD2-05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-PD2-05>.
- Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., Scaltriti M., Ianza A., Bortol M. et al. The Prognostic Value of PI3K Mutational Status in Breast Cancer: A Meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4287–4292. <https://doi.org/10.1002/jcb.26687>.
- 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/10.1016/j.annonc.2020.10.596>.
- 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>.
15. 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>.
 16. Bartsch R. ASCO 2020: highlights in breast cancer. *Memo.* 2021;14(1): 58–61. <https://doi.org/10.1007/s12254-021-00674-9>.
 17. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E.M., Drullinsky P., Borrego M.R., Neven P. et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_Suppl):1006–1006. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006.
 18. Rugo H.S., Lerebours F., Juric D., Turner N., Chia S., Drullinsky P. et al. Alpelisib + letrozole in patients with PIK3CA-mutated, hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with a cyclindependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) + fulvestrant: BYLieve study results. *Cancer Res.* 2021;81(4_Suppl):PD2-07. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-07>.
 19. Rugo H.S., Neven P., Saffie I., Park Y.H., Laurentis M., Lerebours F. et al. Alpelisib + fulvestrant in patients with PIK3CA-mutated, HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC) who received chemotherapy or endocrine therapy (ET) as immediate prior treatment: BYLieve Cohort C primary results and exploratory biomarker analyses. *Cancer Res.* 2022;82(4_Suppl):PD3-05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD3-05>.
 20. Juric D., Turner N., Prat A., Chia S., Ciruelos E.M., Ruiz-Borrego M. et al. Alpelisib + endocrine therapy (ET) in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclindependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i): Biomarker analyses from the Phase II BYLieve study. *Cancer Res.* 2022;82(4_Suppl):P5-13-03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-P5-13-03>.
 21. Chia S., Ciruelos E.M., Rugo H.S., Lerebours F., Ruiz-Borrego M., Drullinsky P. et al. Effect of duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy (≤ 6 mo or > 6 mo) on alpelisib benefit in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) from BYLieve. *Cancer Res.* 2022;82(4_Suppl):P1-18-08. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-18-08>.
 22. Turner S., Chia S., Kanakamedala H., Hsu W.-C., Park J., Chandiwana D. et al. Effectiveness of Alpelisib + Fulvestrant Compared with Real-World Standard Treatment Among Patients with HR+, HER2-, PIK3CA-Mutated Breast Cancer. *Oncologist.* 2021;26(7):e1133–e1142. <https://doi.org/10.1002/onco.13804>.
 23. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Алпелисиб как новая возможность лечения пациентов с мутацией PIK3CA. Эффективность и переносимость терапии на примере клинического случая. *Медицинский совет.* 2021;(54):103–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-45-103-107>.
Kovalenko E.I., Artamonova E.V. Alpelisib as a new treatment option for patients with the PIK3CA mutation. The effectiveness and tolerability of therapy on the example of a clinical case. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(45): 103–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-45-103-107>.
 24. Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., Белокурова А.В., Хатькова Е.И., Арутюнян Э.А. и др. 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>.
Filonenko D.A., Ibragimova T.M., Polshina N.I., Belogurova A.V., Khatkova E.I., Arutiunian E.A. et al. Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with PIK3CA mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(20):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-75-82>.
 25. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., Cheang M.C.U., Voduc D., Speers C.H. et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271–3277. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>.
 26. Ji L., Cheng L., Zhu X., Gao Y., Fan L., Wang Z. Risk and prognostic factors of breast cancer with liver metastases. *BMC Cancer.* 2021;21(1):238. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07968-5>.
 27. Yardley D.A., Nusch A., Yap Y.S., Sonke G.S., Bachelot Th., Chan A. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_Suppl):1054–1054. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.
 28. 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.* 2020;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. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(4):56–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566>.
 29. Blow T., Hyde P.N., Falcone J.N., Neinstein A., Vasan N., Chitkara R. et al. Treating Alpelisib-Induced Hyperglycemia with Very Low Carbohydrate Diets and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: A Case Series. *Integr Cancer Ther.* 2021;20:15347354211032283. <https://doi.org/10.1177/15347354211032283>.
 30. 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>.
 31. Gennari A., André F., Barrios C.H., Gennari A., André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12): 1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
 32. Шлишко И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., Ганьшина И.П., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2021;23(4):572–576. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201275>.
Shliško I.L., Garanina O.E., Artamonova E.V., Ganshina I.P., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(4):572–576. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201275>.
 33. Jensen J.D., Laenkholm A.-V., Knoop A., Ewertz M., Bandaru R., Liu W. et al. PIK3CA mutations may be discordant between primary and corresponding metastatic disease in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(4):667–677. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1133>.

Информация об авторах:

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт 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; lubennikova@yandex.ru

Титова Татьяна Александровна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт 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; ; tatyana.titovadoc@gmail.com

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт 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; ganshinainna77@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Chemotherapy Department No. 1, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lubennikova@yandex.ru

Tatyana A. Titova, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; tatyana.titovadoc@gmail.com

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Chemotherapy Department No. 1, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ganshinainna77@mail.ru

Симптомные метастазы меланомы в головном мозге: все ли опции терапии мы используем?

К.В. Орлова , <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>, krisman03@gmail.com

А.Е. Ахметьянова, a.e.akhmetianova@gmail.com

Е.В. Когай, katarina.shahray@gmail.com

Л.В. Демидов, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>, demidov.lev@gmail.com

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

Резюме

За последние годы были достигнуты значительные успехи в системной терапии пациентов с метастатической меланомой кожи, которые привели к увеличению однолетней общей выживаемости (ОВ) с 25 до 85% и 5-летней ОВ с менее чем 10 до 60% в определенных подгруппах пациентов. Примерно у 50% пациентов с метастатической меланомой кожи диагностируется метастатическое поражение головного мозга медленно, но верно доказывает свою эффективность. Современная лекарственная терапия при метастатическом поражении головного мозга медленно, но верно доказывает свою эффективность. Так, при наличии мутации в гене *BRAF* монотерапия *BRAF*-ингибиторами обеспечивает частоту объективных интракраниальных ответов (ЧОО) от 25 до 40%, тогда как комбинированная таргетная терапия (кТТ) *BRAF*i + *MEK*i позволяет добиться уже 58% ЧОО, в т. ч. и у пациентов с симптомными метастазами в головной мозг. Однако длительность ответов, достигнутых на таргетной терапии (ТТ), короче, чем при экстракраниальной распространенности болезни. С другой стороны, вне зависимости от наличия мутации *BRAF* иммунотерапия (монотерапия *PD-1*) позволяет достичь ответа примерно у 20–22% пациентов, но эти ответы более стойкие, хотя их меньше, чем на ТТ. Комбинация ингибиторов контрольных точек *CTLA-4* + *PD-1* вызывает продолжительные ответы с ЧОО 51–54%. Однако достижение этих результатов и в целом увеличение продолжительности жизни при использовании иммунотерапии возможно в основном у пациентов без симптомов и у больных, получающих низкие дозы глюкокортикостероидов (10 мг или менее по преднизолону) или вовсе не получающих таковых. Поэтому для пациентов с симптомами, особенно для тех, в опухоли которых была выявлена мутация *BRAF*, перспективным выглядит использование комбинации таргетной терапии, которая позволит быстро достичь объективного ответа у 58%, и иммунотерапии анти-*PD1/PDL1*, которая, вероятно, позволит увеличить продолжительность достигнутого ответа и дать шанс на стойкую ремиссию. В данной статье предоставлен обзор ключевых исследований и собственный опыт использования тройной комбинации при метастатическом поражении головного мозга.

Ключевые слова: метастатическая меланома, *BRAF*-мутация, метастазы в головном мозге, комбинация таргетной и иммунотерапии (тройная комбинация), атезолизумаб

Для цитирования: Орлова К.В., Ахметьянова А.Е., Когай Е.В., Демидов Л.В. Симптомные метастазы меланомы в головном мозге: все ли опции терапии мы используем? *Медицинский совет*. 2022;16(9):66–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-66-74>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Symptomatic melanoma metastases in the brain: are we using all therapy options?

Kristina V. Orlova , <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>, krisman03@gmail.com

Angelina E. Akhmetianova, a.e.akhmetianova@gmail.com

Ekaterina V. Kogay, katarina.shahray@gmail.com

Lev V. Demidov, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>, demidov.lev@gmail.com

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

Abstract

In recent years, significant advances have been made in systemic therapy for patients with metastatic melanoma of the skin, resulting in an increase in one-year overall survival (OS) from 25 to 85% and 5-year OS from less than 10 to 60% in certain patient subgroups. Approximately 50% of patients with metastatic skin melanoma are diagnosed with metastatic brain lesions in the course of the disease. Modern drug therapy for metastatic brain lesions is slowly but surely proving to be effective. Thus, in the presence of a mutation in the *BRAF* gene, *BRAF* inhibitor monotherapy provides an intracranial objective response rate (iORR) of 25 to 40%, whereas *BRAF*i + *MEK*i combined targeted therapy (CTT) achieves already 58% iORR, including in patients with symptomatic metastases to the brain. However, the duration of responses achieved on targeted therapy (TT) is shorter than for extracranial disease prevalence. On the other hand, regardless of the presence of a *BRAF* mutation, immunotherapy (*PD-1* monotherapy) achieves a response in approximately 20–22% of patients, but these

responses are more durable, although fewer than on TT. The combination of CTLA-4 + PD-1 checkpoint inhibitors produces long-lasting responses with a iORR of 51–54%. However, the achievement of these results and an overall increase in life expectancy with immunotherapy is mostly possible in symptom-free patients and in patients receiving low or no doses of glucocorticosteroids (10 mg or less on prednisolone). Therefore, for symptomatic patients, especially those whose tumors have been identified with a *BRAF* mutation, a combination of targeted therapy, which would quickly achieve an objective response in 58%, and anti-PD1/PDL1 immunotherapy, which is likely to increase the duration of the response achieved and give a chance for a sustained remission, looks promising. This article provides an overview of key studies and our own experience with the triple combination in metastatic brain lesions.

Keywords: metastatic melanoma, *BRAF*-mutation, brain metastases, combination of targeted and immunotherapy (triple combination), atezolizumab

For citation: Orlova K.V., Akhmetianova A.E., Kogay E.V., Demidov L.V. Symptomatic melanoma metastases in the brain: are we using all therapy options? *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):66–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-66-74>.

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

ВВЕДЕНИЕ

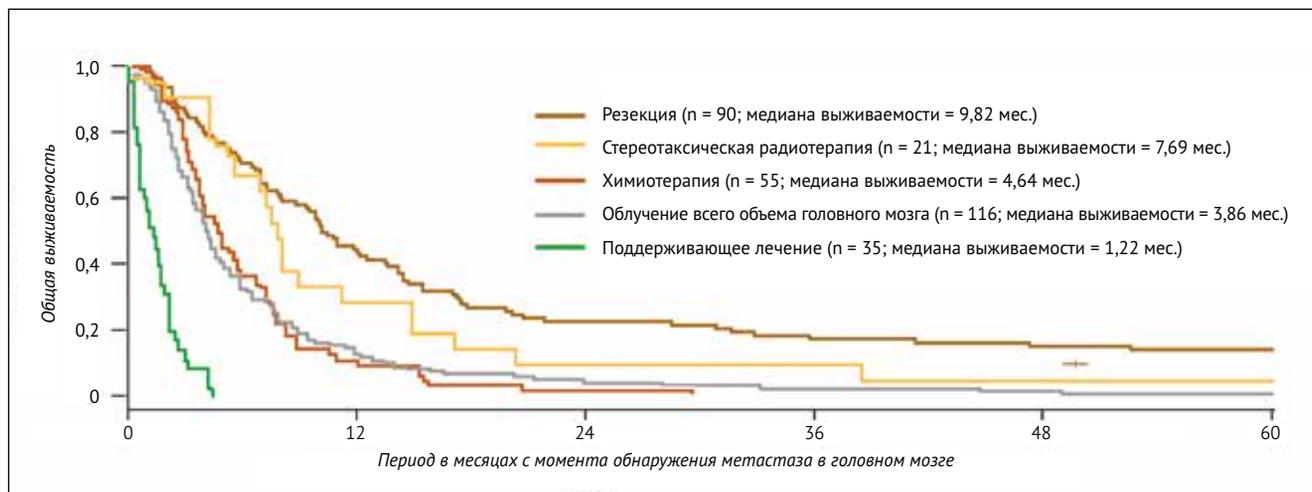
Заболеваемость меланомой увеличивается во всем мире [1–3]. В США меланома занимает 5-е место в структуре заболеваемости среди мужчин и 6-е место среди женщин, но при этом входит в тройку лидеров по источнику возникновения метастатического поражения головного мозга. По прогнозам американских онкологов к 2040 г. меланома кожа займет первое место в структуре заболеваемости среди мужчин и четвертое место среди женщин, уступая лишь раку молочной железы, раку легкого и раку тела матки [4]. Метастатическое поражение головного мозга (мГМ) при меланоме кожи диагностируется по разным данным до 10% случаев при локальных стадиях меланомы и до 40–50% случаев при метастатической меланоме. В 2019 г. D. Zhang et al. опубликовали результаты популяционного исследования, куда вошли данные 121 255 пациентов, у которых была диагностирована меланома в период с 2010 по 2015 гг. по данным базы «Выживаемость, эпидемиология и конечные результаты» (SEER). Было показано, что у 35,4% пациентов с метаста-

тической меланомой было выявлено мГМ на момент постановки диагноза. Характеристики, связанные с более высокой частотой мГМ, включали мужской пол, возраст 40–60 лет, локализацию меланомы в области лица/головы/шеи, узловой гистологический тип, более высокую T-стадию, изъязвление первичной опухоли и экстракраниальные метастазы. Медиана общей выживаемости и медиана меланома-специфичной выживаемости у пациентов с мГМ составила 5 и 6 мес. соответственно [5].

В 2011 г. до появления эффективной системной терапии M.A. Davies et al. провели и опубликовали анализ институтской базы данных эффективности существовавших в то время подходов (хирургическая резекция метастаза, проведение стереотаксической радиохирургии, цитостатическая химиотерапия, облучение всего головного мозга или поддерживающая терапия) [6]. Наиболее эффективным являлось проведение хирургического удаления либо стереотаксической радиохирургии (рис. 1). Другие опции существенно не влияли на течение заболевания с медианой общей выживаемости лишь 3–5 мес. от диагностики мГМ.

● **Рисунок 1.** Общая выживаемость пациентов с метастатическим поражением головного мозга до появления эффективной системной терапии

● **Figure 1.** Overall survival of patients with metastatic brain lesions before effective systemic therapy



В течении последних 10 лет были достигнуты значительные успехи в лечении пациентов с метастатической меланомой кожи без мГМ, которые привели к увеличению одногодичной общей выживаемости (ОВ) с 25 до 85% и 5-летней ОВ с менее чем 10 до 60% в определенных подгруппах пациентов [7]. Однако подобных результатов в настоящее время пока не удалось добиться для пациентов с метастатическим поражением головного мозга, и эта категория пациентов нуждается в персонализированном подходе.

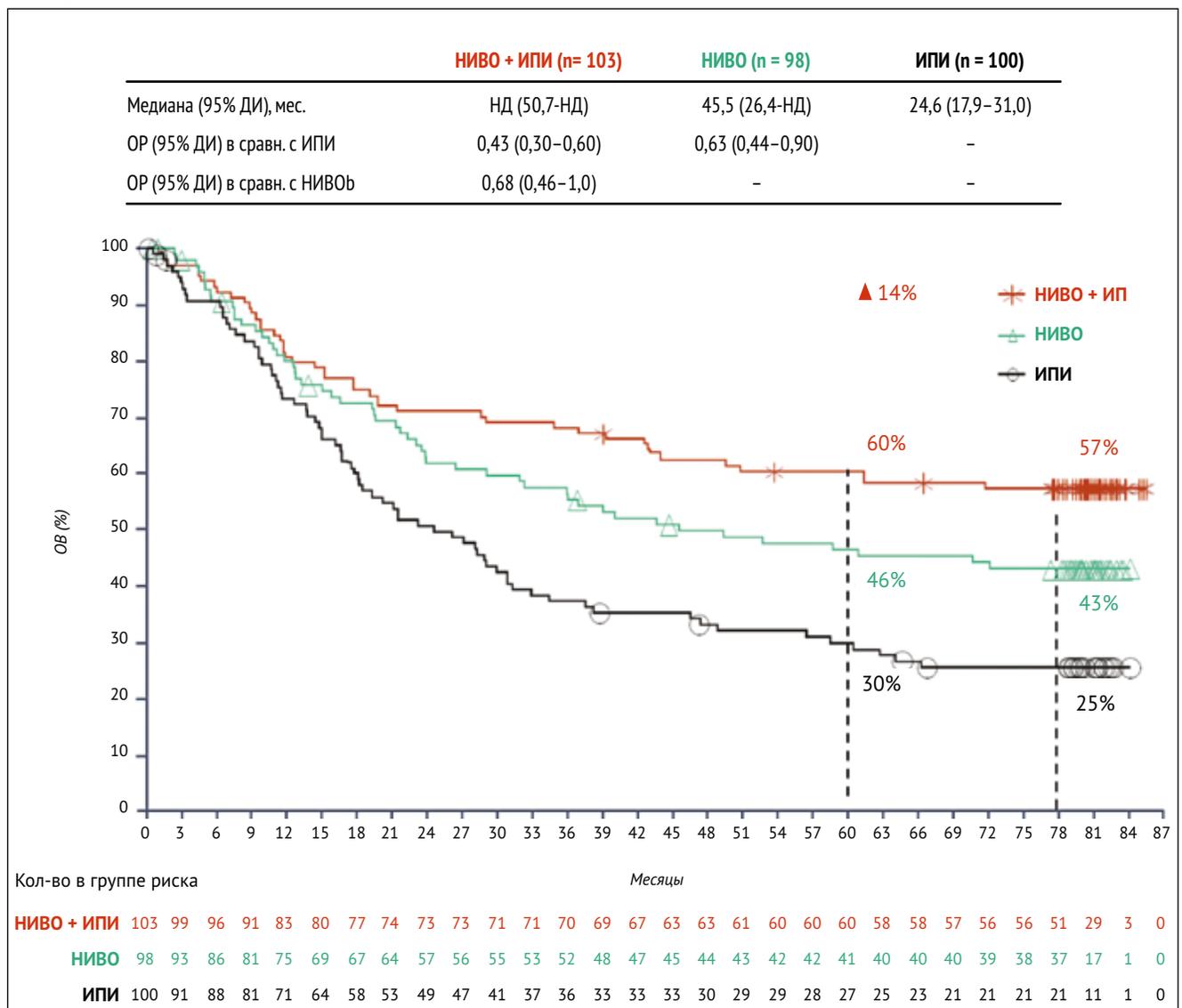
При выборе тактики лечения пациентов с мГМ необходимо учитывать факторы со стороны центральной нервной системы, которые влияют на выбор терапии у пациентов с мГМ: размер и количество метастазов (более или менее 3 см, солитарные метастазы или множественные), наличие или отсутствие неврологической симптоматики, необходимость назначения терапии глюкокортикостероидами, расположение в функциональных частях мозга.

ВОЗМОЖНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Метастазы в головном мозге выделены в отдельную подстадию IV стадии (M1d) по последней версии классификации TNM 8 и ассоциированы с особенно плохим прогнозом. Несмотря на то, что около трети пациентов с метастатической меланомой исходно имеют мГМ [5], эти пациенты практически не включались в крупные рандомизированные исследования III фазы, на которых основаны последние рекомендации по лечению метастатической меланомы.

В исследовании Checkmate 067 только 5% включенных пациентов имели мГМ, и результаты эффективности комбинированной и монотерапии анти-PD1 не представлены в данной подгруппе больных [7]. Тем не менее накапливающиеся данные небольших исследований свидетельствуют об эффективности современной лекарственной терапии

- **Рисунок 2.** CheckMate 067 (общая выживаемость пациентов с метастатической BRAF+ меланомой, получающих иммунотерапию в качестве терапии первой линии)
- **Figure 2.** CheckMate 067 (overall survival of patients with metastatic BRAF+ melanoma receiving immunotherapy as first-line therapy)



у этой категории пациентов с сочетанием или без локальных методов лечения (хирургическая резекция или радиохирургия). Опциями современной лекарственной терапии могут являться иммунотерапия вне зависимости от мутации и таргетная терапия для пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

Иммунотерапия

Иммунотерапия улучшает выживаемость пациентов с метастатической меланомой кожи как с мутацией в гене *BRAF*, так и без нее. Наилучшими вариантами для пациентов могут являться комбинированная иммунотерапия и моноиммунотерапия ингибиторами PD-1 и CTLA-4. Иммунотерапия ингибитором CTLA-4 исследовалась одной из самых первых [8, 9] и сейчас применяется редко в связи с появлением более эффективных ингибиторов PD-1 и их комбинаций. Наиболее эффективной опцией при мГМ среди иммунотерапевтических агентов является комбинированная иммунотерапия ипилимумабом и ниволумабом. Эффективность данного режима у бессимптомных пациентов была показана в нескольких исследованиях: CheckMate-204, CheckMate 170 (ABC).

В одорукавном исследовании II фазы Checkmate-204 [10, 11] все пациенты получали ипилимумаб с ниволумабом. Пациенты были распределены в 2 когорты. Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- метастазы в головном мозге диаметром 0,5–3 см;
- когорта А: бессимптомные пациенты, не получающие стероиды, ECOG 0–1;
- когорта В: симптомные пациенты со стабильной неврологической симптоматикой, ECOG 0–2 (допускалось использование стероидов в низких дозах – до 4 мг дексаметазона в сутки);
- ранее леченные пациенты, получавшие адъювантную терапию и/или локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг (хирургическое или лучевое).

Всего в исследование вошли 119 пациентов (из них 101 пациент составил когорту А и 18 пациентов – когорту В). Частота объективного ответа интракраниально была достигнута в 53,5% [43,3–63,5] случаев в когорте А и лишь в 16,7% [3,6–41,4] случаев в когорте В. Трехлетняя общая выживаемость составила 71,9% [61,8–79,8] для когорты А и 36,6% [14,0–59,8] для когорты В. Такая разница в результатах, вероятнее всего, обусловлена более неблагоприятной характеристикой пациентов когорты В (симптомные пациенты со стабильной неврологической симптоматикой, допускалось использование стероидов в низких дозах).

В другом исследовании II фазы [10, 11] сравнивалась комбинированная иммунотерапия с ниволумабом в монорежиме. 60 пациентов были рандомизированы на когорту А (ипилимумаб + ниволумаб) и когорту В (ниволумаб). Критериями включения являлись:

- возраст старше 18 лет;
- ECOG 0–2;
- метастазы в головной мозг диаметром 0,5–4 см;
- когорты А и В: бессимптомные пациенты, ранее не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;

■ когорта С (ниволумаб, дополнительная когорта из 16 пациентов): пациенты с симптомными метастазами или пациенты, получавшие локальную терапию по поводу метастазов в головной мозг, которая оказалась неэффективной.

Всего в исследование было набрано 76 пациентов, из них 35 пациентов составили когорту А, 25 пациентов вошли в когорту В и 16 пациентов – в когорту С. Частота объективного ответа интракраниально была достигнута в 46% [29–63] случаев в когорте А, в 20% [7–41] в когорте В и в 6% [0–30] случаев в когорте С. Пятилетняя общая выживаемость составила 51% для когорты А, 34% для когорты В и 13% для когорты С.

Таким образом, сегодня для пациентов с метастазами в головном мозге размерами до 3–4 см без симптомов со стороны ЦНС стоит рассматривать комбинированную иммунотерапию как наиболее эффективную опцию в качестве первой линии терапии. В то время как для пациентов с наличием симптомов и любыми размерами метастазов, которые нуждаются в терапии ГКС, вопрос не решен однозначно в пользу назначения комбинированной иммунотерапии и требует дальнейшего изучения.

Таргетная терапия (BRAF/MEK-ингибиторы)

Терапия BRAF/MEK-ингибиторами позволяет добиться быстрого клинического и рентгенологического эффекта и может применяться с большей распространенностью заболевания, а также симптомными метастазами, требующими приема стероидов. Наиболее изученной комбинацией для данных пациентов является дабрафениб с траметинибом. Другие комбинации (энкорафениб с биминитенибом, вемурафениб с кобиметинибом) менее изучены, но, вероятно, имеют схожую эффективность [12, 13].

Монотерапия BRAF-ингибиторами в настоящее время не применяется в связи с большей эффективностью комбинации BRAFi и MEKi и их лучшей переносимостью.

Дабрафениб

Исследование II фазы BREAK-MB изучало эффективность дабрафениба у пациентов с меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF V600E* и *V600K* с метастазами в головной мозг [14]. Пациенты были распределены в 2 когорты. Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- ECOG 0–1;
- метастазы в головной мозг диаметром 0,5–4 см;
- когорта А: пациенты, ранее не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;
- когорта В: пациенты с выявленным прогрессирующим в головном мозге, получившие локальную терапию (хирургическое лечение, полное облучение головного мозга, стереотаксическая радиохирургия), также допускался прием стероидов и профилактическое противосудорожное лечение;
- допускалось предыдущее системное лечение (исключая лечение BRAF/MEK-ингибиторами) в обеих когортах по поводу экстракраниальных метастазов.

Всего в исследование было включено 172 пациента, из них 89 чел. составили когорту А (74 из них имели мутацию *V600E* и 15 – мутацию *V600K*) и 83 чел. составили когорту

В (65 чел. с мутацией *V600E* и 18 – с мутацией *V600K*). Для пациентов с мутацией *V600E* ЧООи составила 39,2% (28,0–51,2), 30,8% (19,9–43,4) для когорты А и когорты В соответственно. Для пациентов с мутацией *V600K* ЧООи составила 6,7% (0–31,9) в когорте А и 22,2% (6,4–47,6) в когорте В. Медиана общей выживаемости для пациентов с мутацией *V600E* составила 33,1 месяц (25,6–НД) для когорты А и 31,4 месяца (25,7–NR) для когорты В. Для пациентов с мутацией *V600K* медиана ОВ составила 16,3 месяца (6,9–22,4) в когорте А и 21,9 месяцев (15,3–НД) в когорте В.

Дабрафениб + траметиниб

В исследовании II фазы COMBI-MB изучалась эффективность комбинированной таргетной терапии дабрафенибом с траметинибом у пациентов с меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* с мГМ [15]. Пациенты были распределены в 4 когорты. Критериями включения являлись:

- возраст старше 18 лет;
- ECOG 0–2 (с ECOG 2 был 1 пациент в когорте А и 2 пациента в когорте D);
- метастазы в головном мозге диаметром 0,5–4 см;
- когорта А: пациенты с бессимптомными метастазами, ранее не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;
- когорта В: пациенты с бессимптомными метастазами, ранее получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;
- когорта С: пациенты с бессимптомными метастазами, ранее получавшие/не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг;
- когорта D: пациенты с симптомными метастазами, ранее получавшие/не получавшие локальное лечение по поводу метастазов в головной мозг.

Всего в исследование было включено 125 пациентов, из них 76 вошли в когорту А, 16 – в когорту В, 16 – в когорту С и 17 – в когорту D. Для когорты А ЧООи составила 58% (46–69), для когорты В – 56% (30–80), для когорты С – 44% (20–70) и для когорты D – 59% (33–82). 12-месячная общая выживаемость составила 46% (33–58) для когорты А, 69% (40–86) для когорты В, 44% (20–66) для когорты С и 44% (20–66) для когорты D.

Следовательно, таргетная терапия позволяет достичь хороших результатов, в т. ч. у симптомных пациентов, когда важно получить объективный ответ быстро (когорта D, ЧООи – 59% и 12-месячная ОВ – 44%). Однако медиана длительности ответа в этой подгруппе симптомных пациентов (когорта D) самая низкая (4,5 мес.), что побуждает искать новые подходы к терапии этой наиболее неблагоприятной когорты пациентов.

В табл. 1 представлены данные трех основных исследований, на которые мы опираемся, принимая решение в отношении тактики лекарственной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга при меланоме. Если для пациентов без симптомов вопрос, казалось бы, решен в пользу комбинированной иммунотерапии, то для пациентов с наличием симптомов со стороны ЦНС и наличием мутации в гене *BRAF* в опухоли все не столь однозначно. Таргетная терапия позволяет добиться очень высокой частоты объективного ответа интракраниально, в т. ч. и у симптомных пациентов (когорта D – 59%), но медиана длительности ответа составляет всего 4,5 мес. с медианой выживаемости без прогрессирования в 5,5 мес. и 12-месячной выживаемостью без прогрессирования лишь в 8% (табл. 1). В том время как для комбинированной иммунотерапии медиана длительности ответа не достигну-

● **Таблица 1.** Сводные данные эффективности существующих опций терапии при мГМ (данные непрямого сравнения)

● **Table 1.** Summary of effectiveness of existing therapy options in MGM (indirect comparison data)

Показатели		COMBI-MB (Д + Т)				CheckMate 209 (Nivo + Ipi)		CheckMate 170 (Nivo + Ipi vs Nivo)		
		Без симптомов			С симптомами	Без симптомов	С симптомами	Без симптомов	Без симптомов	С симптомами
		А (n = 76)	В (n = 16)	С (n = 16)	Д (n = 17)	А (n = 101)	В (n = 18)	А (n = 35) Nivo + Ipi	В (n = 25) Nivo	С (n = 16) Nivo
ЧОО, %	Интра	58	56	44	59	54,4	22,2	51	20	6
	Экстра	55	44	75	41			57	29	25
Медиана ВБП, мес.		5,6	7,2	4,2	5,5	НД	1,2	5,4	2,5	2,6
Медиана ДО, мес.		6,5	7,3	8,3	4,5	НД	НД			
12-мес. ВБП		19%	47%	16%	8%	57%				
36-мес. интра ВБП, %						54	19	46	15	6
5-летняя ВБП, %								46	15	6
Медиана ОВ, мес.		10,8	24,3	10,2	11,5	НД	8,7	НД	26,1	5,1
36-мес. интра ОВ, %						72	37	57	43	19
5-летняя ОВ, %								51	34	13

та, но ответили лишь 22% пациентов с медианой ВБП в 1,2 мес. При сравнении показателей выживаемости для этих подгрупп видно преимущество общей выживаемости для таргетной терапии (медиана ОВ составила 11,5 мес.), в то время как для комбинированной иммунотерапии – 8,7 мес. Однако иммунотерапия позволяет добиться длительных ответов (36-месячная ВБП составляет 19%), что характеризуется особенностями механизма действия сравниваемых групп препаратов, но кто из пациентов ответит на эту терапию, определить затруднительно. На сегодняшний день продолжается поиск маркеров чувствительности и резистентности к иммунотерапии.

Таким образом, пациенты с мГМ и симптомами со стороны ЦНС являются наиболее сложной для лечения категорией пациентов, у которых важно добиться быстрого ответа интракраниально, что позволяет сделать таргетная терапия. Затем необходимо постараться сохранить этот ответ максимально долгое время, возможно, за счет добавления иммунотерапии. В настоящее время проводятся несколько подобных по дизайну клинических исследований (сочетание BRAF/MEK1 с иммунотерапией анти-PD1/PDL1). Однако в своей практике онкологи регулярно сталкиваются с клиническими ситуациями, когда необходимо принимать решение как можно скорее. Один из подобных случаев представлен ниже.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 1988 г. р., молодая женщина 34 лет, обратилась в августе 2021 г. У нее было выявлено прогрессирующее после хирургического лечения меланомы кожи волосистой части головы с метастазами в лимфоузлах шеи справа в апреле 2021 г. После операции лечение (адьювантную терапию) пациентка не получала. На момент обращения при обследовании были выявлены множественные метастазы в подкожно-жировой клетчатке, легких, костях, почке, головном мозге, костном мозге. В августе 2021 г. было проведено микрохирургическое удаление опухоли левой лобной области в связи с большим размером, отеком, сдавлением и наличием симптомов. Пациентка получала терапию ГКС. При молекулярно-генетическом исследовании была выявлена мутация в гене *BRAF V600E*. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ, независимый фактор неблагоприятного прогноза) на момент принятия решения в отношении лекарственной терапии был выше верхней границы нормы (1,6 ВГН). Сопутствующие состояния: анемия 3 ст. в связи с поражением костного мозга.

С учетом распространенности болезни и наличия симптомного метастатического поражения головного мозга, возраста, мутации *BRAF V600E* предпочтение было отдано таргетной терапии для более быстрого и вероятного развития объективного ответа (ЧООи на таргетной терапии у симптомных пациентов составляет 59%). Понимая сложность клинической картины, на первом этапе стояла задача достичь объективного ответа с уменьшением симптомов болезни с последующим решением вопроса о добавлении иммунотерапии. Также у пациентки по данным

иммуногистохимического исследования была определена экспрессия PD-L1 (клон 22C3): мембранная экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках (TPS) составила 95%, что потенциально предполагает возможную чувствительность к терапии анти-PD1/PD-L1 антителами.

На сегодняшний день в России зарегистрирована тройная комбинация вемурафениба в сочетании с кобиметинибом и атезолизумабом, однако данные о ее эффективности при метастатическом поражении головного мозга пока не доступны (результаты исследования TRICOTEL, посвященного изучению данной схемы у пациентов с симптомными и бессимптомными метастазами в головной мозг, будут представлены на ASCO 2022).

С августа 2021 г. пациентка начала таргетную терапию по следующей схеме: прием вемурафениба в дозе 960 мг 2 раза в сутки р.о. длительно ежедневно с кобиметинибом в дозе 60 мг 1 раз в сутки р.о. с 1 по 21 дни с перерывом в 7 дней, цикл каждые 28 дней. Также была проведена коррекция анемии путем гемотрансфузии.

В течении первого месяца приема было отмечено появление пятнисто-папулезной сыпи сливного характера по всему телу 3-й степени и отечность лица 1-й степени, что привело к приостановкам в терапии и редукции дозы суммарно на две ступени до 480 мг вемурафениба 2 раза в сутки р.о. Отмечалось улучшение самочувствия больной и уменьшение узловых образований в мягких тканях, что явилось подтверждением клинической эффективности таргетной терапии у данной пациентки. Понимая важность дозового режима для таргетных препаратов, была проведена попытка увеличения дозы вемурафениба до 720 мг 2 раза в сутки с сентября 2021 г., что не привело к возобновлению кожной токсичности. С сентября 2021 г. пациентка получает таргетную терапию в следующих дозах по схеме: вемурафениб в дозе 720 мг 2 раза в сутки р.о. длительно непрерывно + кобиметиниб в дозе 60 мг 1 раз в сутки р.о. с 1 по 21 дни, цикл каждые 28 дней, также к терапии добавлен иммуноонкологический препарат (анти-PDL1) атезолизумаб в дозе 840 мг в/в капельно 1 раз в 14 дней. На момент добавления атезолизумаба у пациентки отмечалось улучшение клинического самочувствия и уменьшение симптомов, разрешение анемии 3-й ст., кожной токсичности 3-й ст., также пациентка не нуждалась в терапии ГКС.

В октябре 2021 г. по данным контрольного обследования был зарегистрирован частичный ответ на терапию (рис. 3А, Б). На рис. 3А, Б наглядно продемонстрирован быстрый и прогнозируемый в большинстве случаев эффект таргетной терапии: значительное уменьшение и исчезновение части метастатических образований, что и было первой задачей в лечении данной пациентки.

В табл. 2 представлены результаты обследования пациентки (данные МРТ головного мозга с в/в контрастированием и ПЭТ-КТ в режиме все тело с ФДГ и в/в контрастированием). Можно проследить, как таргетная терапия позволила быстро достичь объективный ответ у больной, привести к улучшению самочувствия, уменьшению и полному исчезновению большинства метастазов, в т. ч. пальпируемых в мягких тканях, повысить качество жизни,

восстановить уровень ЛДГ в крови. Добавление иммунотерапии атезолизумабом может привести к сохранению и улучшению достигнутого результата, для чего требуется дальнейшее наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга при меланоме является частой проблемой клинической онкологии. Популяционное исследование базы данных «Выживаемость, эпидемиология и конечные результаты» (SEER) продемонстрировало, что у 35% пациентов с метастатической меланомой в момент диагностики обнаруживаются метастазы в головном мозге. Большое институтское исследование показывает историческую медиану ОВ от 3 до 6 мес. до появления эффективной лекарственной терапии [5, 6, 16]. Признавая этот исторически плохой прогноз, в системе стадирования Американского объединенного комитета для меланомы наличие метастазов в головном мозге выделено в отдельную категорию – подстадию IV стадии, M1d [17].

Выбор варианта лекарственной терапии у нашей пациентки с учетом всех факторов (высокий уровень ЛДГ, M1d подстадия IV стадии с наличием симптомов, наличие мутации *BRAF* и др.) на первом этапе был сделан в пользу комбинированной таргетной терапии BRAF/MEK1.

Для лечения пациентов с метастатической меланомой с наличием мутации в гене *BRAF* в мире одобрены три комбинации таргетных препаратов: дабрафениб в сочетании с траметинибом (Д + Т, одобрено FDA в 2014 г.), вемурафениб в сочетании с кобиметинибом

● **Рисунок 3.** Результаты исследования ПЭТ-КТ: до начала терапии, август 2021 г. (А); в процессе терапии, значительное уменьшение количества и размеров метастазов, октябрь 2021 г., частичный ответ (Б)

● **Figure 3.** PET-CT results: before therapy, August 2021 (A); during therapy, significant reduction in number and size of metastases, October 2021, partial response (B)



● **Таблица 2.** Данные обследования пациентки в динамике на фоне тройной комбинации (вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб)

● **Table 2.** Patient follow-up data on triple combination (vemurafenib + cobimetinib + atezolizumab)

Очаги/дата	Август 2021 г.	Октябрь 2021 г.	Декабрь 2021 г.	Февраль 2022 г.
Головной мозг: левая лобная доля и несколько по всему объему	52 x 51 мм с отеком и смещением срединных структур до 11 мм	п/о зона 44 x 20 x 28 мм до 5 мм	п/о зона 34 мм до 5 очагов – остаточные изменения	данные на момент подготовки статьи недоступны
Множественные очаги в легких и по плевре, контрольный – прикорневые отделы слева	множественные, контрольный – 36 x 28 мм	значительное уменьшение размеров, накопления РФП и количества очагов	очаги в легких и по плевре 5 мм без метаболической активности	очаги в легких без метаболической активности
Множественные внутригрудные л/у, контрольный – аортопульмональное окно	множественные, контрольный – 30 x 20 мм	значительное уменьшение размеров, накопления РФП и количества очагов, контрольный – 10 x 8 мм	уменьшение размеров, накопления РФП и количества очагов, контрольный – 8 мм	уменьшение размеров, накопления РФП и количества очагов
Левая почка	16 x 9 мм	5 мм	не определяется	не определяется
Множественные забрюшные и внутрибрюшные л/у, контрольный – паранефрально	множественные, контрольный – 23 x 9 мм	не определяются	не определяются	не определяются
Множественные в мягких тканях, контрольные: • левое плечо • левая молочная железа	14 x 10 мм 11 x 7 мм	не определяются	не определяются	не определяются
Костномозговой канал н/3 диафиза левой бедренной кости	13 x 11 мм	не определяются	не определяются	не определяются

(В + К, одобрено FDA в 2015 г.), энкорафениб в сочетании с биниметинибом (Э + Б, одобрено FDA в 2018 г., комбинация в РФ не зарегистрирована) [18–20]. При метастатическом поражении головного мозга наиболее изучена комбинация Д + Т (СОМБИ-МВ), где можно ожидать высокую ЧООи, в т. ч. у пациентов с симптомами со стороны ЦНС. Поскольку в этом исследовании принимали участие разные пациенты (с наличием симптомов со стороны ЦНС или без симптомов), можно увидеть примерно одинаковые непосредственные результаты для разных когорт пациентов, по безопасности новых данных получено не было. В настоящее время имеются ограниченные данные об эффективности двух других одобренных комбинаций BRAFi + MEKi у пациентов с метастатической меланомой и мГМ. Ретроспективное исследование, включающее пациентов (n = 24), получавших энкорафениб и биниметиниб, показало, что ЧООи составляет 33% [21]. Несмотря на то, что этот показатель ниже, чем для комбинации Д + Т, необходимо отметить, что большинство пациентов (n = 21) ранее получали BRAFi в монорежиме или в комбинации с MEKi. Эти данные согласуются с данными предыдущих исследований, демонстрирующих, что резистентность к ингибиторам BRAF/MEK не всегда является постоянной, и в ряде случаев это обосновывает повторное назначение таргетных препаратов у данной категории пациентов. Сравнить результаты исследования СОМБИ-МВ напрямую с Э + Б нельзя, т. к. исследования имеют разные дизайны и включают различные категории пациентов, но в целом можно отметить, что кТТ вне зависимости от выбранной комбинации характеризуется примерно одинаковыми результатами 5-летней общей выживаемости. В настоящее время комбинация вемурафениб + кобиметиниб (NCT02537600) и энкорафениб + биниметиниб (NCT03911869) исследуются во вторых фазах клинических исследований для пациентов с меланомой и мГМ.

Многочисленные исследования показали целесообразность сочетания таргетной терапии и иммунотерапии [22]. В 2020 г. FDA одобрило первый такой режим (вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб (антитело anti-PD-L1), основанный на результатах исследования III фазы IMspire150 [23]. Добавление атезолизумаба не улучшало частоту объективного ответа, достигаемого только при таргетной терапии, но увеличивало продолжительность ответа. Таким образом, возможно, добавление иммунотерапии могло бы решить проблему короткой продолжительности интракраниальных ответов, наблюдаемых в исследовании СОМБИ-МВ для таргетной терапии.

В настоящее время проводятся клинические исследования по сочетанию таргетной терапии с иммунотерапией при метастатическом поражении головного мозга при меланоме: II фаза исследования комбинации Д + Т в сочетании с ниволумабом (NCT02910700), II фаза исследования комбинации В + К в сочетании с атезолизумабом (NCT03625141), куда включена самая прогностически неблагоприятная группа симптомных пациентов с мГМ, получающих ГКС.

Принимая во внимание все данные доступных клинических исследований и учитывая клинический эффект от проводимой таргетной терапии, было принято решение о назначении нашей пациентке иммунотерапии анти-PDL1 для продления достигнутого результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективными опциями лекарственной терапии для пациентов с метастатической меланомой являются таргетная терапия и иммунотерапия. У каждой из них есть свои преимущества и недостатки: таргетная терапия может быть использована только у тех пациентов, у которых есть мутация *BRAF* в опухоли. Считается, что наличие мутации *BRAF* делает опухоль более агрессивной, она быстрее метастазирует, что может привести и к поражению ЦНС. В нашем случае у пациентки есть мутация *BRAF*, локализация первичной опухоли в области головы и шеи и др. неблагоприятные факторы, такие как молодой возраст и III стадия на момент диагностики в 2021 г.

Значимым отличием между лекарственными подходами является наличие первичной резистентности (чаще всего встречается при проведении иммунотерапии) и приобретенной резистентности (развивается при проведении таргетной терапии), именно поэтому в большинстве случаев эффект таргетных препаратов, особенно при метастатическом поражении головного мозга, непродолжителен. Этот факт заставляет искать новые подходы к лекарственной терапии при мГМ, когда, с одной стороны, на таргетной терапии возможно будет получить быстрый и прогнозируемый эффект у большинства пациентов, а с другой стороны – продлить его как можно дольше, добавив иммунотерапию. Наряду с лабораторными обоснованиями клиническое обоснование отчасти обуславливает проводимые в настоящее время исследования по сочетанию иммунотерапии и таргетной терапии.



Поступила / Received 10.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2022

Принята в печать / Accepted 21.04.2022

Список литературы / References

1. Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
4. Rahib L., Wehner M.R., Matrisian L.M., Nead K.T. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4708>.
5. Zhang D., Wang Z., Shang D., Yu J., Yuan S. Incidence and prognosis of brain metastases in cutaneous melanoma patients: a population-based study. *Melanoma Res*. 2019;29(1):77–84. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000538>.

6. Davies M.A., Liu P., McIntyre S., Kim K.B., Papadopoulos N., Hwu W.J. et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011;117(8):1687–1696. <https://doi.org/10.1002/cncr.25634>.
7. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):9506–9506. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506.
8. Tazi K., Hathaway A., Chiuhan C., Shirai K. Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab and stereotactic radiosurgery. *Cancer Med*. 2015;4(1):1–6. <https://doi.org/10.1002/cam4.315>.
9. Silk A.W., Bassetti M.F., West B.T., Tsiens C.I., Lao C.D. Ipilimumab and radiation therapy for melanoma brain metastases. *Cancer Med*. 2013;2(6):899–906. <https://doi.org/10.1002/cam4.140>.
10. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A., Hamid O., Hodi F.S., Moschos S.J. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018;379(8):722–730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805453>.
11. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Hodi F.S., Algazi A.P., Hamid O., Lao C.D. et al. Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022;22(12):1692–1704. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(21\)00545-3](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(21)00545-3).
12. Drago J.Z., Lawrence D., Livingstone E., Zimmer L., Chen T., Giobbie-Hurder A. et al. Clinical experience with combination BRAF/MEK inhibitors for melanoma with brain metastases: a real-life multicenter study. *Melanoma Res*. 2019;29(1):65–69. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000527>.
13. Holbrook K., Lutzky J., Davies M.A., Davis J.M., Glitza I.C., Amaria R.N. et al. Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: A case series. *Cancer*. 2020;126(3):523–530. <https://doi.org/10.1002/cncr.32547>.
14. Long G.V., Trefzer U., Davies M.A., Keeford R.F., Ascierto P.A., Chapman P.B. et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1087–1095. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(12\)70431-X](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(12)70431-X).
15. Davies M.A., Saiag P., Robert C., Grob J.-J., Flaherty K.T., Arance A. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):863–873. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(17\)30429-1](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(17)30429-1).
16. Sampson J.H., Carter J.H.Jr, Friedman A.H., Seigler H.F. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg*. 1998;88(1):11–20. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.1.0011>.
17. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472–492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>.
18. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., Rutkowski P., Mackiewicz A., Stroiakovski D. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690>.
19. Larkin J., Ascierto P.A., Dréno B., Atkinson V., Liskay G., Maio M. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867–1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868>.
20. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., Arance A., Mandala M., Liskay G. et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603–615. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(18\)30142-6](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(18)30142-6).
21. Holbrook K., Lutzky J., Davies M.A., Davis J.M., Glitza I.C., Amaria R.N. et al. Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: A case series. *Cancer*. 2020;126(3):523–530. <https://doi.org/10.1002/cncr.32547>.
22. Atkins M.B., Curiel-Lewandrowski C., Fisher D.E., Swetter S.M., Tsao H., Aguirre-Ghiso J.A. et al. The State of Melanoma: Emergent Challenges and Opportunities. *Clin Cancer Res*. 2021;27(10):2678–2697. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4092>.
23. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., Robert C., Lewis K., Protzenko S. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10240):1835–1844. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30934-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30934-X).

Информация об авторах:

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; krisman03@gmail.com

Ахметьянова Ангелина Евгеньевна, врач-ординатор отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; a.e.akhmetianova@gmail.com

Когай Екатерина Вячеславовна, врач-онколог отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; katarina.shahray@gmail.com

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, руководитель отделения онкодерматологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; demidov.lev@gmail.com

Information about the authors:

Kristina V. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Oncodermatology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; krisman03@gmail.com

Angelina E. Akhmetianova, Resident of Oncodermatology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; a.e.akhmetianova@gmail.com

Ekatereina V. Kogay, Oncologist of Oncodermatology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; katarina.shahray@gmail.com

Lev V. Demidov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Oncodermatology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; demidov.lev@gmail.com

Олапариб в первой линии терапии BRCA-ассоциированного рака яичников: собственный опыт использования в программе расширенного доступа

А.А. Румянцев^{1✉}, alexeymma@gmail.com, А.С. Тюляндина^{1,2}, И.А. Покатаев³, Э.Р. Израелян⁴, М.Е. Абрамов¹, А.Н. Луд¹, С.А. Тюляндин¹

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

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

³ Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Олапариб – единственный представитель класса ингибиторов PARP, одобренный в России для поддерживающей терапии BRCA-позитивного рака яичников после первой линии химиотерапии. Была проанализирована эффективность и безопасность применения олапариба по данному показанию в рамках реальной клинической практики.

Цель исследования – оценить эффективность ингибиторов PARP в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включались пациентки с III–IV стадией BRCA-ассоциированного рака яичников, которым проводилась терапия олапарибом в рамках программы расширенного доступа с марта 2019 г. по декабрь 2020 г. Краткие критерии включения в исследование: серозный или эндометриоидный рак яичников, патогенная мутация в генах *BRCA1/2*, первичная или интервальная циторедукция, полный или частичный эффект после платиносодержащей химиотерапии. Терапия олапарибом проводилась в дозе 300 мг 2 раза в сутки ежедневно до завершения 2-летнего периода терапии, по окончании которого могло быть принято решение о продолжении терапии препаратом. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ) и безопасность терапии. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения R и RStudio.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование было включено 23 пациентки, медиана возраста которых составила 49 лет. У всех пациенток гистологический тип опухоли соответствовал серозной аденокарциноме высокой степени злокачественности, полная циторедукция была выполнена у 30% пациенток. С медианой наблюдения в 22 мес. медианы ВБП и ОВ не были достигнуты. Показатели 2-летней ВБП и ОВ составили 65 и 84% соответственно. В период применения препарата развитие нежелательных явлений 3–4-й степени было отмечено у 7 (30,4%) пациенток.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность олапариба в реальной клинической практике и поддерживают результаты регистрационного исследования применения препарата при BRCA-ассоциированном РЯ после завершения первой линии противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: олапариб, рак яичников, BRCA, поддерживающая терапия, ингибиторы PARP, клиническая практика, real-world evidence (RWE)

Для цитирования: Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Покатаев И.А., Израелян Э.Р., Абрамов М.Е., Луд А.Н., Тюляндин С.А. Олапариб в первой линии терапии BRCA-ассоциированного рака яичников: собственный опыт использования в программе расширенного доступа. *Медицинский совет*. 2022;16(9):77–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-77-83>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olaparib maintenance therapy after frontline chemotherapy in patients with BRCA-mutated ovarian cancer: real-world results in expanded access program

Alexey A. Rumyantsev^{1✉}, alexeymma@gmail.com, Alexandra S. Tyulyandina^{1,2}, Ilya A. Pokataev³, Edgar R. Israelyan⁴, Mikhail E. Abramov¹, Hanna N. Lud¹, Sergey A. Tyulyandin¹

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

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Moscow City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18, letter A, Zagoronoie Shosse, Moscow, 117152, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Olaparib is the only PARP inhibitor approved in Russia for the maintenance therapy for BRCA-positive ovarian cancer after frontline chemotherapy. We conducted a real-world analysis of olaparib efficacy and safety for this indication.

Aim. To assess the efficacy of PARP inhibitors in real-world clinical practice.

Materials and methods. Patients with stage III–IV BRCA-mutated ovarian cancer who received olaparib maintenance therapy in expanded access program in 03.2019–12.2020 timeframe. Briefly, key inclusion criteria were: serous or endometrioid high-grade ovarian cancer; pathogenic *BRCA1/2* mutation; primary or interval debulking; complete or partial response to frontline platinum-based therapy. Olaparib was administered as tablets (300 mg BID) up to 2-years, disease progression or unacceptable toxicity, whichever occurred first. The primary endpoint of the study was progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and safety were key secondary endpoints. Statistical analysis was done with R and RStudio software.

Results and discussion. 23 patients were enrolled. Median age was 49 years, all patients had high-grade serous adenocarcinoma histology. Complete debulking at primary or interval surgery was achieved in 30% of patients. With median follow-up time equal to 22 months, median PFS and OS were not reached. The 2-year PFS and OS were 65 and 84%, respectively. Grade 3–4 adverse events was detected in 7 (30.4%) patients.

Conclusion. Our results supports high efficacy of olaparib in real clinical practice setting reported in the SOLO1 trial.

Keywords: olaparib, ovarian cancer, *BRCA*, maintenance therapy, PARP inhibitors, clinical practice, real-world evidence (RWE)

For citation: Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Pokataev I.A., Israelyan E.R., Abramov M.E., Lud H.N., Tyulyandin S.A. Olaparib maintenance therapy after frontline chemotherapy in patients with BRCA-mutated ovarian cancer: real-world results in expanded access program. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):77–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-77-83>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) – одна из ведущих причин онкологической смертности у женщин. В России в 2020 г. развитие РЯ отмечалось у 13 144 пациенток, 7 365 женщин умерли от этого заболевания [1]. «Золотым стандартом» терапии РЯ является комбинации таксанов и препаратов платины: режим паклитаксел/карбоплатин последовательно демонстрировал наилучшее сочетание эффективности и безопасности в лечении этого заболевания и стал стандартом терапии всех стадий заболевания. При этом долгое время наблюдалось «плато» эффективности лекарственной терапии – результаты многочисленных исследований не смогли улучшить отдаленные результаты лечения РЯ, в т. ч. путем разработки новых схем лекарственной терапии [2, 3], интенсификации терапии и внутривенных путей введения «традиционных» препаратов первой линии [4, 5], а также с применением антиангиогенных препаратов [6–9].

Изучение наследственных онкологических синдромов и открытие мутаций генов *BRCA1/2* как фактора наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и яичников способствовали разработке ингибиторов PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы) в качестве терапевтических агентов для лечения этих и других онкологических заболеваний [10–16]. Упомянутые гены участвуют в процессах гомологичной рекомбинации, необходимых для устранения двунитевых разрывов ДНК. Следствие нарушения функции *BRCA1/2* – повышенная нестабильность генома опухолевых клеток. В этих условиях критически важным для выживания клеток опухоли становится функционирование PARP. Подавление активности PARP в условиях дефицита гомологичной

рекомбинации, обусловленного мутацией *BRCA1/2* или других генов, с высокой вероятностью приведет к гибели опухолевых клеток. Помимо этого, описаны и другие потенциальные механизмы противоопухолевой активности ингибиторов PARP [17].

В 2018 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы SOLO1 ($n = 391$), посвященного возможностям использования олапариба в первой линии терапии РЯ. Включались пациентки с III–IV стадиями РЯ, маточных труб или первичным раком брюшины с серозным или эндометриоидными гистологическими подтипами заболевания высокой степени злокачественности и наличием патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* [18]. Проводилась терапия олапарибом в дозе 300 мг 2 раза в сутки внутрь или плацебо в течение 2 лет. По результатам исследования медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 56,0 мес. в группе олапариба по сравнению с 13,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43) [19]. Был проведен анализ эффективности результатов применения поддерживающей терапии олапарибом в первой линии лечения рака яичников в реальной клинической практике с оценкой эффективности и безопасности применения препарата в рамках предрегистрационной программы расширенного доступа.

Целью исследования являлась оценка эффективности ингибиторов PARP в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программа предрегистрационного расширенного доступа к препарату олапариб проходила в НИИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина с марта 2019 г. по декабрь

2020 г. В рамках программы пациентки с III–IV стадией *BRCA*-ассоциированного РЯ могли получать терапию олапарибом до регистрации препарата на территории Российской Федерации.

Основные критерии включения в исследование:

- наличие подписанной формы информированного согласия на участие в программе расширенного доступа;
- наличие положительного решения консилиума федерального центра (НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина) о целесообразности терапии олапарибом и включения пациентки в программу расширенного доступа;
- морфологически верифицированный рак яичников, рак маточной трубы или первичный рак брюшины;
- гистологический тип опухоли, соответствующий серозной или эндометриоидной аденокарциноме высокой степени злокачественности;
- стадия опухолевого процесса, соответствующая III или IV по классификации FIGO 2016;
- наличие подтвержденной патогенной мутации в генах *BRCA1/2* по данным локальной генетической лаборатории или лабораторий сторонних учреждений;
- выполненная первичная или интервальная циторедуктивная операция в полном, оптимальном или неоптимальном объеме;
- достигнутый ответ (частичный или полный) после завершения первой линии химиотерапии или отсутствие проявлений опухолевого роста после выполненной первичной или интервальной циторедукции;
- отсутствие противопоказаний к применению олапариба в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, одобренной Управлением по санитарному надзору за безопасностью и качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA);
- интервал между завершением химиотерапии первой линии и началом терапии олапарибом ≤ 8 нед.;
- наличие данных о дате начала приема олапариба и последующей клинической информации о течении заболевания в течение ≥ 3 мес.

Краткие критерии исключения из исследования:

- ранние стадии рака яичников, соответствующие I–II стадии по классификации FIGO 2016;
- неэпителиальные опухоли яичников;
- отсутствие доказанных патогенных мутаций в генах *BRCA1/2* или вариантов с неизвестным клиническим значением (3-й класс патогенности мутаций);
- наличие не разрешившейся гематологической токсичности после завершения предшествующей химиотерапии:
 - уровень гемоглобина в периферической крови ≤ 100 г/л;
 - абсолютное количество нейтрофилов $\leq 1,5 \cdot 10^9$ /л;
 - абсолютное количество тромбоцитов $\leq 100,0 \cdot 10^9$ /л;
- значительные биохимические признаки нарушения функции печени и/или почек:
 - активность «печеночных» трансаминаз $\geq 2,5$ верхней границы нормы (ВГН) или $\geq 5,0$ ВГН при наличии доказанного метастатического поражения печени;
 - концентрация общего билирубина ≥ 2 ВГН;

- концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ ВГН или скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, < 50 мл/мин;

- наличие известной гиперчувствительности к олапарибу или компонентам препаратам;
- сопутствующая терапия мощными ингибиторами СYP3A (итраконазол, кларитромицин, антиретровирусные препараты) или умеренными ингибиторами данного изофермента (ципрофлоксацин, эритромицин, дилтиазем, флуконазол, верапамил); необходимый интервал между завершением приема этих препаратов и началом приема олапариба составлял ≥ 2 нед.;
- сопутствующая терапия мощными или умеренными индукторами СYP3A (фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, карбамазепин, невирапин, препараты на основе зверобоя продырявленного, бозентан, эфавиренз, модафинил); необходимый интервал между завершением приема этих препаратов и началом приема олапариба составлял ≥ 3 нед.;
- беременность, лактация и/или грудное вскармливание (если применимо).

Олапариб применялся в таблетированной лекарственной форме. Стартовая доза препарата составляла 300 мг 2 раза в сутки, что соответствовало суточной дозе в 600 мг. Поскольку прием пищи не оказывает значимого влияния на биодоступность олапариба, допускался прием препарата как натощак, так и вместе с едой. При развитии непереносимой гематологической или негематологической токсичности использовалась стандартная схема редукции дозы препарата. Длительность терапии олапарибом составила 24 мес. После завершения указанного периода допускалось продление терапии препаратом, в первую очередь – при сохранении резидуальных проявлений опухолевого процесса и отсутствии тяжелой токсичности.

В период проведения программы расширенного доступа оценка эффективности терапии проводилась каждые 6–9 нед. приема препарата с использованием инструментальных (КТ или МРТ) и биологических (CA-125) методов оценки эффективности терапии. После завершения программы расширенного доступа пациентки продолжали терапию препаратом по месту постоянного проживания, оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с локальной практикой.

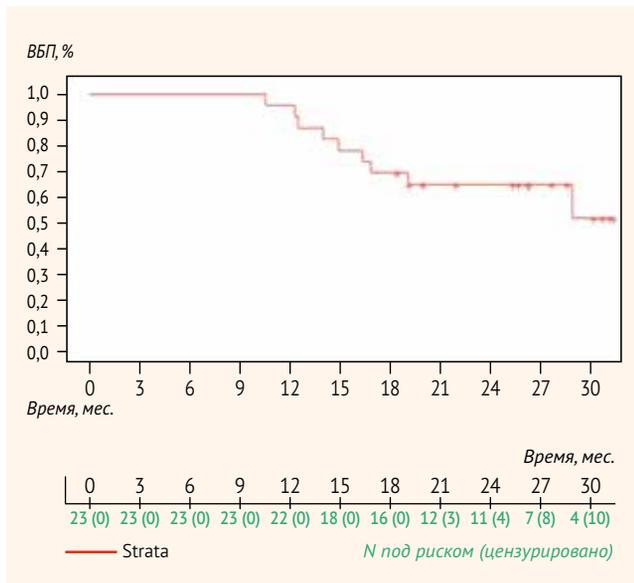
Первичной конечной точкой данного исследования была выживаемость без прогрессирования, которая определялась как время от начала терапии олапарибом до прогрессирования заболевания или смерти от любой причины. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость пациенток, длительность терапии олапарибом и профиль безопасности препарата. Оценка безопасности проводимой терапии осуществлялась в соответствии с критериями CTCAE v.4.03.

До проведения программы расширенного доступа и включения в нее первой пациентки было получено одобрение локального этического комитета НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Статистический анализ данных проводился при помощи пакетов программ R и RStudio.

- **Таблица 1.** Характеристика пациенток, включенных в исследование
- **Table 1.** Characteristics of female patients included in the study

Показатели	Количество пациенток (%)
Количество	23 (100%)
Гистотип опухоли – серозный high-grade	23 (100%)
Мутации в генах BRCA <ul style="list-style-type: none"> • BRCA1 • BRCA2 	21 (91%) 2 (9%)
Возраст, медиана (min–max)	49 (36–63) лет
Стадия <ul style="list-style-type: none"> • III • IV 	21 (91%) 2 (9%)
Статус ECOG (на момент начала терапии) <ul style="list-style-type: none"> • 0 баллов • 1 балл • 2 балла 	10 (43%) 12 (48%) 2 (9%)
Циторедукция <ul style="list-style-type: none"> • первичная • интервальная 	17 (74%) 6 (26%)
Оптимальность циторедукции <ul style="list-style-type: none"> • полная • оптимальная • неоптимальная 	7 (30%) 8 (35%) 8 (35%)
Эффект первой линии терапии <ul style="list-style-type: none"> • полный/без остаточной опухоли • частичный • не оценен 	19 (83%) 3 (13%) 1 (4%)

- **Рисунок 1.** Кривые Каплана-Майера по выживаемости без прогрессирования на фоне применения олапариба после завершения первой линии химиотерапии
- **Figure 1.** Kaplan–Meier curves of progression-free survival (PFS) in female patients receiving olaparib following completion of frontline chemotherapy



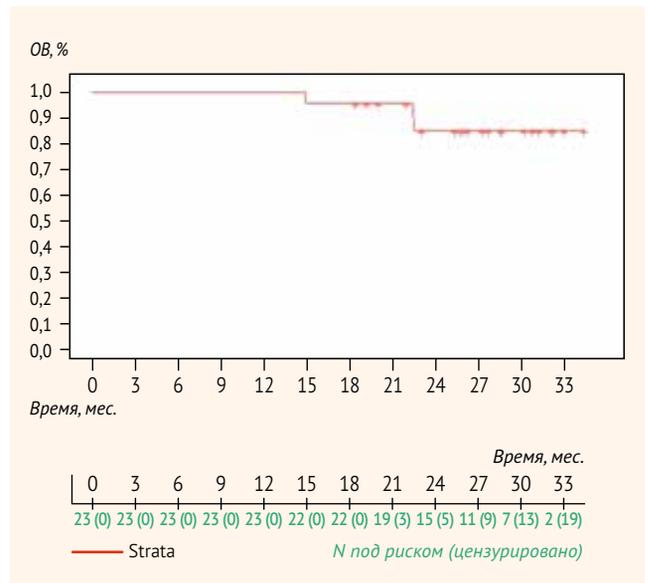
РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарно в программу расширенного доступа было включено 23 пациентки, проходивших лечение в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина или направленных в учреждение для проведения терапии в рамках программы в период с 2019 по 2020 г. Краткие демографические характеристики пациенток суммированы в *табл. 1*. Медиана возраста больных составила 49 лет, у всех пациенток гистологический подтип опухоли соответствовал серозной аденокарциноме высокой степени злокачественности. У 16 (70%) пациенток после проведения первичной или оптимальной циторедукции было зафиксировано наличие резидуальной опухоли. У 19 пациенток (83%) был зарегистрирован полный ответ на проводимую противоопухолевую терапию, что отражает высокую чувствительность BRCA-ассоциированного РЯ к платино-содержащей химиотерапии.

Медиана наблюдения составила 22 мес. (10,6–31,4 мес.). По результатам исследования с указанной медианой длительности наблюдения прогрессирование опухолевого процесса было зарегистрировано у 9 (39,1%) пациенток, т. е. медиана ВБП достигнута не была. Показатель 2-летней ВБП составил 65% (*рис. 1*). При проведении анализа в зависимости от результатов хирургического лечения медиана общей выживаемости (ОВ) пациенток также не была достигнута, показатель 2-летней ОВ составил 84% (*рис. 2*). Формальная оценка частоты объективного ответа при терапии олапарибом не проводилась.

Терапия олапарибом хорошо переносилась пациентками. В период применения препарата развитие нежелательных явлений 3–4-й степени было отмечено у 7 (30,4%)

- **Рисунок 2.** Кривые Каплана-Майера по общей выживаемости пациенток на фоне применения олапариба после завершения первой линии химиотерапии
- **Figure 2.** Kaplan–Meier curves of overall survival (OS) in female patients receiving olaparib following completion of frontline chemotherapy



● **Таблица 2.** Сравнение профилей безопасности поддерживающей терапии в регистрационном исследовании и в рамках программы расширенного доступа

● **Table 2.** Comparison of the safety profiles of maintenance therapy in the registrational study and within the expanded access program

Степень	Данное исследование		SOLO1	
	Все степени (%)	Степень 3–4 (%)	Все степени (%)	Степень 3–4 (%)
Всего	100	30,4	98	39
Тошнота	65,1	4,3	77	1
Астения/слабость	82,6	0	63	4
Рвота	13,0	0	40	1
Диарея	17,4	0	34	3
Боли в животе	56,5	4,3	25	2
Анемия	82,6*	13,0	39	22
Нейтропения	60,8	8,6	23	9
Тромбоцитопения	26,1	4,3	11	1

* 60,8% случаев – анемия 1-й степени.

пациенток. На момент сбора данных медиана длительности приема олапариба составила 19 мес. Наиболее часто регистрировались такие нежелательные явления, как анемия, нейтропения и тошнота. В *табл. 2* суммированы данные о частоте развития нежелательных явлений на фоне применения олапариба, зарегистрированные в ходе проведения программы расширенного доступа. Для удобства восприятия информации данные по профилю безопасности соотнесены с результатами регистрационного исследования SOLO1.

Как следует из данных, представленных в *табл. 2*, частота развития тяжелых (*степени 3–4*) нежелательных явлений на фоне применения олапариба в регистрационном исследовании препарата SOLO1 и в данном исследовании составила 30,4 и 39,0% соответственно. В исследовании SOLO1 необходимость в редукации дозы олапариба и преждевременной отмене препарата возникла у 28 и 12% пациенток соответственно, в текущем исследовании доза препарата была редуцирована у 17,4% пациенток, при этом ни у одной больной препарат не был досрочно отменен по причине неудовлетворительной переносимости. Необходимость в кратковременной приостановке терапии возникла у 34% пациенток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итоги данного исследования показывают, что высокие результаты лечения пациенток, зарегистрированные в исследовании SOLO1, справедливы и в отношении тех пациенток, которые получают лечение препаратом в рамках рутинной клинической практики. При медиане наблюдения в 22 мес. медиана ВБП не была достигнута, в целом прогрессирование опухолевого процесса отмечалось только у 9 (39,1%) пациенток, принимавших участие

в программе расширенного доступа. Это является очень хорошим результатом, особенно с учетом того, что у 70% пациенток было отмечено наличие остаточной опухоли после хирургического лечения. Кроме того, расчет длительности показателей выживаемости проводился от момента начала терапии олапарибом.

Как и в исследовании SOLO1, в данном исследовании применение олапариба характеризовалось достаточно благоприятным профилем безопасности – препарат хорошо переносился пациентками при долговременном приеме. Обращает на себя внимание значительно большая частота анемии в настоящем исследовании по сравнению с регистрационным: 82,6 против 39% в исследовании SOLO1 и в других исследованиях олапариба [20]. По всей видимости, это связано с особенностями репортирования лабораторных отклонений в клинических исследованиях. Отметим, что в 60,8% выраженность данного нежелательного явления не превышала 1-й степени. Аналогичное справедливо и в отношении других явлений гематологической токсичности. Явления негематологической токсичности были управляемыми и, как правило, имели 1–2-ю степень выраженности. Среди тяжелых явлений негематологической токсичности был зарегистрирован эпизод развития тошноты 3-й степени у 1 (4,3%) пациентки.

Разработка и внедрение ингибиторов PARP в практику терапии диссеминированного BRCA-позитивного рака яичников – настоящая революция в лечении данного заболевания. Достигнутые показатели снижения риска прогрессирования заболевания в первой линии терапии РЯ не были зарегистрированы при изучении какого-либо другого класса лекарственных препаратов. При этом значительная частота встречаемости мутаций *BRCA1/2* (выявляются примерно у 30% российской популяции и от 6 до 43% населения в других странах [21–26]) показывает, что большое количество женщин могут быть кандидатами на поддерживающую терапию PARP-ингибиторами [21]. Распространенность BRCA-ассоциированного рака яичников в сочетании с крайне высокой клинической эффективностью ингибиторов PARP делает обязательным проведение генетического тестирования всем пациенткам с распространенным раком яичников уже на этапе первой линии терапии¹ [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность олапариба в реальной клинической практике и поддерживают результаты регистрационного исследования применения препарата при BRCA-ассоциированном РЯ после завершения первой линии противоопухолевой терапии. Все пациентки с данным заболеванием должны рассматриваться как кандидаты на назначение олапариба.



Поступила / Received 06.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2022
Принята в печать / Accepted 19.05.2022

¹ NCCN Clinical Practice Guidelines. Ovarian Cancer. Version 01, 2022. Доступно по адресу: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

Список литературы / References

- Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(6):595–606. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.21421>.
- Gordon A.N., Teneriello M., Janicek M.F., Hines J., Lim P.C., Chen M.D. et al. Phase III trial of induction gemcitabine or paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel consolidation in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2011;123(3):479–485. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.08.018>.
- Gladiett L., Ferrero A., De Rauglaudre G., Brown C., Vasey P., Reinthaller A. et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients: results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1185–1189. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr441>.
- Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L., Fleming G.F., Huang H.Q., DiSilvestro P.A. et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1380–1390. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01568>.
- Clamp A.R., McNeish I., Dean A., Gallardo D., Kim J.W., O'Donnell D.M. et al. ICON8: A GCIg phase III randomised trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression free survival (PFS) analysis. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl_5):21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx440.039>.
- Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A., Fleming G.F., Monk B.J., Huang H. et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473–2483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390>.
- Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J., Embleton A., Ledermann J.A., Pujade-Lauraine E. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncology*. 2015;16(8):928–936. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8).
- duBois A., Floquet A., Kim J.-W., Rau J., del Campo J.M., Friedlander M. et al. Incorporation of Pazopanib in Maintenance Therapy of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3374–3382. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.7348>.
- Kim J.-W., Mahner S., Wu L.-Y., Shoji T., Kim B.-G., Zhu J.-Q. et al. Pazopanib Maintenance Therapy in East Asian Women With Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Results From AGO-OVAR16 and an East Asian Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(1):2–10. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000602>.
- Powell S.N., Kachnic L.A. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cellular response to ionizing radiation. *Oncogene*. 2003;22(37):5784–5791. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206678>.
- Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J. et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244–250. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728>.
- Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T., Friedlander M., Powell B., Bell-McGuinn K.M. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):245–251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60893-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60893-8).
- Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):852–861. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1).
- Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.-A., Senkus E., Xu B. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>.
- González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391–2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>.
- Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Oza A.M., Mahner S., Redondo A. et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154–2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611310>.
- Jiang X., Li X., Li W., Bai H., Zhang Z. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2303–2313. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14133>.
- Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.-G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2495–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.
- Banerjee S., Moore L., Colombo N., Scambia G., Kim B.-G., Oaknin A. et al. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):1721–1731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00531-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00531-3).
- Pujade-Lauraine E., Ledermann J.A., Selle F., Gebski V., Penson R.T., Oza A.M. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274–1284. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30469-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30469-2).
- Tyulyandina A., Gorbunova V., Khokhlova S., Kolomiets L., Filipenko M., Imyanitov M. et al. Profile of BRCA1/BRCA2 mutations in Russian ovarian cancer population detected by NGS and MLPA analysis: Interim results of OVATAR study. *Am J Cancer Res*. 2018;78(13_Suppl):1241. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2018-1241>.
- Soegaard M., Kjaer S.K., Cox M., Wozniak E., Hogdall E., Hogdall C. et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Prevalence and Clinical Characteristics of a Population-Based Series of Ovarian Cancer Cases from Denmark. *Clin Cancer Res*. 2008;14(12):3761–3767. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4806>.
- George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(5):284–296. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.191>.
- Møller P., Hagen A.I., Apold J., Maehle L., Clark N., Fiane B. et al. Genetic epidemiology of BRCA mutations – family history detects less than 50% of the mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2007;43(11):1713–1717. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.04.023>.
- Alsop K., Fereday S., Meldrum C., deFazio A., Emmanuel C., George J. et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation-Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654–2663. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8545>.
- Satagopan J.M., Boyd J., Kauff N.D., Robson M., Scheuer L., Narod S., Offit K. Ovarian Cancer Risk in Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Clin Cancer Res*. 2002;8(12):3776–3781. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12473589/>.
- Colombo N., Sessa C., du Bois A., Ledermann J., McCluggage W.G., McNeish I. et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672–705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>.
- Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Экокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):158–171. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10>.
- Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A. et al. Practical guidelines for pharmacological treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer, and fallopian tube cancer. *Malignant Tumors*. 2021;11(3s2-1):158–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10>.

Информация об авторах:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>; alexeymma@gmail.com

Тюляндина Александра Сергеевна, д.м.н., заведующая отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии

института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>; atjulandina@mail.ru

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; pokia@mail.ru

Израелян Эдгар Рудикович, ординатор кафедры онкологии ФДПО, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>; e.israelyan@yandex.ru

Абрамов Михаил Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4754-2352>; abramovm67@mail.ru

Луд Анна Николаевна, к.м.н., научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №4 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>; lud.anna.18@gmail.com

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>; stjulandin@gmail.com

Information about the authors:

Alexey A. Romyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>; alexeymma@gmail.com

Alexandra S. Tyulyandina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Chemotherapy No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6104-7473>; atjulandina@mail.ru

Ilya A. Pokataev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Medical Oncology Department, Moscow City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18, letter A, Zagoronoё Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; pokia@mail.ru

Edgar R. Israelyan, Clinical Resident, Department of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>; e.israelyan@yandex.ru

Mikhail E. Abramov, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4754-2352>; abramovm67@mail.ru

Hanna N. Lud, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2624-3030>; lud.anna.18@gmail.com

Sergey A. Tyulyandin, Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Associate, Department of Chemotherapy No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>; stjulandin@gmail.com

Эффективность ингибитора тирозинкиназ 1-го поколения (сунитиниб) в терапии метастатического почечно-клеточного рака в альтернативных режимах дозирования

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев^{1,3}, rkodrb@yandex.ru, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайлов^{1,2}, В.С. Чалов³, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева², Е.В. Попова¹, Д.О. Липатов²

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

² Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450000, Россия, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 58, стр. 2

Резюме

Метастатический почечно-клеточный рак составляет почти 85% всех случаев злокачественных новообразований почки. Одним из показаний к применению сунитиниба (антиангиогенный ингибитор тирозинкиназы) является метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) у взрослых. Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включающий рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). В основном он используется в качестве препарата первой линии при начальной дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед. с последующим 2-недельным перерывом. Рекомендации в случае необходимости модификации дозы сводятся к снижению дозы до 37,5 мг/сут, при необходимости – к дальнейшему уменьшению до 25 мг/сут. Другим многообещающим режимом терапии является продолжение приема суточной дозы в 50 мг с более частыми перерывами: 2 нед. лечения с последующей паузой в 1 нед. Приведенный в статье анализ показывает, что пациенты с мПКР, перешедшие из-за нежелательных явлений с терапии по стандартной схеме 4/2 на режим 2/1 сунитиниба, действительно демонстрируют лучший профиль безопасности. Имеются данные о значительном снижении общей токсичности 3–4-й степени, а также о снижении частоты специфической лекарственной токсичности, такой как утомляемость, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром и тромбоцитопения. В статье приведено клиническое наблюдение пациентки с распространенным ПКР, имеющей противопоказание для проведения иммунотерапии. Пациентке была произведена циторедуктивная лапароскопическая резекция левой почки. С учетом имеющихся противопоказаний к иммунотерапии пациентке в первой линии был назначен сунитиниб в монорежиме в стандартной дозировке. После 2 курсов терапии ввиду нежелательных явлений была произведена замена режима терапии 4/2 на 2/1. Проводимая терапия в режиме 2/1 продемонстрировала удовлетворительный профиль безопасности при адекватной клинической эффективности.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ингибиторы тирозинкиназ, сунитиниб, альтернативные режимы дозирования, редукция доз, нежелательные явления

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Чалов В.С., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Липатов Д.О. Эффективность ингибитора тирозинкиназ 1-го поколения (сунитиниб) в терапии метастатического почечно-клеточного рака в альтернативных режимах дозирования. *Медицинский совет.* 2022;16(9):85–92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-85-92>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of the 1st generation tyrosine kinase inhibitor sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma in alternative dosing regimens

Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Alexander V. Sultanbaev^{1,3}, rkodrb@yandex.ru, Shamil I. Musin¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Vitaliy S. Chalov³, Irina A. Menshikova², Nadezda I. Sultanbaeva², Ekaterina V. Popova¹, Danila O. Lipatov²

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

³ Center for Nuclear Medicine “PET-Technology”; 58, Bldg. 2, Rikhard Zorge St., Ufa, 450000, Russia

Abstract

Metastatic renal cell carcinoma accounts for almost 85% of all cases of malignant neoplasms of the kidney. Sunitinib is an anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitor, one of the indications is the treatment of mRCC in adults. Sunitinib is an oral tyrosine kinase inhibitor that includes the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) and the platelet-derived growth factor receptor (PDGFR). Sunitinib is primarily used as a first-line drug at an initial dose of 50 mg. 1 time per day for 4 weeks followed

by a 2-week break. Recommendations, if dose modification is necessary, indicate a dose reduction to 37.5 mg per day and, if necessary, a further dose reduction to 25 mg per day. Another promising regimen is to continue the daily dose of 50 mg with more frequent breaks: 2 weeks of treatment followed by a pause of 1 week. The analysis presented in the article shows that patients with mRCC who switched to sunitinib 2/1 regimen due to adverse events from the standard 4/2 regimen do show an improved safety profile. There is evidence of a significant reduction in overall grade 3–4 toxicity, as well as a reduction in the incidence of specific drug toxicity such as fatigue, hypertension, hand and foot syndrome, and thrombocytopenia. The article presents a clinical observation of a patient with advanced renal cell carcinoma who has a contraindication for immunotherapy. The patient underwent cytoreductive laparoscopic resection of the left kidney. Taking into account the existing contraindications to immunotherapy, the patient was prescribed sunitinib monotherapy at the standard dosage in the first line. After two courses of therapy, due to adverse events, the therapy regimen was changed from 4/2 to 2/1. The ongoing therapy in the 2/1 regimen demonstrated a satisfactory safety profile with adequate clinical efficacy.

Keywords: renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, alternative dosing regimens, dose reduction, adverse events

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Izmailov A.A., Chalov V.S., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Popova E.V., Lipatov D.O. Efficacy of the 1st generation tyrosine kinase inhibitor sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma in alternative dosing regimens. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-85-92>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) составляет почти 85% всех случаев злокачественных новообразований почки. В Европе и США каждый год диагностируется более 120 000 случаев ПКР, и заболеваемость продолжает расти. Одним из показаний к применению сунитиниба (антиангиогенный ингибитор тирозинкиназы) является метастатический почечно-клеточный рак (мПКР) у взрослых. Сунитиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназ, включающий рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) и рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) [1–3]. В двух исследованиях II фазы сунитиниба как антиангиогенного агента была выявлена его клиническая эффективность у пациентов, прогрессирующих на цитокиновой терапии [4, 5]. В объединенном анализе этих исследований II фазы частота общего ответа (ЧОО) составила 42%. Сунитиниб в основном используется в качестве препарата первой линии при начальной дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед. с последующим 2-недельным перерывом. Рекомендации в случае необходимости модификации дозы сводятся к снижению дозы до 37,5 мг/сут, при необходимости – к дальнейшему уменьшению до 25 мг/сут [6]. Другим многообещающим режимом терапии является продолжение приема суточной дозы в 50 мг при более частых перерывах: 2 нед. лечения с последующей паузой в 1 нед. Ожидается, что этот последний режим может уменьшить побочные эффекты и будет способствовать сохранению качества жизни (HRQoL) при сохранении той же интенсивности дозы. Опыт клиники Кливленда с 30 пациентами, получавшими лечение по схеме 2/1, показал значительное улучшение переносимости препарата при отсутствии явлений токсичности IV степени и с токсичностью III степени менее чем у 30% пациентов [7]. В многоцентровом однокрупном проспективном исследовании 60 пациентов получали по 50 мг сунитиниба по схеме 2/1, но это не приводило к снижению частоты нежелательных явлений III степени или повышению утомляемости и диареи по сравнению с ранее опу-

бликованными данными по графику приема препарата 4/2. Однако данные об эффективности показали высокую скорость наступления ответа и длительное отсутствие прогрессирования, что свидетельствует об улучшенной долгосрочной переносимости сунитиниба пациентами, получающими его по схеме 2/1 [8].

В другом проспективном исследовании II фазы 22 пациента получали сунитиниб в дозе 50 мг по схеме 2/1 в качестве оптимального графика с хорошей эффективностью в отношении ЧОО, выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [9]. Режим приема сунитиниба 2/1 при оценке через 6 мес. был связан с меньшей токсичностью, более высоким показателем ВБП, чем при схеме 4/2, и без ущерба для эффективности с точки зрения ЧОО и ВБП. Эти данные были получены в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании II фазы, в котором 38 пациентов получали лечение по схеме 2/1 [10]. Достаточно большое количество проведенных ретроспективных исследований, в частности исследование RAINBOW, показали лучшую переносимость и эффективность режима 2/1 [11, 12]. В исследовании RAINBOW была проведена оценка модифицированного режима приема 2/1, показавшего лучшую переносимость и клиническую эффективность [7, 13–16]. В этом крупном многоцентровом ретроспективном исследовании проведена оценка безопасности и эффективности режима дозирования сунитиниба 2/1 [11].

В исследование было включено в общей сложности 249 пациентов, которые с ноября 2005 г. по август 2013 г. получали сунитиниб в качестве терапии первой линии. 208 пациентов перешли с режима 4/2 на режим 2/1 (группа 4/2→2/1), из которых 188 больных (90,4%) начали прием сунитиниба со стандартной дозировки и 41 больной – по схеме 2/1 (группа 2/1). Из них 30 чел. (73,2%) начали со стандартной дозы в связи с тяжелым соматическим статусом. В общей сложности 211 пациентов получили стандартный режим 4/2 и составили контрольную группу (группа 4/2). Исходные характеристики пациентов были достаточно сбалансированы, но наблюдались неко-

торые отличия: пациенты в группе 4/2→2/1 имели в целом более благоприятные характеристики по сравнению с двумя другими группами с точки зрения морфологического варианта опухоли (светлоклеточный вариант ПКР у 94,7% больных против 87,8% в группе 2/1 и 86,7% в контрольной группе, $p = 0,01$) и прогноза по критериям IMDC (прогноз благоприятный у 42,3, 24,4 и 34,1% больных соответственно, $p = 0,05$). Хотя статистические значения не были достигнуты, вероятно, из-за гораздо меньшего количества больных по сравнению с другими группами, больные в группе 2/1 имели худшее функциональное состояние по шкале ECOG (ECOG ≥ 1 : 26,9% в группе 4/2→2/1, 41,5% в группе 2/1 и 26% в контрольной группе соответственно, $p = 0,15$).

В группе 4/2→2/1 наиболее частыми причинами смены режима терапии были утомляемость (23,5%), мукозит (16,2%), диарея (11,5%) и ладонно-подошвенный синдром (10,3%). В этой группе 106 из 188 пациентов, начавших прием сунитиниба в дозе 50 мг (56,4%), после перехода продолжали принимать полную дозу сунитиниба. Частота тяжелых нежелательных явлений (степень ≥ 3) была значительно снижена после перехода на режим 2/1 по сравнению с их количеством, зарегистрированным во время начального режима 4/2 (максимальная степень токсичности ≥ 3 : 45,7% в фазе 4/2 по сравнению с 8,2% в фазе 2/1, $p < 0,001$). Распространенность некоторых видов токсичности 3–4-й степени, таких как слабость (10,1% в фазе 4/2 против 0% в фазе 2/1, $p < 0,001$),

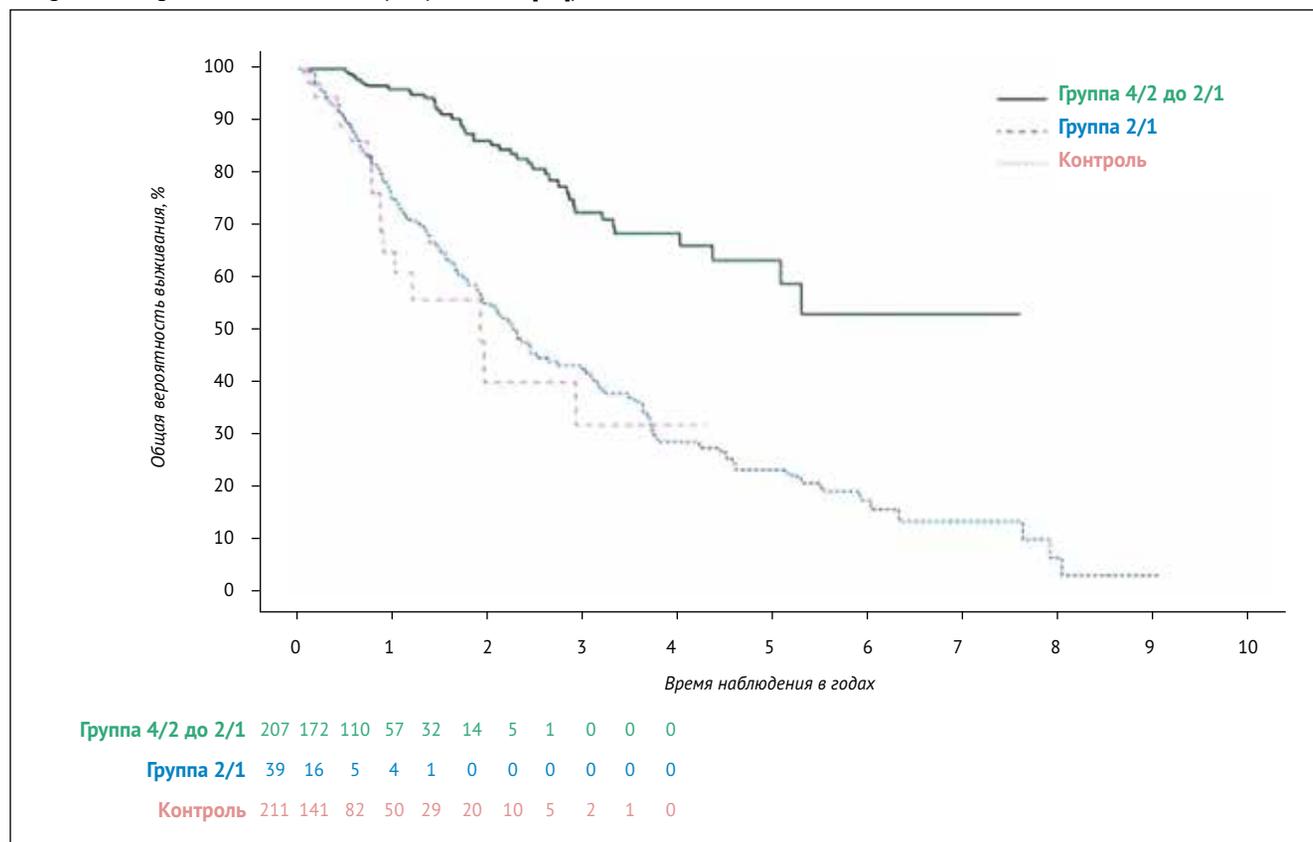
артериальная гипертензия (9,1% против 2,4%, $p = 0,007$), ладонно-подошвенный синдром (10,1% против 3,4%, $p = 0,003$) и тромбоцитопения (7,7% против 0,5%, $p < 0,001$), также была меньше. Максимальная степень токсичности (≥ 3) была значительно ниже у 106 пациентов группы 4/2→2/1, которые получали полную дозу сунитиниба (50 мг) после перехода на режим 2/1 (41,5% против 6,6%, $p < 0,001$). Частота нежелательных явлений ≥ 3 -й степени в группе 2/1 составила 26,8% с общей частотой нежелательных явлений в 80,5% и диареей как наиболее частым тяжелым нежелательным явлением (12,2%) [17, 18].

В группе 4/2→2/1 медиана общей продолжительности лечения составила 28,2 мес. (IQR: 14,2–70,8). В этой же группе средняя медиана общей продолжительности лечения с исходным режимом 4/2 составила 4,3 мес. (IQR: 2,0–12,0) и 19,7 мес. (IQR: 7,3–NR) в группе с режимом 2/1. В группах 2/1 и 4/2 медиана общей продолжительности лечения составила 7,8 мес. (IQR: 5,8–22,4) и 9,7 мес. (IQR: 5,3–16,7) соответственно. Медиана ВБП составила 30,2 мес. (95% ДИ 23,2–47,1) в группе 4/2→2/1, 10,4 мес. (95% ДИ 7,7–23,0) в группе 2/1 и 9,7 мес. (95% ДИ 8,9–11,7) в группе 4/2 (рис. 1).

Медиана ОВ не была достигнута в группе 4/2→2/1, 36-месячная выживаемость составила 72,7% (95% ДИ 63,3–79,9), 23,2 мес. (95% ДИ 10,6–NE) – в группе 2/1 (выживаемость 32,0%, 95% ДИ 11,6–54,7) и 27,8 мес. (95% ДИ 23,1–35,8) – в группе 4/2 (выживаемость 42,3%, 95% ДИ 34,5–50,0) (рис. 2).

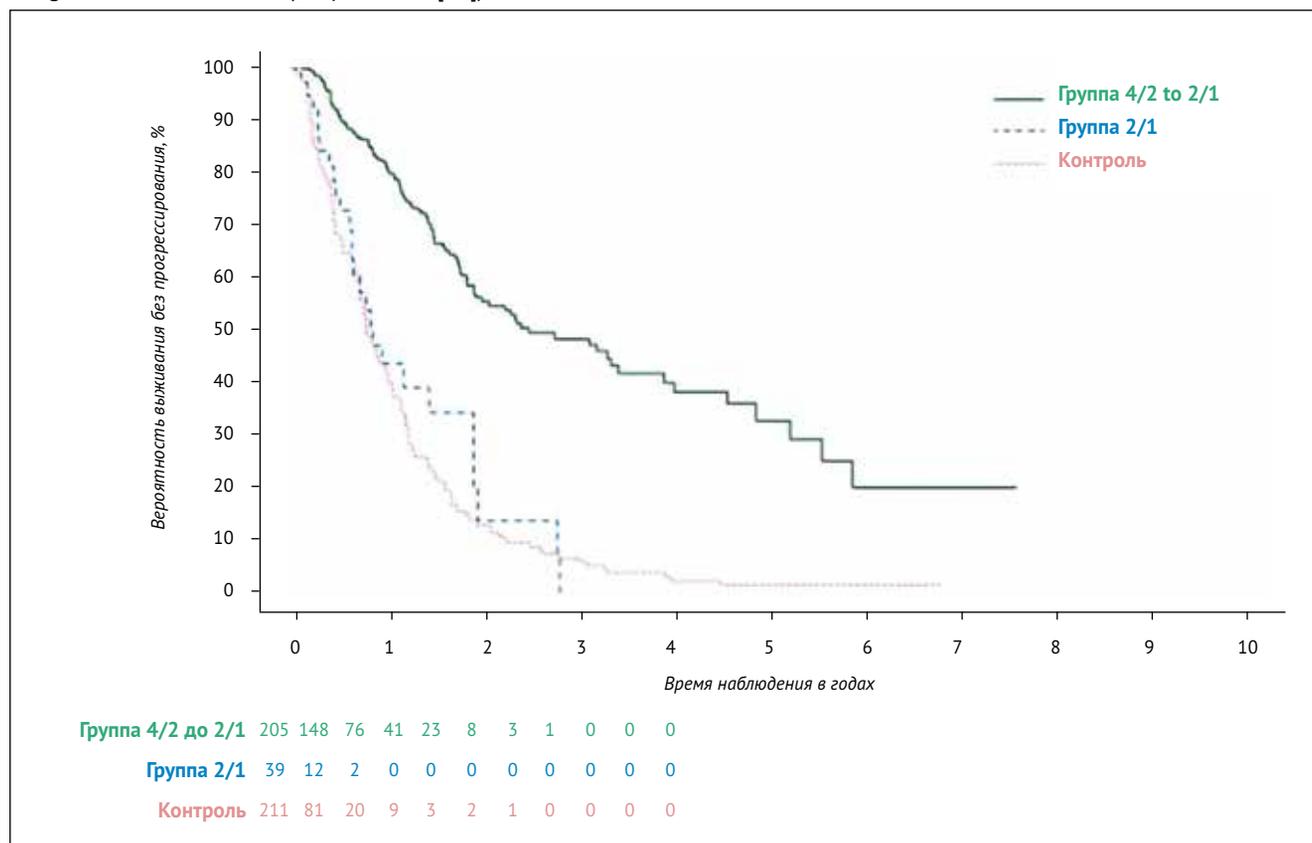
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования (адаптировано из [11])

● **Figure 1.** Progression-free survival (adapted from [11])



* 3 пациента в группе 4/2→2/1 и 2 пациента в группе 2/1 не подлежали оценке по ВБП

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость (адаптировано из [11])
 ● **Figure 2.** Overall survival (adapted from [11])



* 1 пациент в группе 4/2→2/1 и 2 пациента в группе 2/1 не подлежали оценке по ОБ

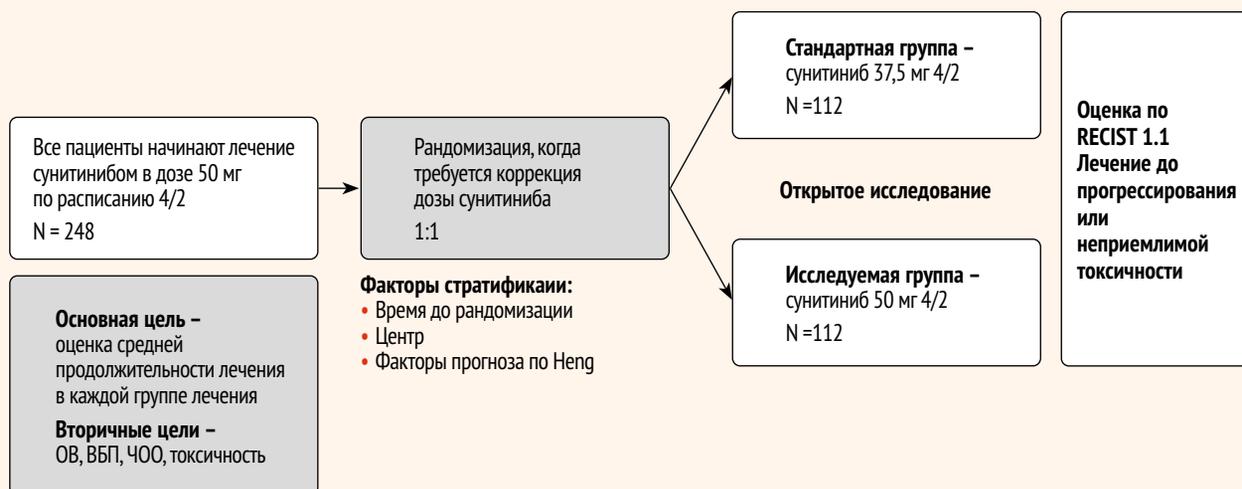
После корректировки критериев IMDC 36-месячные показатели ВБП и ОБ составили 45,5% (95% ДИ 37,8–52,9), 16,9% (95% ДИ 12,7–21,6) и 6,9% (95% ДИ 6,4–7,4); 74,1% (95% ДИ 61,1–83,3), 39,4% (95% ДИ 24,4–54,0) и 39,5% (95% ДИ 33,2–45,7) в 4/2→2/1, 2/1 группах и контрольной группе соответственно.

Приведенный анализ показывает, что пациенты с мПКР, перешедшие из-за нежелательных явлений с терапии сунитинибом по стандартной схеме 4/2 на режим 2/1, действительно демонстрируют лучший профиль безопасности. Имеются данные о значительном снижении общей токсичности 3–4-й степени, а также о снижении частоты специфической лекарственной токсичности, такой как утомляемость, артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром и тромбоцитопения. Эти нежелательные явления были зарегистрированы как в исследованиях III фазы, так и в клинической практике, что потенциально может ухудшить оптимальное использование сунитиниба [17, 18]. Более того, переход с режима приема сунитиниба 4/2 на режим 2/1 после появления клинически значимой токсичности не вызывал снижения эффективности. В этом исследовании пациенты, перешедшие к графику 2/1, получили более длительную общую продолжительность лечения, что можно объяснить снижением частоты неуправляемой токсичности. Несмотря на эти обнадеживающие результаты, они должны рассматриваться как предварительные и требующие дальнейшего подтверждения в крупных проспективных контролируемых исследованиях.

Другое исследование, посвященное режиму дозирования сунитиниба (SURF), которое представляет собой проспективное многоцентровое рандомизированное открытое исследование, в котором пациенты были рандомизированы между 2 схемами лечения (стандартная схема 4/2 против экспериментальной 2/1). Стандартный режим 4/2 определялся как 2 периода и включал 4 нед. приема сунитиниба, за которыми следовали 2 нед. перерыва; исследуемый режим 2/1 определялся как 2 периода, включавшие 2 нед. приема сунитиниба, за которыми следовала 1 нед. перерыва. При включении все пациенты начинали принимать сунитиниб по рекомендованной схеме 4/2 с дозой сунитиниба в 50 мг однократно ежедневно. Когда требовалась коррекция дозы сунитиниба, пациенты были рандомизированы между двумя группами: в одной группе доза сунитиниба снижалась до 37,5 мг 1 раз в сутки, в другой группе лечение проводилось препаратом в дозе 50 мг один раз в день (группа 2/1). Дизайн исследования представлен на рис. 3 [19].

Целью этого рандомизированного клинического исследования являлось установление приемлемости исследуемого режима 2/1 с точки зрения эффективности и токсичности. Для этого французского исследования было открыто около 20 сайтов с целью привлечения пациентов, в общей сложности в него было включено 248 чел., рандомизированных в две группы (124 пациента в каждой группе). Общая продолжительность исследования (между первым включением и окончательным анализом) оценивалась в 60 мес.

● **Рисунок 3.** Дизайн исследования SURF (адаптировано из [19])
 ● **Figure 3.** SURF study design (adapted from [19])



В 2019 г. в исследование SURF было включено 80 пациентов, что сделало его крупнейшим среди исследований, оценивающих вопрос об альтернативном режиме 2/1 для сунитиниба. По сравнению с текущими доступными данными это исследование сможет предоставить более надежные сведения об альтернативном режиме терапии сунитинибом при мПКР. Исследование SURF изучает значимый для клинической практики вопрос о том, как лучше регулировать терапию сунитинибом при возникновении побочных эффектов. В настоящее время сунитиниб продолжает демонстрировать высокую эффективность [20] и рассматривается в качестве адъювантной терапии для пациентов с высоким риском после получения результатов исследования S-TRAC, показавшего, что препарат улучшает ВБП у таких больных [21]. В этом исследовании пациенты начали прием сунитиниба в дозе 50 мг по схеме 4/2. При развитии токсичности проводились перерывы в приеме или снижение дозы до 37,5 мг/сут. Данные решения принимались в зависимости от вида токсичности и степени тяжести. В группе сунитиниба 48,8% пациентов имели нежелательные явления III степени и 12,1% – IV степени тяжести. Более того, относительно HRQoL по большинству субшкал QLQ-C30 пациенты в группе сунитиниба имели более низкие баллы, чем в группе плацебо. В группе сунитиниба снижение дозы и прерывание лечения из-за нежелательных явлений произошло у 34,3 и 46,4% пациентов соответственно, а прекращение лечения из-за нежелательных явлений произошло у 86 пациентов (28,1%).

Таким образом, результаты испытания SURF предоставляют полезные данные для клиницистов, работающих с пациентами с почечноклеточным раком, о том, как регулировать прием сунитиниба в случае токсичности.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

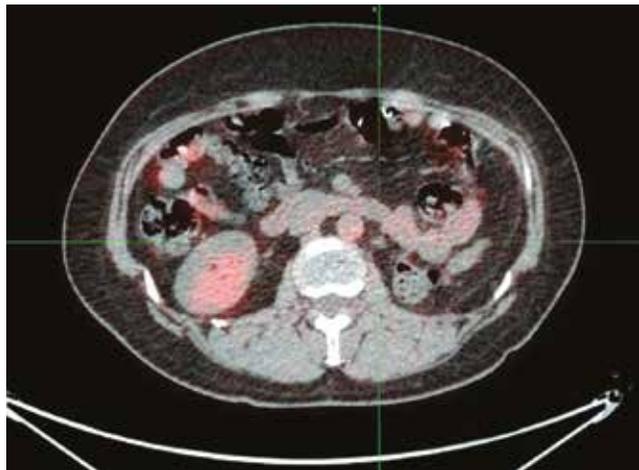
Пациентка А., 1971 г. р., в апреле 2020 г. впервые обратилась в Республиканский клинический онкологический диспансер с жалобами на боли в поясничной области слева.

До начала эры диагностики методом УЗИ в большинстве случаев почечноклеточный рак определялся при наличии 3 основных симптомов: макрогематурии, прощупываемого образования в животе и болевого синдрома. При дообследовании было выявлено наличие опухоли левой почки, забрюшинной и внутригрудной лимфоаденопатии специфического генеза. По данным КТ от 04.04.2020 г. была сделана картина опухоли левой почки по шкале RENAL 10. Была обнаружена лимфоаденопатия лимфоузла ворот левой почки, забрюшинная и внутригрудная лимфоаденопатия.

На момент обращения пациентки в лечебное учреждение был констатирован распространенный опухолевый процесс. Вопрос о циторедуктивных операциях при мПКР актуален и в наше время. Однако в исследовании CARMENA, в котором сравнивались результаты лечения 450 больных светлоклеточным мПКР групп промежуточного и плохого прогноза по критериям MSKCC, рандомизированных на группу нефрэктомии + сунитиниб (стандартная терапия) и группу сунитиниба, было показано, что терапия сунитинибом не уступает по эффективности выполнению нефрэктомии с последующей терапией сунитинибом у больных мПКР групп промежуточного и плохого прогноза [22, 23]. Но в любом случае остается возможность циторедуктивной операции при мПКР благоприятного и в ряде случаев промежуточного прогноза. Немедленная циторедуктивная нефрэктомия рекомендована пациентам с олигометастазами, если возможно выполнить их полное удаление. Отсроченная циторедуктивная нефрэктомия показана пациентам группы промежуточного прогноза со светлоклеточным мПКР, которым будет проводиться системная терапия сунитинибом [23, 24]. В пользу резекции почки может свидетельствовать работа А. Antonelli et al. [23, 25].

07.05.2020 г. пациентке произведена циторедуктивная лапароскопическая резекция левой почки. Послеоперационный период характеризовался отсутствием осложнений, и пациентка на 5-е сут. была выписана из стационара. Морфологическое заключение: папиллярный почечноклеточный рак тип 1, G2 по Фурману с врастанием

- **Рисунок 4.** ПЭТ КТ до начала терапии сунитинибом (таргетный забрюшинный лимфоузел)
- **Figure 4.** PET CT scan before sunitinib therapy (the target retroperitoneal lymph node)

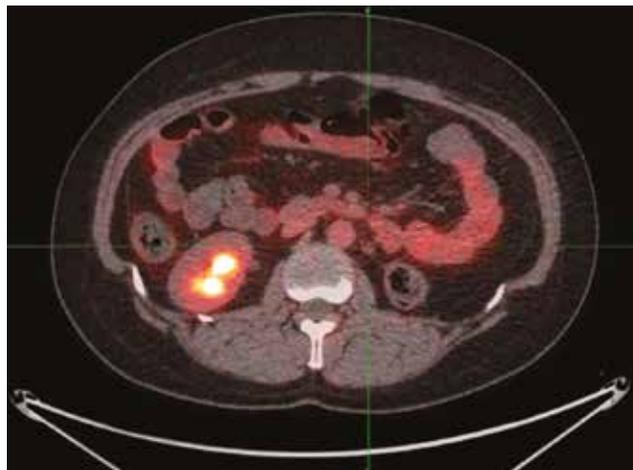


в псевдокапсулу опухоли. В ткани почки и прилежащей паранефральной клетчатке опухолевой ткани не обнаружено. В отдельно присланных фрагментах жировой клетчатки было обнаружено наличие опухолевой ткани. Пациентка была отнесена к группе промежуточного прогноза по IMDC, т. к. имелись два фактора: уровень гемоглобина менее ВГН (104 г/л) и время от диагностирования до начала лекарственной терапии составляло менее 1 года. Также следует отметить наличие в анамнезе серонегативного ревматоидного артрита в развернутой стадии, длительность болезни составляла более 1 года при наличии типичной симптоматики. По поводу ревматоидного артрита пациентка получала препараты из группы НПВС и метотрексат в дозе до 25 мг в нед. Наличие аутоиммунного заболевания в анамнезе, а не иммунотерапии распространенного ПКР, послужило основанием для назначения ингибиторов тирозинкиназы.

29.05.2020 г. пациентке была начата терапия сунитинибом по 50 мг/сут согласно клиническим рекомендациям. Доза сунитиниба 50 мг/сут достаточна для получения целевых концентраций препарата в плазме, необходимых для ингибирования PDGFR и VEGFR, а применяемая в режиме 4/2 нед. она обеспечивает удовлетворительную клиническую эффективность [20, 26].

Во время терапии были отмечены следующие нежелательные явления: эпизоды лейкопении I ст., диарея III ст., тромбоцитопения II ст. В течение первых 2 мес. терапии отмечалась выраженная артериальная гипертензия. Артериальное давление достигало 190/130 мм рт. ст. Коррекция артериальной гипертензии проводилась комбинациями антигипертензивных препаратов. Оценка нежелательных явлений осуществлялась в соответствии с NCI CTCAE v5.0. С учетом выраженных нежелательных явлений пациентке после двух курсов терапии сунитинибом в режиме 4/2 была произведена замена на схему 2/1. Смена режима на 2/1, а не редукция дозы до 37,5 мг, по нашему мнению, обеспечивает более высокую клиническую эффективность. В исследовании II фазы RESTORE сравнивались эффек-

- **Рисунок 5.** ПЭТ КТ после 6 мес. терапии сунитинибом, констатирован частичный ответ
- **Figure 5.** PET CT scan after 6 months of sunitinib therapy, a partial response was observed



тивность и безопасность схем терапии сунитинибом 2/1 и 4/2 у 74 пациентов со светлоклеточным мПКР. Схема 2/1 оказалась ассоциирована со значимым увеличением 6-месячной выживаемости без отказа от лечения (с 44 до 63%), медианы времени до неудачи лечения (с 6,0 до 7,6 мес.), со снижением частоты нейтропении (с 61 до 37%) и усталости (с 83 до 58%), а также с уменьшением времени до первого снижения дозы [10, 20]. Оценка эффективности терапии проводилась методом ПЭТ КТ. Таргетным очагом был расценен забрюшинный лимфоузел размером до 30 мм (рис. 4).

После замены режима 4/2 на 2/1 нежелательные явления, отмеченные ранее, разрешились. Артериальная гипертензия была успешно купирована комбинацией антигипертензивных препаратов. На контрольном ПЭТ КТ через 6 мес. терапии был отмечен частичный ответ (рис. 5).

В настоящее время пациентка продолжает терапию сунитинибом в режиме 2/1, общее время терапии составляет 23 мес. Переносимость сунитиниба в настоящее время удовлетворительная, артериальная гипертензия купирована адекватно. Лучшая переносимость режима 2/1 также продемонстрирована в ряде ретроспективных исследований [10, 14, 17, 27]. На основании этих данных в России дозовый режим 2/1 разрешен к использованию у пациентов с плохой индивидуальной переносимостью режима 4/2.

ОБСУЖДЕНИЕ

До недавнего времени стандартом 1-й линии терапии у пациентов групп благоприятного и промежуточного прогноза IMDC 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 сунитиниба. В регистрационном исследовании сунитиниб продемонстрировал приемлемый и предсказуемый спектр нежелательных явлений [5, 20].

В настоящее время развитие производства иммуноонкологических препаратов отодвигает ингибиторы тирозинкиназ первого поколения на второй план. Также для иммуноонкологических препаратов существует достаточно специфичный профиль токсичности. Следует с особой осторожностью подходить к назначению иммуноонкологической терапии пациентам с аутоиммунными заболеваниями. В частности, при наличии серьезных аутоиммунных заболеваний назначение ингибиторов контрольных точек противопоказано.

Ингибитор тирозинкиназ первого поколения (сунитиниб) достаточно хорошо изучен, в т. ч. с точки зрения его безопасности. Одним из оптимальных режимов терапии при выраженных нежелательных явлениях является прием суточной дозы в 50 мг при более частых перерывах: 2 нед. лечения с последующей паузой в 1 нед. Этот режим при той же интенсивности дозы уменьшает побочные эффекты и способствует сохранению качества жизни (HRQoL). В нескольких проведенных исследованиях была продемонстрирована клиническая эффективность режима 2/1 при меньшей токсичности. В исследовании RAINBOW была проведена оценка модифицированного режима приема 2/1, демонстрирующего лучшую переносимость и клиническую эффективность [7, 13–16]. Медиана ОВ не была достигнута в группе 4/2→2/1, 36-месячная выживаемость составила 72,7% в группе 2/1 и 27,8 мес. в группе 4/2. В исследовании II фазы RESTORE сравнивались эффективность и безопасность схем терапии сунитинибом 2/1 и 4/2 у 74 пациентов со светлоклеточным мПРК. Схема 2/1 оказалась ассоциирована со значимым увеличением 6-месячной выживаемости без отказа от лечения (с 44 до 63%), медианы времени до неудачи лечения (с 6,0 до 7,6 мес.), со снижением частоты

нейтропений (с 61 до 37%) и усталости (с 83 до 58%), а также с уменьшением времени до первого снижения дозы [10, 20].

В приведенном клиническом наблюдении пациентка находилась в группе промежуточного прогноза по IMDC и имела в анамнезе ревматоидный артрит, что послужило показанием для назначения сунитиниба в качестве первой линии терапии мПРК. Нежелательные явления потребовали редуциции дозы или смены режима терапии. Замена режима терапии 4/2 на 2/1 позволила улучшить переносимость лечения и обеспечить достаточно долгосрочный эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день применение сунитиниба в качестве терапии первой линии для пациентов с мПРК является актуальным: существуют группы пациентов с имеющимися в анамнезе аутоиммунными заболеваниями, при которых противопоказано назначение препаратов из группы ингибиторов контрольных точек. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует возможности контроля заболевания с применением достаточно хорошо изученного препарата. Пациентка на протяжении более чем 23 мес. получает терапию сунитинибом с частичным ответом и удовлетворительной переносимостью. Также следует отметить равную эффективность режимов терапии сунитинибом 4/2 и 2/1 с лучшей переносимостью последнего. Смена режима на 2/1 позволила сохранить качество жизни при успешном контроле заболевания.



Поступила / Received 16.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2022

Принята в печать / Accepted 11.04.2022

Список литературы / References

- Abrams TJ., Lee L.B., Murray L.J., Pryer N.K., Cherrington J.M. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther.* 2003;2(5):471–478. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12748309/>.
- Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1):327–337. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538485/>.
- O'Farrell A.M., Abrams TJ., 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>.
- 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>.
- Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M., Curti B.D., George D.J., Hudes G.R. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006;295(21):2516–2524. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2516>.
- Каллинский А.С., Алексеев Б.Я. Эффективность Сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки. *Онкоурология.* 2009;3(3):63–67. Режим доступа: <https://oncology.abvpress.ru/oncur/article/view/272>. Kalpinskiy A.S., Alekseev B.Ya. Efficacy of sunitinib in the targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Onkourologiya.* 2009;3(3):63–67. (In Russ.) Available at: <https://oncology.abvpress.ru/oncur/article/view/272>.
- Najjar Y.G., Mittal K., Elson P., Wood L., Garcia J.A., Dreicer R., Rini B.I. A 2 weeks on and 1 week off schedule of sunitinib is associated with decreased toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2014;50(6):1084–1089. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.025>.
- Jonasch E., Slack R.S., Geynisman D.M., Hasanov E., Milowsky M.I., Rathmell W.K. et al. Phase II Study of Two Weeks on, One Week off Sunitinib Scheduling in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(16):1588–1593. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.1485>.
- Bjarnason G.A., Knox J.J., Kollmannsberger C.K., Soulieres D., Ernst D.S., Zaleski P. et al. The efficacy and safety of sunitinib given on an individualised schedule as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: A phase 2 clinical trial. *J Clin Oncol.* 2019;108:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.006>.
- Lee J.L., Kim M.K., Park I., Ahn J.-H., Lee D.H., Ryou H.M. et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2300–2305. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv357>.
- Bracarda S., Iacovelli R., Boni L., Rizzo M., Derosa L., Rossi M. et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(10):2107–2113. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv315>.
- Kalra S., Rini B.I., Jonasch E. Alternate sunitinib schedules in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1300–1304. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv030>.
- Kondo T., Takagi T., Kobayashi H., Iizuka J., Nozaki T., Hashimoto Y. et al. Superior tolerability of altered dosing schedule of sunitinib with 2-weeks-on and 1-week-off in patients with metastatic renal cell carcinoma – comparison to standard dosing schedule of 4-weeks-on and 2-weeks-off. *Jpn J Clin Oncol.* 2014;44(3):270–277. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyt232>.
- Atkinson B.J., Kalra S., Wang X., Bathala T., Corn P., Tannir N.M., Jonasch E. Clinical outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with alternative sunitinib schedules. *J Urol.* 2014;191(3):611–618. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.08.090>.
- Neri B., Vannini A., Brugia M., Muto A., Rangan S., Rediti M. et al. Biweekly sunitinib regimen reduces toxicity and retains efficacy in metastatic renal cell carcinoma: a single-center experience with 31 patients. *Int J Urol.* 2013;20(5):478–483. <https://doi.org/10.1111/ij.1442-2042.2012.03204.x>.
- Bjarnason G.A., Khalil B., Hudson J.M., Williams R., Mitot L.M., Atri M. et al. Outcomes in patients with metastatic renal cell cancer treated with individ-

- ualized sunitinib therapy: correlation with dynamic microbubble ultrasound data and review of the literature. *Urol Oncol.* 2014;32(4):480–487. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.10.004>.
17. Bracarda S., Sisani M., Marrocolo F., Hamzaj A., del Buono S., De Simone V. GOAL: an inverse toxicity-related algorithm for daily clinical practice decision making in advanced kidney cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;89(3):386–393. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.09.002>.
 18. Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. *Oncologist.* 2011;16(Suppl. 2):32–44. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-S2-32>.
 19. Mouillet G., Paillard M.-J., Maurina T., Vernerey D., Hon T.N.T., Almotlak H. et al. Open-label, randomized multicentre phase II study to assess the efficacy and tolerability of sunitinib by dose administration regimen (dose modification or dose interruptions) in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma: study protocol of the SURF trial. *Trials.* 2018;19(1):221. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2613-8>.
 20. 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>.
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.* 2021;(9):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-89-94>.
 21. Ravaud A., Motzer R.J., Pandha H.S., George D.J., Pantuck A.J., Patel A. et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246–2254. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611406>.
 22. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., Colas S., Beauval J.-B., Bensalah K. et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(5):417–427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803675>.
 23. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Рак почки: что нового в 2018 году. *Онкоурология.* 2018;14(4):48–52. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52>.
 24. Matveev V.B., Markova A.S. Renal cell carcinoma: What's new in 2018. *Onkourologiya.* 2018;14(4):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52>.
 25. Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bensalah K., Dabestani S., Fernández-Pello S. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799–810. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011>.
 26. Antonelli A., Minervini A., Sandri M., Bertini R., Bertolo R., Carini M. et al. Below Safety Limits, Every Unit of Glomerular Filtration Rate Counts: Assessing the Relationship Between Renal Function and Cancer-specific Mortality in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2018;74(5):661–667. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.029>.
 27. Меньшиков К.В., Измаилов А.А., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Чалов В.С., Меньшикова И.А. и др. Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии. *Медицинский совет.* 2021;(20):138–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
Menshikov K.V., Izmailov A.A., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Chalov V.S., Menshikova I.A. et al. Metastatic renal cell carcinoma, the possibility of targeted therapy. *Case. Meditsinskiy Sovet.* 2021;(20):138–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
 28. Bracarda S., Negrier S., Casper J., Porta C., Schmidinger M., Larkin J. et al. How clinical practice is changing the rules: the sunitinib 2/1 schedule in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(3):227–233. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1276830>.

Информация об авторах:

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

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

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №VI, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Измаилов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; профессор кафедры урологии с курсом 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

Чалов Виталий Сергеевич, заведующий отделением радиотерапии, врач-радиотерапевт, Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи»; 450000, 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 отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Попова Екатерина Владимировна, врач-онколог, заведующая отделением амбулаторной противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>

Липатов Данила Олегович, студент лечебного факультета, 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.), Oncologist, Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor, Department of Oncology with Oncology and Pathological Anatomy Courses, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of Cancer Drug Therapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Surgery No. 6, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru; Professor, Department of Urology with an Institute of Continuing Professional Education Course, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru;

Vitaliy S. Chalov, Head of Department of Radiotherapy, Radiotherapist, Center for Nuclear Medicine “PET-Technology”; 58, Bldg. 2, Rikhard Zorge St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8779-4074>; v.chalov@pet-net.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist, Cancer Drug Therapy Department No. 1, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Ekaterina V. Popova, Oncologist, Head of Department of Outpatient Cancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>

Daniil O. Lipatov, Student, Faculty of General Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com

Вторая линия терапии метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай применения препарата винфлунин

А.А. Грицкевич^{1,2}, А.Ю. Попов¹, И.Г. Русаков³, Э.К. Возный³, В.А. Макаров¹, Д.И. Гриднев¹, Т.П. Байтман^{1✉}, bit.t@mail.ru, С.В. Мишугин³, И.В. Новикова³, С.В. Хромова¹

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

Резюме

Уротелиальный рак занимает значительное место в рутинной практике лечения онкологических заболеваний. Системное противоопухолевое лечение пациентов с метастатическим уротелиальным раком в первой линии на данный момент достаточно хорошо изучено, имеет свои стандарты, внедренные в клиническую практику. Однако остается актуальной проблема выбора противоопухолевого лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком во второй линии. Одной из опций лечения таких пациентов является винфлунин. В данной статье представлен клинический случай успешного лечения метастатического уротелиального рака во второй линии винфлунином. Пациентка 63 лет с диагнозом «С65 – Уротелиальный рак лоханки левой почки Т3NOM1, IV стадия, метастазы в кости». Состояние после циторедуктивной левосторонней нефрэктомии, парааортальной лимфаденэктомии от 16.04.2021. Сопутствующая патология: Анемия. Сахарный диабет 2-го типа. Гипертоническая болезнь. В качестве 1-й линии лечения проведено 6 курсов ПХТ по схеме: цисплатин + гемцитабин. Оценка эффекта производилась по данным МСКТ трех зон и остеосцинтиграфии в соответствии с Recist 1.1. Наилучший ответ получен после 4-го цикла в августе 2021 г. в виде стабилизации. В октябре 2021 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование. С октября 2021 г. проводится ХТ 2-й линии винфлунином в монорежиме. Все нежелательные явления хорошо контролируются и не требуют отмены препарата. По данным контрольного обследования после 8 циклов достигнута стабилизация. В настоящее время пациентка продолжает получать терапию винфлунином. Таким образом, винфлунин продемонстрировал эффективность во второй линии терапии платинорезистентного рецидива уротелиального рака.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, метастатический рак мочевого пузыря, винфлунин, химиотерапия, вторая линия, клинический случай

Для цитирования: Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Русаков И.Г., Возный Э.К., Макаров В.А., Гриднев Д.И., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Новикова И.В., Хромова С.В. Вторая линия терапии метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай применения препарата винфлунин. *Медицинский совет.* 2022;16(9):95–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-95-103>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Second line therapy for metastatic urothelial carcinoma. Clinical case of vinflunine use

Alexander A. Gritskovich^{1,2}, Anatoly Yu. Popov¹, Igor G. Rusakov³, Eduard K. Vozniy³, Vladislav A. Makarov¹, Danila I. Gridnev¹, Tatiana P. Baitman^{1✉}, bit.t@mail.ru, Sergey V. Mishugin³, Inna V. Novikova³, Stanislava V. Khromova¹

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 Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Urothelial cancer occupies a significant place in the routine practice of cancer treatment. Systemic antitumor treatment of patients with metastatic urothelial cancer in the first line is currently well studied, has its own standards, implemented in clinical practice. However, the problem of choosing antitumor treatment for patients with metastatic urothelial cancer in the second line remains relevant. Vinflunine is one of the treatment options for such patients. This article presents the case of successful treatment of metastatic urothelial cancer in the second line with vinflunine. A 63-year-old patient with a diagnosis of C65 Urothelial cancer of the pelvis of the left kidney T3NOM1, stage IV, bone metastases. Condition after cytoreductive left-sided nephrectomy, para-aortic lymphadenectomy from 04/16/2021. Concomitant pathology: Anemia. Diabetes mellitus TYPE 2 Hypertonic disease. As the 1st line of treatment, 6 courses of CT were performed according to the scheme: Cisplatin + Gemcitabine. The effect was evaluated according to MSCT data of 3 zones and bone scintigraphy in accordance with Recist 1.1. The best response was obtained after the 4th cycle in August 2021 in the form of stabilization. October 2021 follow-up examination revealed progression. Since October 2021, che-

motherapy of the 2nd line with Vinflunin is carried out in mono mode. All AEs are well controlled and do not require discontinuation of the drug. According to the results of the control examination, stabilization was achieved. Thereby vinflunine has been shown to be effective as a second-line treatment for platinum-resistant recurrent urothelial cancer.

Keywords: urothelial carcinoma, metastatic bladder cancer, vinflunin, chemotherapy, second line, clinical report

For citation: Gritskevich A.A., Popov A.Yu., Rusakov I.G., Vozniy E.K., Makarov V.A., Gridnev D.I., Baitman T.P., Mishugin S.V., Novikova I.V., Khromova S.V. Second line therapy for metastatic urothelial carcinoma. Clinical case of vinflunine use. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-95-103>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. в Российской Федерации выявлено 556 036 новых случаев злокачественных новообразований (в т. ч. 256 069 и 299 967 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Уротелиальный рак (рак мочевого пузыря как наиболее частое проявление в 95% случаев) составил 2,8% всех случаев вновь выявленных злокачественных новообразований. Как правило, опухоль возникает в возрасте от 50 до 80 лет, у мужчин встречается чаще, чем у женщин. Среди причин онкологической смертности уротелиальный рак занимает в России 9-е место, в мире – 10-е.

К факторам риска развития уротелиального рака относят: курение, прием некоторых цитостатических лекарственных препаратов, воздействие ароматических аминов (встречаются в нефтяной, лакокрасочной, химической и угольной промышленности), облучение мочевого пузыря с целью лечения опухоли другой локализации [1].

Терапия метастатической уротелиальной карциномы мало изменилась с тех пор, когда базовые исследования, опубликованные более 20 лет назад, установили стандарт терапии первой линии с использованием комбинаций химиопрепаратов на основе цисплатина, которые продемонстрировали эффективность в виде улучшения общей выживаемости (ОВ) [2–5].

Комбинации гемцитабина и паклитаксела изучались в качестве терапии первой линии и давали частоту ответа от 38 до 60%, но никогда не тестировались в рандомизированных исследованиях [6–8]. Рандомизированное исследование II фазы оценивало профиль эффективности и переносимости двух схем на основе винфлунина (винфлунин/гемцитабин по сравнению с винфлунином/карбоплатином). Оба режима показали одинаковую частоту общего ответа (ЧОО) и ОВ с меньшей гематологической токсичностью для комбинации винфлунин/гемцитабин [9]. Тем не менее неплатиновая комбинированная химиотерапия не рекомендуется для использования в качестве первой линии у пациентов, отвечающих критериям платиновой терапии.

Использование монокимиотерапии было связано с различной частотой ответа. Ответы на отдельные агенты обычно непродолжительны, полные ответы редки, и о долгосрочной безрецидивной выживаемости не сообщалось. Таким образом, монокимиотерапия не рекомендуется для лечения первой линии у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой.

В 2020 г. были опубликованы результаты трех исследований III фазы, в которых изучалось использование иммунотерапии в качестве терапии первой линии у пациентов, отвечающих требованиям назначения платины. Первым опубликованным исследованием было IMvigor130, в котором изучалась комбинация ингибитора лиганда программированной смерти 1 (PD-L1) атезолизумаба плюс химиотерапия платина/гемцитабин по сравнению с химиотерапией плюс плацебо по сравнению с одним атезолизумабом [10]. Преимущество первичной конечной точки выживаемости без прогрессирования (ВБП) для комбинации по сравнению с одной химиотерапией в группе ИТТ (популяция по назначенному лечению) было достигнуто (8,2 против 6,3 мес.), [отношение рисков {HR}: 0,82, 95% доверительный интервал {CI}: 0,70–0,96; $p = 0,007$]. ОВ не была значимой при промежуточном анализе при медиане наблюдения 11,8 мес. Небольшое преимущество ВБП при отсутствии преимущества ОВ подняло вопросы о его клинической значимости. Из-за последовательного дизайна тестирования сравнение химиотерапии с монотерапией атезолизумабом официально еще не проводилось.

Исследование KEYNOTE 361 имело очень похожий дизайн, в котором использовались ингибитор PD-1 пембролизумаб плюс гемцитабин/платина по сравнению с химиотерапией плюс плацебо по сравнению с одним пембролизумабом. Результаты первичных конечных точек ВБП и ОВ при сравнении пембролизумаба в сочетании с химиотерапией и химиотерапии в сочетании с плацебо в ИТТ-популяции не показали преимуществ комбинации [11].

В исследовании DANUBE сравнивали комбинацию иммунотерапии (иммунопрепараты IO-IO) ингибитора CTLA-4 Трелелиумаба и ингибитора PD-L1 Дурвалумаба с химиотерапией отдельно или только Дурвалумабом [12]. Совместная первичная конечная точка улучшения ОВ для комбинации IO-IO по сравнению с химиотерапией не была достигнута в группе ИТТ, равно как и ОВ не улучшилась для монотерапии дурвалумабом по сравнению с химиотерапией в PD-L1-позитивной популяции.

В заключение эти три исследования не поддерживают использование комбинации ингибиторов контрольных точек PD-1/L1 в сочетании с химиотерапией или комбинации двух IO-IO в качестве лечения первой линии.

Данные о второй линии химиотерапии сильно различаются и получены в основном из небольших одногрупповых исследований II фазы, за исключением одного рандомизированного исследования III фазы. Оправданным решением было повторное назначение пациентам препа-

ратов платины (ранее чувствительных к терапии), если прогрессирование возникло не ранее чем через 6–12 мес. после комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины первой линии.

Ответ на вторую линию в монотерапии такими препаратами, как паклитаксел (применялся в еженедельном режиме), наб-паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, оксалиплатин, ифосфамид, топотекан, пеметрексед, лапатиниб, гефитиниб и бортезомиб, варьировал от 0 до 28% в небольших исследованиях II фазы [13, 14]. Это привело к поиску новых подходов к терапии у таких пациентов.

Комбинированная терапия паклитакселом/гемцитабином показала хорошую частоту ответа в небольших одногрупповых исследованиях, но результатов рандомизированных исследований III фазы не приводилось [15, 16].

Поиск новых решений и подходов инициировал исследование с препаратом винфлулин. Это противоопухолевое средство, производное винкалкалоида. Винфлулин связывается с тубулином в/или около мест связывания винкалкалоидов, ингибируя их полимеризацию в микротрубочки, что приводит к подавлению непрерывного процесса, разрушению микротубулярной динамики, остановке митоза и к апоптозу. В исследованиях на животных винфлулин проявил значительную противоопухолевую активность в отношении широкого спектра человеческих ксенотрансплантатов, увеличил выживаемость животных в эксперименте и ингибировал рост опухоли. Основным активным метаболитом в крови является 4-О-деацетилвинфлулин, образующийся в результате действия различных эстераз. Все другие идентифицированные метаболиты образуются под воздействием изофермента цитохрома CYP3A4. Период полувыведения винфлулина равен 40 ч. Образование и выведение метаболита 4-О-деацетилвинфлулина происходит медленнее: его период полувыведения составляет приблизительно 120 ч. Выделение винфлулина и его метаболитов происходит с калом (2/3) и мочой (1/3) (Справочник лекарственных средств Vidal).

Винфлулин исследовался в рандомизированном клиническом исследовании III фазы и сравнивался с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) у пациентов с прогрессированием заболевания после первой линии химиотерапии на основе препаратов платины [17]. Винфлулин продемонстрировал свое преимущество по сравнению с НПТ в отношении ЧОО (8,6% vs 0%, $p = 0,0063$), медианы БПВ (3,0 vs 1,5 мес., $p = 0,0012$) и ОВ (6,9 vs 4,3 мес., $p = 0,0403$). Результаты показали умеренный общий ответ, клиническую пользу с благоприятным профилем безопасности и преимуществом в выживаемости, которое было статистически значимым только в популяции отобранных пациентов (не ИТТ). Общая выживаемость была достоверно выше в группе больных, отвечавших критериям включения (гематологические показатели, печеночная и почечная функции, статус ECOG 0–1). Приведенные данные продемонстрировали клинический эффект, хороший профиль безопасности винфлулина и самое главное – его преимущество в увеличении показателей выживаемости.

В этом исследовании второй линии при метастатическом переходном-клеточном раке были получены наибо-

лее достоверные данные по сравнению с другими подобными исследованиями [18]. Безусловно, уровень объективных ответов на химиотерапию зависит от прогностических факторов и распространения болезни до начала лечения. Как правило, у большинства пациентов во время терапии второй линии имеют место почечная дисфункция, неудовлетворительное функциональное состояние и сопутствующие заболевания. В связи с этим актуально провести сравнительный анализ эффективности и безопасности применения винфлулина.

В итальянском исследовании была оценена эффективность и безопасность винфлулина в неотобранной группе из 102 пациентов с метастатическим уротелиальным раком. Средний возраст пациентов составил 67 лет (от 45 до 83 лет). Среди наиболее частых сопутствующих заболеваний, с которыми пациенты обращались в начале исследования, были артериальная гипертензия (50,5%) и диабет (20,7%). Отдаленные метастазы присутствовали в забрюшинных лимфатических узлах (58%), легких (29,3%) и костях (20,2%). Показатели ECOG в начале лечения: 0 был у 31,3%, 1 – у 60,6% и 2 – у 8,1%. Наиболее частыми нежелательными явлениями любой степени тяжести были запор 70,6% (5,9%, степени 3–4), рвота 49,1% (2%, степени 3–4), нейтропения 48,1% (12,8%, степени 3–4) и боль в животе 34,3% (4,9%, 3–4-й класс). В среднем на одного пациента вводили 4 цикла винфлулина (диапазон 1–18). Медиана безрецидивной и общей выживаемости для всех пациентов ($N = 102$) составила 3,9 мес. (2,3–5,5) и 10 мес. (7,3–12,8) соответственно. Время до прогрессирования опухоли составило 4,3 мес. (2,6–5,9). Два пациента (2%) достигли полного ответа, 23 (22,5%) пациента имели частичный ответ на лечение, а у 42 (41,2%) отмечалась стабилизация процесса. Клиническая польза от винфлулина составила 65,7% [19]. В целом терапия винфлулином не приводила к существенным серьезным нежелательным явлениям. Исследователи обращали внимание на ожидаемую токсичность при назначении препарата.

В ретроспективном исследовании Médioni была попытка оценить эффективность и безопасность винфлулина в обычных условиях и определить прогностические факторы общей выживаемости. В исследовании приняли участие 20 центров (минимум 4 пациента, получавших лечение винфлулином по поводу распространенного или метастатического уротелиального рака после прогрессирования лечения на препаратах платины). Первичной конечной точкой была общая выживаемость. Вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования, частота радиологического ответа с использованием критериев RECIST и токсичность (СТС NCI v3). В этих центрах было зарегистрировано 134 пациента. Предыдущие линии химиотерапии получили (≥ 1 паллиативная): 1 и ≥ 2 у 69% и 26% пациентов соответственно. Объективно оцененное состояние (PS) было: ECOG 0, 1, 2 – у 25, 46 и 23% пациентов. Медиана ОВ = 8,2 мес. [6,5–9,4], ВБП = 4,2 мес. и ЧОО у 22%, медиана числа полученных циклов 5. В группах риска на основе ECOG от 0 до 3 и наличия неблагоприятных прогностических факторов (PS ≥ 1 , гемоглобин ≤ 10 г/дл и метастазы в печень) медиана общей выживаемости: 13,2,

9,9, 3,6 и 2,4 мес. ($P < 0,0001$) соответственно; 3,3 мес. (1,9–5,6) в подгруппе $PS \geq 2$. Это исследование оттенило рутинное лечение пациентов с метастатической уротелиальной карциномой и подтвердило эффективность винфлунина. Препарат безопасен у пациентов с сопутствующей желудочно-кишечной и гематологической патологией. Анализ прогностических факторов ОВ согласуется с базовыми исследованиями [20].

В европейском руководстве винфлуинин рекомендует для лечения распространенной или метастатической уротелиальной карциномы после неэффективности терапии препаратами платины. В проспективном исследовании Margitta Retz изучалась безопасность и эффективность винфлунина у пациентов с уротелиальной карциномой, ранее получавших препараты платины, в рутинной клинической практике. Были собраны данные о пациентах с распространенной или метастатической уротелиальной карциномой, получавших лечение винфлунином в 39 немецких больницах. Первичными конечными точками были токсичность и оценка методов лечения винфлунином. Вторичные цели включали общую частоту ЧОО, ОВ и прогнозирование рисков. Было набрано 77 пациентов, предварительно получавших платину. Винфлуинин назначался в качестве терапии второй линии (66%) или в последующих линиях лечения (21%). Треть пациентов получила не менее шести циклов винфлунина, а среднее число курсов составило 4,7. Начальная доза винфлунина 320 мг/м^2 была выбрана у 48% пациентов и 280 мг/м^2 – у 39%. Токсичность 3–4-й степени включала лейкопению (16,9%), анемию (6,5%), повышение активности печеночных ферментов (6,5%) и обстипацию (5,2%). Частота объективного ответа составила 23,4%, а ОВ – 7,7 мес. У пациентов с нулевым, одним, двумя или \geq тремя факторами риска медиана общей выживаемости составила 18,2, 9,5, 4,1 и 2,8 мес. соответственно ($p = 0,0005$; $HR = 1,82$). Терапия винфлунином оказывает существенное положительное влияние на неотобранную популяцию пациентов с запущенным раком мочевого пузыря, предварительно получавших препараты платины, которые проходят лечение в обычной клинической практике [21].

В отечественной практике у 34 пациентов с распространенным переходно-клеточным раком мочевыводящих путей оценивался винфлуинин во 2-й линии терапии. Нежелательные явления зарегистрированы в 33 (97,1%) случаях. Наиболее распространенными видами токсичности явилась гематологическая (58,8%) и гастроинтестинальная (41,1%). Но большинство нежелательных явлений были 1–2-й степени и хорошо контролировались. Летальных исходов, обусловленных нежелательными явлениями, не зарегистрировано. Полный ответ на лечение был отмечен у одного пациента (2,9%), частичный – у 5 (14,7%), стабилизация – у 19 (55,9%), прогрессирование – у 9 (26,5%). Длительность полного ответа составила 9,0 мес., медиана длительности частичного ответа – 8,0 мес., стабилизации – 3,5 мес. Медиана без прогрессирования и общей выживаемости – 3,9 и 6,4 мес. соответственно. В однофакторном анализе неблагоприятное влияние на общую выживаемость оказывали статус по шкале ECOG и начальная доза

винфлунина 250 мг/м^2 . Было сделано заключение, что эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии распространенного уротелиального переходноклеточного рака, резистентного к 1-й линии, при соблюдении данных отбора соответствуют результатам рандомизированного исследования III фазы и ранним результатам российского наблюдательного исследования [22].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве иллюстрации вышеизложенного хотим предложить клинический пример использования препарата винфлуинин на практике. Из истории известно, что пациентке 1958 г. р. был установлен диагноз «С65 Рак лоханки левой почки T3N0M1 [OSS], IV стадия». Была выполнена 16.04.2021 г. циторедуктивная левосторонняя нефруретерэктомия с парааортальной лимфаденэктомией. Осложнения заболевания: анемия 2-й ст. Сопутствующая патология: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь.

Из анамнеза заболевания известно, что 11 марта 2021 г. пациентка была госпитализирована в экстренном порядке с жалобами на макрогематурию со сгустками крови, учащенное болезненное мочеиспускание, тошноту и рвоту. С диагностической целью выполнена цистоскопия, при которой в просвете мочевого пузыря определялся лизированный геморрагический сгусток до 4 см в диаметре. Было произведено отмывание сгустка. В области устья левого мочеточника определялась опухоль, напоминающая цветную капусту. Для верификации диагноза выполнена биопсия образования. По результатам КТ-обследования, выполненного с внутривенным контрастированием от 11.03.2021 г., КТ-картина образования предпузырного и интрамурального отделов левого мочеточника, левосторонняя уретеропиелокаликоектазия, гидронефротическая трансформация левой почки. Также по данным КТ-исследования определялись остеобластические метастазы в костях таза и поясничных позвонках и узловая гиперплазия левого надпочечника. По результатам выполненной остеосцинтиграфии (ОСГ) от 30.03.2021 г. выявлялись множественные очаговые изменения костной ткани вторичного характера в костях черепа, передних и задних отрезках ребер обеих половин грудной клетки, левой лопатке, во всех отделах позвоночника, костях таза с обеих сторон, проксимальном отделе левой бедренной кости. После обследования 13.04.2021 г. пациентка госпитализирована в НИИЦ хирургии им. А.В. Вишневского для выполнения срочного оперативного вмешательства ввиду продолжающейся макрогематурии и безуспешности консервативных гемостатических мероприятий. 16.04.2021 г. выполнена операция – циторедуктивная нефруретерэктомия слева с парааортальной лимфаденэктомией. Гистологическое заключение от 22.04.2021 г.: инвазивная уротелиальная карцинома левой почки с поражением чашечек, лоханки и мочеточника, лимфоваскулярной, периневральной и венозной инвазией, вращением в клетчатку синуса почки, паренхиме почки с ее полным прорастанием

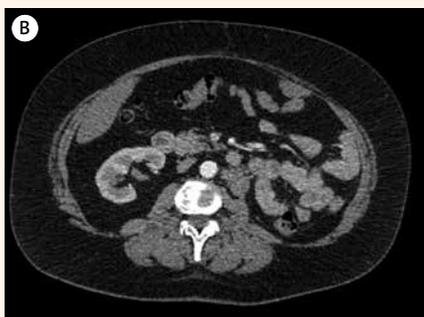
- **Рисунок 1.** Контроль в динамике образования в ложе удаленной левой почки. Данные КТ
- **Figure 1.** Repeat testing of changes in the tumour in the left renal bed after resection of kidney. CT findings



А. Перед началом ХТ: состояние после нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Васкуляризованное солидное образование в ложе удаленной левой почки 40 мм (рецидив опухоли)

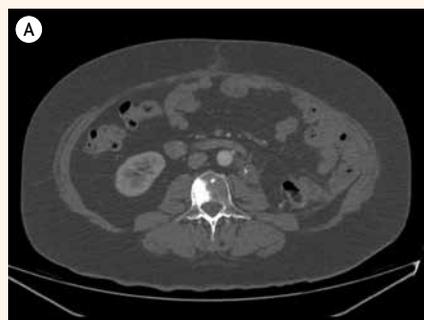


Б. После проведения 1-й линии ХТ: васкуляризованное солидное образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рецидив опухоли)

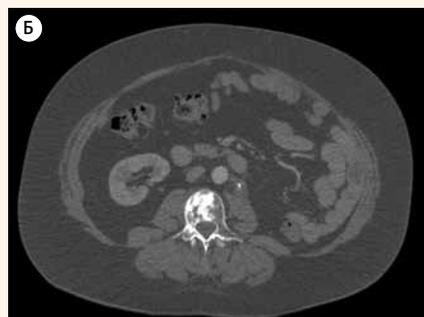


В. После проведения 2-й линии ХТ: васкуляризованное солидное образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рецидив опухоли)

- **Рисунок 2.** Контроль в динамике остеобластического очага в теле поясничного позвонка. Данные КТ
- **Figure 2.** Repeat testing of changes in the osteoblastic focus in the lumbar vertebral body. CT findings



А. Перед началом ХТ: остеобластический очаг в теле поясничного позвонка (неизмеряемый)



Б. После проведения 1-й линии ХТ: остеобластический очаг в теле и дужке поясничного позвонка (неизмеряемый), увеличение размера очага



В. После проведения 2-й линии ХТ: остеобластический очаг в теле и дужке поясничного позвонка (неизмеряемый), стабилизация размера очага

и началом инвазии в околопочечную клетчатку. В краях фрагментов почки, а также в крае клетчатки вокруг фрагмента мочеточника имеются структуры опухоли с явлениями термической деформации.

Далее пациентка была направлена для проведения лекарственной терапии в ГКБ им. Д.Д. Плетнева. Исходная оценка заболевания по Recist 1.1 перед началом химиотерапии (ХТ).

По данным КТ-исследования трех зон с в/в контрастированием от 02.06.2021 г.: состояние после нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Сольное васкуляризованное образование в ложе удаленной

почки слева 40 мм. Остеобластические метастазы в костях. Узловая гиперплазия левого надпочечника. Дивертикулез сигмовидной кишки.

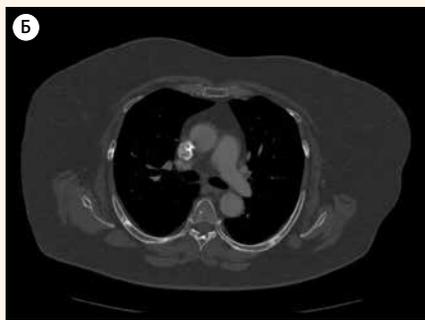
ОСГ от 07.06.2021 г. Очаги патологической гиперфиксации РФП в костях черепа, грудине, ребрах, левой лопатке, правой лопатке, во всех отделах позвоночника, костях таза, проксимальном отделе левой бедренной кости, верхней трети правой бедренной кости.

Оценка по Recist 1.1. Измеряемый очаг: образование в ложе удаленной левой почки 40 мм (рис. 1А). Неизмеряемые очаги: метастатические остеобластические очаги в костях (рис. 2А, 4А). Сумма измеряемых очагов: 40 мм.

- **Рисунок 3.** Контроль в динамике остеобластических очагов в 7-х ребрах. Данные КТ
- **Figure 3.** Repeat testing of changes in the osteoblastic foci in the 7th ribs. CT findings



А. До начала ХТ: 7-е ребро слева без видимых изменений

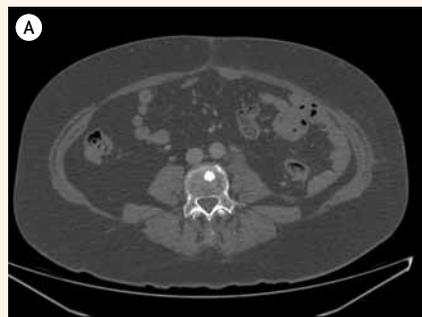


Б. После проведения 1-й линии ХТ: остеобластические очаги в 7-х ребрах (неизмеряемые)

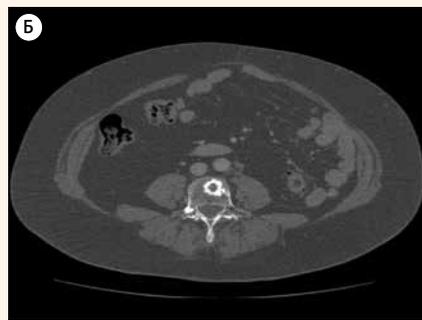


В. После проведения 2-й линии ХТ: остеобластические очаги в 7-х ребрах (неизмеряемые), стабилизация

- **Рисунок 4.** Контроль в динамике остеобластического очага в теле поясничного позвонка. Данные КТ
- **Figure 4.** Repeat testing of changes in the osteoblastic focus in the lumbar vertebral body. CT findings



А. До начала ХТ: остеобластический очаг в теле поясничного позвонка (неизмеряемый)



Б. После проведения 1-й линии ХТ: смешанного характера (остеобластический, остеолитический) очаг в теле поясничного позвонка (неизмеряемый), увеличение размера очага



В. После проведения 2-й линии ХТ: васкуляризированное солидное образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рецидив опухоли)

Учитывая распространенность процесса и данные гистологии, рекомендовано проведение 1-й линии ХТ комбинацией цисплатин + гемцитабин с включением остеомодифицирующей терапии.

С 09.06.2021 по 14.10.2021 г. было проведено 6 циклов ХТ по схеме цисплатин + гемцитабин. Лечение переносила удовлетворительно. Отмечались незначительно выраженные нежелательные явления 1-й степени по шкале СТСАЕ v. 5.0, включающие анемию, слабость, снижение аппетита, тошноту. Токсичность не повлияла на интервалы между курсами и не потребовала редукции доз препаратов. Наилучший ответ по критериям Recist 1.1 был отмечен

после 4-го цикла ХТ. Стабилизация процесса фиксировалась по данным объективного обследования КТ и ОСГ в августе 2021 г. Оценка эффекта по Recist 1.1 была выполнена также после 6 циклов ХТ.

По данным КТ-исследования с в/в контрастированием от 04.10.2021 г. Состояние после нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Сольное васкуляризированное образование в ложе удаленной почки слева 38 мм. Остеобластические метастазы в костях, увеличение количества очагов. Узловая гиперплазия левого надпочечника. Дивертикулез сигмовидной кишки. Заключение: отрицательная динамика.

ОСГ от 05.10.2021 г. Очаги патологической гиперфиксации РФП в костях черепа, грудине, ребрах, левой лопатке, правой лопатке, во всех отделах позвоночника, костях таза, проксимальном отделе левой бедренной кости, верхней трети правой бедренной кости. Новые очаги: задние отрезки 7 и 10 ребер слева, нижняя треть диафиза левой бедренной кости. Заключение: множественные очаговые изменения костной ткани вторичного характера. Отрицательная динамика по сравнению с исходными исследованиями.

Оценка по Recist 1.1. Измеряемый очаг: образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рис. 1Б). Неизмеряемые очаги: метастатические очаги в костях. Сумма измеряемых очагов 38 мм (до лечения 40 мм). Новые очаги: 7 и 10 ребра, левая бедренная кость (рис. 2Б, 3Б, 4Б). Ответ по критериям Recist 1.1 – прогрессия.

В связи с прогрессированием опухолевого процесса после проведения 1-й линии платиносодержащей ХТ 12.10.2021 г. начата 2-я линия ХТ препаратом винфлуинин по схеме 320 мг/м² 1 раз в 3 нед. Надо отметить, что в начале лечения винфлуинином соматический статус пациентки по шкале ECOG оценивался как равный 1, исходный уровень гемоглобина составил выше 110 г/л. Первое введение винфлуинина в дозе 320 мг/м² пациентка перенесла удовлетворительно, однако стала предъявлять жалобы на усилившуюся слабость, появление болей в костях и мышцах. При контрольном обследовании, КТ и ОСГ в декабре 2021 г. отмечена стабилизация. Далее, в феврале 2022 г., пациентка перенесла COVID-19.

При плановом контрольном обследовании в марте 2022 г.: КТ-исследование с внутривенным контрастированием от 10.03.2022 г. Резидуальные изменения легких после перенесенной вирусной пневмонии. Состояние после нефруретерэктомии слева, парааортальной лимфаденэктомии. Образование в ложе удаленной почки слева 38 мм. Множественные метастазы остеобластического характера в костях. Узловая гиперплазия левого надпочечника. Дивертикулез сигмовидной кишки.

ОСГ от 14.03.2022 г. Очаги патологической гиперфиксации РФП в костях черепа, грудине, ребрах, левой лопатке, правой лопатке, во всех отделах позвоночника, костях таза, проксимальном отделе левой бедренной кости, верхней трети правой бедренной кости, задних отрезках 7 и 10 ребер слева, нижней трети диафиза левой бедренной кости. Заключение: множественные очаговые изменения костной ткани вторичного характера. Без динамики по сравнению с исходными исследованиями.

Оценка по Recist 1.1. Измеряемый очаг: объемное образование в ложе удаленной левой почки 38 мм (рис. 1Б). Неизмеряемые очаги: метастатические очаги в костях (рис. 2Б, 3Б, 4Б). Сумма измеряемых очагов 38 мм (до лечения 40 мм). Ответ по критериям Recist 1.1 – стабилизация.

Всего с октября 2021 г. по март 2022 г. пациентка получила 8 введений винфлуинина. Нежелательные явления (НЯ) оценивались по NCI CTCAE v. 5.0: астения 3-й степени, боли в костях 2-й степени, миалгия 2-й степени. Гематологическая токсичность отмечалась в виде анемии 2-й степени и нейтропении 1-й степени. Явлений гастро-

интестинальной токсичности не отмечено. Все НЯ хорошо контролируются и не требуют отмены препарата. В настоящее время пациентка продолжает получать терапию винфлуинином и остеомодифицирующую терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время терапия винфлуинином зарегистрирована ESMO и Министерством здравоохранения РФ в качестве опции второй линии лечения метастатического уротелиального рака. В приведенных исследованиях, включающих и одно рандомизированное исследование III фазы, было показано, что, несмотря на умеренные показатели частоты объективного ответа опухоли на лечение, применение винфлуинина демонстрировало благоприятный профиль безопасности и преимущество в выживаемости по сравнению с НПТ. Приведенные данные отечественных исследований продемонстрировали клинический эффект, приемлемый профиль безопасности винфлуинина и его преимущество в увеличении показателей выживаемости. В представленном клиническом случае терапия винфлуинином продемонстрировала стойкий, длительный ответ на лечение, что было описано в нескольких приведенных выше международных исследованиях и сопоставимо с данными отечественных авторов. При этом, несмотря на наличие коморбидных заболеваний у пациентки, в ходе лечения винфлуинином отмечено меньшее количество клинически значимых нежелательных побочных явлений в отличие от платиносодержащих схем. Побочные эффекты, фиксированные в нашем клиническом случае, не выходили за рамки описанных осложнений в клинических исследованиях. Степень тяжести осложнений была приемлемой и не потребовала редукции дозы, что подтверждено и литературными источниками. Таким образом, можно отметить, что полученный в нашем центре результат в целом соответствует мировой и российской клинической практике. Тем не менее выбор терапии винфлуинином должен быть основан на оценке рисков и преимуществах препарата, его потенциальных выгодах.

ВЫВОДЫ

Терапия винфлуинином стала наиболее доступной и эффективной опцией для больной метастатической уротелиальной карциномой с прогрессией после проведения 1-й линии платиносодержащей химиотерапии. Терапия винфлуинином в данном случае позволила достичь контроля над заболеванием в виде длительной стабилизации, составляющей к настоящему времени более 6 мес. Безопасность терапии подтверждена профилем токсичности с контролируемым и нежелательными явлениями 1, 2, 3-й степени, что не потребовало редукции дозы или отмены лечения. Винфлуинин может быть препаратом выбора для пациентов в терапии уротелиальной карциномы, прогрессирующей после первой линии платиносодержащей терапии. 

Поступила / Received 11.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2022
Принята в печать / Accepted 12.05.2022

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2021. 252 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf?ysclid=l3badk8twu>. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Schachzadova O.A. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/11/zis-2020-elektronnaya-versiya.pdf?ysclid=l3badk8twu>.
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., Sonpavde G., Hutson T., Oh W.K. et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. *Lancet. Oncology*. 2011;12(3):211–214. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70275-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70275-8).
- Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., Sonpavde G., Hutson T., Oh W.K. et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2432–2438. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.8433>.
- Hussain S.A., Palmer D.H., Lloyd B., Collins S.I., Barton D., Ansari J., James N. D. A study of split-dose cisplatin-based neo-adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Oncol Lett*. 2012;3(4):855–859. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.563>.
- Hussain S.A., Stocken D.D., Riley P., Palmer D.H., Peake D.R., Geh J.I. et al. A phase I/II study of gemcitabine and fractionated cisplatin in an outpatient setting using a 21-day schedule in patients with advanced and metastatic bladder cancer. *Br J Cancer*. 2004;91(5):844–849. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602112>.
- Sternberg C.N., Calabrò F., Pizzocaro G., Marini L., Schnetzer S., Sella A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer*. 2001;92(12):2993–2998. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011215\)92:12<2993::aid-cnrc10108>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011215)92:12<2993::aid-cnrc10108>3.0.co;2-2).
- Meluch A.A., Greco F.A., Burris H.A. 3rd, O'Rourke T., Ortega G., Steis R.G. et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3018–3024. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.12.3018>.
- Calabrò F., Lorusso V., Rosati G., Manzione L., Frassinetti L., Sava T. et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. *Cancer*. 2009;115(12):2652–2659. <https://doi.org/10.1002/cncr.24313>.
- De Santis M., Wiechno P.J., Bellmunt J., Lucas C., Su W.C., Albiges L. et al. Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II trial (IASINT1). *Ann Oncol*. 2016;27(3):449–454. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv609>.
- Galsky M.D., Arijia J., Bamias A., Davis I.D., De Santis M., Kikuchi E. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1547–1557. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0).
- Powles T., Csószai T., Özgüroğlu M., Matsubara N., Géczi L., Cheng S.Y. et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):931–945. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00152-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00152-2).
- Powles T., van der Heijden M.S., Castellano D., Galsky M.D., Loriot Y., Petrylak D.P. et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1574–1588. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30541-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30541-6).
- Qing C., Rink M., Oechsle K., Seidel C., von Amberg G., Bokemeyer, C. Second Line Chemotherapy for Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma: Vinflunine and Beyond-A Comprehensive Review of the Current Literature. *J Urol*. 2016;195(2):254–263. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.06.115>.
- Raggi D., Miceli R., Sonpavde G., Giannatempo P., Mariani L., Galsky M.D. et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(1):49–61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv509>.
- Albers P., Park S.I., Niegisch G., Fechner G., Steiner U., Lehmann J. et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol*. 2011;22(2):288–294. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq398>.
- Fechner G., Siener R., Reimann M., Kobalz L., Albers P. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract*. 2006;60(1):27–31. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00663.x>.
- Bellmunt J., Théodore C., Demkov T., Komyakov V., Sengelov L., Daugaard G. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454–4461. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5534>.
- Жавлор: новые возможности в терапии больных метастатическим раком мочевого пузыря. X Юбилейный конгресс Российского общества онкоурологов. Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;3(3):34–38. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/6a5/onko_03_2015.pdf. Zhavor: new opportunities in the treatment of patients with metastatic bladder cancer. Anniversary Congress of the Russian Society of Oncurologists. Satellite symposium of the Pierre Fabre company. *Effective Pharmacotherapy*. 2015;3(3):34–38. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/upload/iblock/6a5/onko_03_2015.pdf.
- Castellano D., Puente J., de Velasco G., Chirivella I., López-Criado P., Mohedano N. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. *BMC Cancer*. 2014;14:779. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-779>.
- Médioni J., Di Palma M., Guillot A., Spaeth D., Théodore C. Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. *BMC Cancer*. 2016;16:217. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2262-9>.
- Retz M., de Geeter P., Goebell P.J., Matz U., de Schultz W., Hegele A. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. *BMC Cancer*. 2015;15:455. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1434-3>.
- Волкова М.И., Черняев В.А., Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Болотина Л.В. и др. Эффективность и безопасность винфлунина во 2-й линии терапии у больных распространенным переходо-клеточным раком мочевых путей в клинической практике. *Онкоурология*. 2016;3(7):74–81. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-74-81>. Volkova M.I., Chernyaev V.A., Matveev V.B., Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Bolotina L.V. et al. The efficacy and safety of vinflunine in second-line therapy of patients with disseminated transitional cell carcinoma of the urinary tract in clinical practice. *Onkourologiya*. 2016;3(7):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-74-81>.

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 и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Попов Анатолий Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 05077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorgusakov@mail.ru

Возный Эдуард Кузьмич, д.м.н., профессор, консультант отделения химиотерапии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-8348-5661>; voznyek@mail.ru

Макаров Владислав Александрович, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-9838-4759>; drmakarov@list.ru

Гриднев Данила Игоревич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-1679-7985>; gridnev1986dan@gmail.com

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

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 05077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Новикова Инна Валерьевна, врач отделения онкоурологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 05077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; inna.novikova.md@gmail.com

Хромова Станислава Владимировна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-8083-4843>; 13stasia@gmail.com

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 the Course of Oncology, Radiology and Andrology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Anatoly Yu. Popov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6267-8237>; popov_63@mail.ru

Igor G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Eduard K. Vozniy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant, Department of Chemotherapy, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8348-5661>; voznjek@mail.ru

Vladislav A. Makarov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9838-4759>; drmakarov@list.ru

Danila I. Gridnev, Oncologist, Department of Anticancer Drug Therapy, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1679-7985>; gridnev1986dan@gmail.com

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

Sergey V. Mishugin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Inna V. Novikova, Doctor of Oncourology Department, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; inna.novikova.md@gmail.com

Stanislava V. Khromova, Resident, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8083-4843>; 13stasia@gmail.com

Непосредственные и отдаленные результаты высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии лечения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

А.К. Ковязин¹, Л.В. Филатова^{1,2}, larisa_filatova@list.ru, И.С. Зюзгин¹, А.С. Артемьева¹, М.С. Моталкина¹, Ю.А. Чудиновских¹, Е.В. Добровольская¹, С.А. Волчёнков¹, И.Л. Поляцкин¹, С.А. Шалаев¹, И.В. Ишматова¹, А.А. Зверькова¹, Д.С. Бурда¹, С.С. Елхова¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой линии лечения является перспективной клинической опцией для консолидации ремиссии у пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Цель. Улучшить исходы у пациентов с ДВКЛ IV стадии при IPI ≥ 2 при помощи проведения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 105 пациентов 18–65 лет с CD20(+) ДВКЛ NOS, IPI ≥ 2 , получивших х6 СНОР/ЕРОСН + R в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова с 2010 по 2019 г. Пациентам проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии (группа ТГСК) (n = 35) или динамическое наблюдение (группа контроля, n = 70).

Результаты и обсуждение. Было отмечено увеличение трехлетней БРВ (p = 0,018) и ОВ (p = 0,01), увеличение частоты полного ответа (ПО) в группе ТГСК (p < 0,001). Ранний рецидив показан независимым неблагоприятным прогностическим фактором для ОВ (p < 0,001), в группе ТГСК он отмечался реже (p = 0,027). Лимфома с двойной экспрессией (DEL) – фактор риска развития ранних (p < 0,001) и общих рецидивов (p < 0,001) в группе контроля и общей группе (p < 0,001 и p = 0,013). При сочетанном экстранодальном поражении с вовлечением легкого общие рецидивы отмечались чаще в группе контроля и общей группе (p = 0,004 и p = 0,021). DEL и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого повышали вероятность рецидива в течение 2 лет после завершения лечения.

Заключение. ВДХТ с ауто-ТГСК возможна как клиническая опция для консолидации первой ремиссии у пациентов с IV стадией ДВКЛ, IPI ≥ 2 при наличии DEL и/или сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого.

Ключевые слова: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, IV стадия, неблагоприятный прогноз, первая линия лечения

Для цитирования: Ковязин А.К., Филатова Л.В., Зюзгин И.С., Артемьева А.С., Моталкина М.С., Чудиновских Ю.А., Добровольская Е.В., Волчёнков С.А., Поляцкин И.Л., Шалаев С.А., Ишматова И.В., Зверькова А.А., Бурда Д.С., Елхова С.С., Семиглазова Т.Ю. Непосредственные и отдаленные результаты высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в первой линии лечения диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. *Медицинский совет.* 2022;16(9):104–116. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-104-116>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Short- and long-term outcomes from the upfront high-dose chemotherapy, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma

Aleksei K. Koviazin¹, Larisa V. Filatova^{1,2}, larisa_filatova@list.ru, Ilya S. Zyuzgin¹, Anna S. Artemyeva¹, Margarita S. Motalkina¹, Yuliya A. Chudinovskikh¹, Evgeniya V. Dobrovolskaya¹, Stanislav A. Volchenkov¹, Ilya L. Polyatskin¹, Sergey A. Shalaev¹, Irina V. Ishmatova¹, Anna A. Zverkova¹, Darya S. Burda¹, Svetlana S. Elkhova¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common (30–35%) type of B-cell lymphomas. Only about 60% of all newly diagnosed advanced-stage DLBCL can be completely treated by x6 CHOP-R only. High dose chemotherapy (HDCT) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in the first remission (upfront auto-HSCT) can serve an option to improve prognosis in these patients (pts).

Aim. To improve prognosis in DLBCL IV stage, IPI ≥ 2 pts by upfront auto-HSCT.

Materials and methods. Included 105 pts: DLBCL NOS, age 18–65, stage IV, IPI ≥ 2 , CR/PR after x6 CHOP/EPOCH + R from 2010 to 2019 at NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia were retrospectively analyzed. HSCT group includes pts with upfront HDCT followed by auto-HSCT (n = 35). The control group includes pts with non-invasive follow-up after induction only (n = 70). Primary endpoints were overall (OS) and progression-free survival (PFS). Secondary endpoints were response rate, relapse rate and treatment toxicity.

Results and discussion. The 3-yr OS (p = 0.01) and 3-yr PFS (p = 0.018) were significantly higher in HSCT group. The complete response rate was significantly increased after upfront auto-HSCT (p < 0.001). Early relapse served as an independent negative prognostic factor in OS (p < 0.001) and experienced statistically less in HDCT group (p = 0.027). Early (ER) and late relapse (LR) rate were higher in pts with DEL (ER – p < 0.001, LR – p < 0.001 in control group and ER – p < 0.001, LR – p = 0.013 in all pts). The overall relapse rate was higher if pts had >1 extranodal site with lung involvement (p < 0.004 in the control group and p = 0.021 in all pts). Prognostic models suggested DEL and presence of >1 extranodal site with lung involvement as an independent negative prognostic factors for increasing the relapse probability in two years after treatment.

Conclusion. Upfront HSCT can serve as a clinical option to consolidate the first remission in IV stage DLBCL pts with DEL and/or >1 extranodal sites with lung involvement.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, high-dose chemotherapy, autologous stem cell transplantation, IV stage, unfavorable prognosis, first-line treatment

For citation: Koviazin A.K., Filatova L.V., Zyuzgin I.S., Artemyeva A.S., Motalkina M.S., Chudinovskikh Y.A., Dobrovolskaya E.V., Volchenkov S.A., Polyatskin I.L., Shalaev S.A., Ishmatova I.V., Zverkova A.A., Burda D.S., Elkhova S.S., Semiglazova T.Yu. Short- and long-term outcomes from the upfront high-dose chemotherapy, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(9):104–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-104-116>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) – наиболее распространенный тип неходжкинских лимфом (НХЛ), частота встречаемости которых составляет 30–35% среди всех В-клеточных НХЛ [1]. Разнообразие морфологических, иммуногистохимических и генетических характеристик ДВКЛ обуславливает различия в клиническом течении, ответе на терапию и прогнозе [2]. Иммунохимиотерапия (ИХТ) по схеме x6 R-CHOP является стандартным методом лечения распространенных стадий ДВКЛ [3–5]. Полный ответ (ПО) на ИХТ достигается приблизительно у 85% пациентов. Несмотря на ПО после ИХТ, у 25% больных вероятно развитие рецидива. Половина пациентов не будут являться кандидатами для стандартной второй линии лечения – высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с ауто-ТГСК). Таким образом, приблизительно 60% пациентов с распространенными стадиями ДВКЛ могут быть излечены стандартной ИХТ [6].

Учитывая высокую частоту неудач лечения и эффективность ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидивах ДВКЛ [7, 8], консолидация первого ПО или ЧО ВДХТ с ауто-ТГСК изучалась еще до появления ритуксимаба в клинической

практике [9]. Проспективные [10, 11] и ретроспективные исследования [12, 13] показывают кратковременное преимущество в показателях выживаемости среди определенных групп пациентов с ДВКЛ.

Целью настоящего исследования является улучшение непосредственных и отдаленных результатов у пациентов с ДВКЛ IV стадии при IPI ≥ 2 при проведении ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование было включено 105 пациентов 18–65 лет с CD20(+) ДВКЛ NOS, установленной при гистологическом исследовании фрагмента опухоли согласно критериям ВОЗ 2017 г. Для пациентов, диагноз которых был установлен согласно ВОЗ 2008 г. (69%), проводилась реклассификация.

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ для определения подтипа ДВКЛ (GCB/non-GCB) и оценка экспрессии потенциальных прогностических маркеров (CD3, CD5, CD10, CD20, CD30, bcl-2, bcl-6, tum1, c-myc) с расчетом Ki-67 были выполнены у всех пациентов. Пороговым считалось значение 30% для всех показателей, кроме bcl-2 (50%) и c-myc (40%). Экспрессия CD3 и CD5 оцени-

валась в фоновом микроокружении опухоли, в качестве порогового было выбрано значение 20%. В качестве отдельного прогностического маркера рассматривались лимфомы с двойной экспрессией *c-myc* и *bcl-2* (DEL). FISH был выполнен у всех пациентов с DEL – транслокации *c-myc*, *bcl-2*, *bcl-6*, *double-hit* лимфомы (DHL) не были выявлены.

Все пациенты соответствовали IV стадии по классификации Ann-Arbor в модификации Lugano от 2014 г. для первично нодальных лимфом [14]. Значение международного прогностического индекса IPI составило 2 и более балла. Всем пациентам проводилось обследование и лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Петрова (НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова) в период с 2010 по 2019 г. Обследование и стадирование проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям. Все пациенты получали 6 курсов терапии по схемам лечения СНОР/ЕРОСН + R. В исследование включались пациенты, достигшие ПО или ЧО, подтвержденного (ПО или ЧО) по данным КТ и/или ПЭТ-КТ с 18-ФДГ. Непосредственные результаты лечения оценивались по шкале Lugano Response Criteria for non-Hodgkin lymphoma от 2016 г. [15]. Условием включения пациента с ЧО являлось достижение радиологических критериев ЧО и подтверждение воспалительного характера изменений при повторном ПЭТ и/или по данным биопсии резидуальных очагов. Группа ТГСК включала пациентов с ПО и ЧО. Группа контроля включала только пациентов с ПО в соответствии с радиологическими и/или метаболическими критериями.

Пациентам (группа ТГСК) проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК в первой ремиссии ($n = 35$) или динамическое наблюдение (группа контроля, $n = 70$). Решение о консолидации ремиссии ВДХТ с ауто-ТГСК принималось консилиумом для каждого пациента отдельно. Для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток проводилась терапия по схемам ДНАР/Су +/- R с применением плексафора при неэффективной мобилизации на г-КСФ. ВДХТ проводилась режимом ВЕАМ +/- R (рис. 1).

Первичными конечными точками являлись 3-летняя безрецидивная (БРВ) и общая выживаемость (ОВ). Безрецидивная выживаемость определялась как время от начала лечения до появления признаков рецидива заболевания. Общая выживаемость определялась как

время от начала лечения до смерти пациента от любой причины. Вторичными конечными точками являлись частота рецидивов, ответ на лечение и токсичность лечения.

Статистический анализ

Для статистического анализа применялись программы STATISTICA для Windows (версия 12, лиц. ВХХR310F964 808FA-V) и Jamovi v 1.6.15.0.

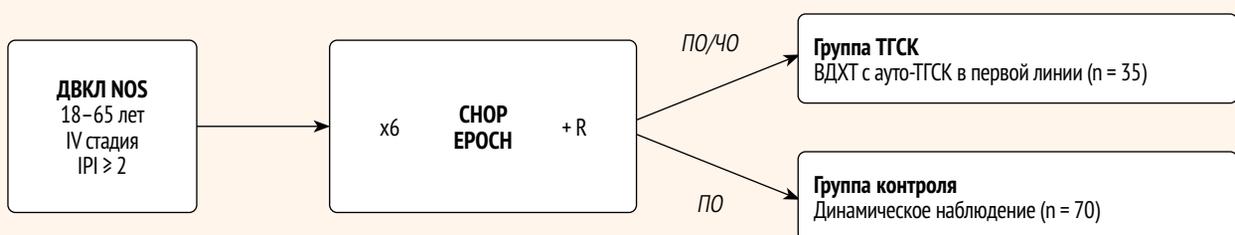
Цензурирование выживших пациентов осуществлялось по дате последних достоверных сведений о состоянии пациента. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Майера, анализ различий между группами проводился с помощью логранк-теста и теста Гехана-Вилкоксона. В однофакторном анализе производились вычисления отношения рисков для каждой переменной. Для оценки различий между средними значениями ОВ и БРВ применялся критерий Манна-Уитни. Для оценки различий в частоте полных ответов до и после ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии в группе ТГСК применялся критерий Мак-Немара с поправкой Йетса. Для оценки различий в частоте рецидивов между группами в зависимости от выбранного качественного признака применялись критерии хи-квадрат, хи-квадрат с поправкой Йетса, точный тест Фишера.

Для определения факторов, статистически значимо влияющих на вероятность развития рецидива в определенный временной промежуток, были использованы модели логистической регрессии. В качестве зависимых переменных выбирались периоды длительностью в 12 и 24 мес. без рецидива после окончания лечения. В качестве независимых переменных для многофакторных моделей логистической регрессии включались независимые и не коррелирующие между собой факторы, показавшие значимость в однофакторных моделях. Для оценки качества полученной бинарной классификации применялись коэффициенты детерминации Кокс-Шнеля и Нагелькерке. Для оценки параметров модели применялся ROC-анализ. Для оценки значимости во всех методах применялся двусторонний p -value, результат признавался значимым при $p < 0,05$.

Характеристика включенных пациентов

Средний возраст пациентов в группе ТГСК составил $48,0 \pm 11,7$ года, в группе контроля – $48,9 \pm 12,5$ года. Медиана времени наблюдения в группе ТГСК составила

- **Рисунок 1.** Дизайн исследования
- **Figure 1.** Study design



● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов (n = 105)
 ● **Table 1.** Clinical characteristics of patients (n = 105)

Характеристика	Параметр	ТГСК, n = 35		Контроль, n = 70		p-value
		n	%	n	%	
Период наблюдения (мес.)	Среднее ± ст. откл. Медиана (границы)	53,4 ± 21,2 60 (19–82)		56 ± 21,2 44 (6–137)		0,71
Возраст (мес.)	Среднее ± ст. откл. Медиана (границы)	48,0 ± 11,7 53 (18–63)		48,9 ± 12,5 53 (22–64)		0,72
Пол	Мужской Женский	18 17	51 49	32 38	46 54	0,67
ECOG	<2 ≥2	30 5	86 14	58 12	83 17	0,92
В-симптомы	Да Нет	18 17	51 49	33 37	47 53	1,0
IPI	2 3 ≥4	10 19 6	29 54 17	29 25 16	41 36 23	0,28 0,09 0,67
Bulky (≥7,5 см)	Да Нет	21 14	60 40	24 46	34 68	0,02
Экстранодальное поражение >1 органа	Да Нет	27 8	77 23	50 20	71 29	0,69
Поражение костного мозга	Да Нет	7 28	20 80	17 53	24 76	0,8
Поражение легких	Да Нет	7 28	20 80	15 55	21 79	0,86
Поражение желудка	Да Нет	13 22	37 63	15 55	21 79	0,13
Подтип по Hans	GCB Non-GCB Нет данных	16 19 0	46 54 0	21 27 22	30 39 31	1,0
DEL	Да Нет Нет данных	13 22 0	37 63 0	31 21 18	44 30 26	0,0503
ЛДГ	<220 U/L ≥220 U/L Нет данных	6 28 1	17 80 3	12 55 3	17 79 4	1,0
ИХТ	CHOP-R EPOCH-R	16 19	46 54	55 15	79 21	0,004

60 (19–82) мес. при среднем значении в 53,4 мес. и стандартном отклонении в 21,2 мес., в группе контроля – 44 (6–137) мес. при среднем значении в 56 мес. и стандартном отклонении в 39,7 мес.

Обе группы были сбалансированы по большинству критериев (табл. 1): половой состав – 51% (18/35) мужчин в группе ТГСК против 46% (32/70) в группе контроля (p = 0,72), IPI ≥3 – 71% (25/35) против 58,5% (41/70) (p = 0,67). Наличие более 1 экстранодального поражения зарегистрировано у 77% (27/35) пациентов группы ТГСК и у 71,4% (50/70) пациентов группы контроля (p = 0,69). Поражение костного мозга имело

у 20% (7/35) против 24,2% (17/70) пациентов (p = 0,8), поражение легких – у 20% (7/35) против 21,4% (15/70) (p = 0,86), надпочечников – у 20% (7/35) против 5,7% (4/70) (p = 0,055). Наличие DEL зарегистрировано у 37,1% (13/35) пациентов в группе ТГСК и у 59,6% (31/52) пациентов (нет данных о 18 пациентах) в группе контроля (p = 0,05). Наличие массивного поражения опухоли (bulky) имело у 60% (21/35) против 24% (24/70) пациентов (p = 0,02). В группе ТГСК соотношение пациентов, получивших CHOP-R/EPOCH-R, составило 16/19 (46/54% пациентов), в группе контроля – 55/15 (79/21% пациентов) (p = 0,004).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения

Полный ответ на ИХТ был достигнут у 63% (22/35) пациентов, которые в дальнейшем были включены в группу ТГСК, и у 100% (70/70) в группе контроля (табл. 2).

После проведения ВДХТ с ауто-ТГСК в группе ТГСК частота ПО возросла с 63% (n = 22) до 100% (n = 35). В марте 2022 г. ПО сохранялся у 91% (32/35) пациентов. Наблюдаемое увеличение ПО является статистически значимым (p = 0,0009). В группе ТГСК (табл. 3) было зарегистрировано 3% (1/35) ранних и 6% поздних (2/35) рецидивов (табл. 3) Различий в частоте рецидивов в зависимости

от характера ответа (2/13 среди ЧО против 1/22 среди пациентов с ПО, p = 0,54) после ИХТ не выявлено. Медианы ОВ и БРВ у пациентов в зависимости от характера ответа на ИХТ не различались (ОВ = 60 мес., БРВ = 57,1 мес. при ЧО против ОВ = 59,9 мес., БРВ = 57,0 мес. при ПО, p_{ОВ} = 0,58, p_{БРВ} = 0,59). Один пациент с ранним рецидивом и один пациент с поздним рецидивом умерли от прогрессирования основного заболевания. Один пациент с поздним рецидивом жив после ИХТ второй линии.

В группе контроля (табл. 4) были выявлены 21% (15/70) ранних и 6% поздних (4/70) рецидивов. Частота развития ранних рецидивов была значимо выше, чем поздних (p = 0,012).

● **Таблица 2.** Непосредственные результаты лечения

● **Table 2.** Immediate treatment results

Эффект лечения	Группа ТГСК, n = 35				Группа контроля, n = 70	
	После ИХТ		После ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии			
Ответ	n	%	n	%	n	%
ПО	22	63	35	100	70	100
ЧО	13	37	0	0	0	0

● **Таблица 3.** Отдаленные результаты лечения в группе ТГСК (n = 35)

● **Table 3.** Long-term results of treatment in the HSCT group (n = 35)

Группа ТГСК, n = 35			Исход					
			Выжившие		Умершие (ДВКЛ)		Нет данных	
Характер рецидива	n	%	n	%	n	%	n	%
Ранний	1	3	0	0	1	3	0	0
Поздний	2	6	1	3	1	3	0	0
Отсутствует	32	91	31	89	0	0	1	3

● **Таблица 4.** Отдаленные результаты лечения в группе контроля (n = 70)

● **Table 4.** Long-term results in the control group (n = 70)

Группа контроля, n = 70			Исход					
			Выжившие		Умершие		Нет данных	
Характер рецидива	n	%	n	%	n	%	n	%
Ранний	15	21	1	1	13	19	1	1
Поздний	4	6	1	1	3	4	0	0
Отсутствует	51	73	46	66	4	6	1	1

● **Таблица 5.** Причины смерти пациентов в группе контроля (n = 70)

● **Table 5.** Causes of death in the control group (n = 70)

Группа контроля, n = 70	Причина смерти		
	ДВКЛ	Другие новообразования	Другие причины
n	14	2	3
% от всех умерших	74	11	15
% от всей группы	20	3	4

● **Таблица 6.** Факторы риска ранних и общих рецидивов
 ● **Table 6.** Risk factors for early and overall recurrence

Факторы риска	Группа ТГСК, n = 35		Группа контроля, n = 70		Общая группа, n = 105	
	Рецидивы ранние, p	Рецидивы общие, p	Рецидивы ранние, p	Рецидивы общие, p	Рецидивы ранние, p	Рецидивы общие, p
ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии	-	-	-	-	0,027	0,051
DEL	0,44	0,44	<0,001	<0,001	<0,001	0,013
Экстра >1 + легкое	0,44	0,88	0,1	0,004	0,15	0,021
Экстра >1 + надпочечник	0,44	0,88	0,041	0,1	0,47	0,89

Среди пациентов с ранними рецидивами (n = 15) 11 из них умерли от прогрессирования основного заболевания, 2 больных – от причин, не связанных с ДВКЛ (табл. 5). Один пациент жив, ему была проведена ВДХТ с ауто-ТГСК. Об одном пациенте сведений нет. Среди пациентов с поздним рецидивом (n = 4) жив пациент, которому проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК при рецидиве. Три пациента умерли от прогрессирования заболевания: двое – при паллиативном лечении и один – от осложнений на фоне ВДХТ (пневмония). Среди пациентов без рецидива двое больных умерли от др. новообразований, один – от осложнений оперативного вмешательства, не связанного со злокачественным новообразованием, данных о причине смерти еще одного пациента нет.

Анализ частоты рецидивов

Анализ частоты рецидивов между группами показал пограничную значимость (3/35 против 19/70, p = 0,051) для общих рецидивов и значимо меньшую частоту ранних рецидивов в группе ТГСК (1/35 против 15/70, p = 0,027).

При проведении подгруппового анализа статистически значимые различия в частоте общих рецидивов в группе контроля (табл. 6) были выявлены при наличии DEL (p < 0,001) и сочетанном экстранодальном поражении с вовлечением легкого (p = 0,004). В группе ТГСК факторов, значимо влияющих на частоту рецидивов, не было выявлено.

Наличие DEL (p = 0,00292) и сочетанного экстранодального поражения с вовлечением надпочечника (p = 0,041) повышало частоту ранних рецидивов в группе контроля. В группе ТГСК факторов, значимо влияющих на частоту ранних рецидивов, не выявлено.

В общей группе DEL (p = 0,013) и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого (p = 0,021) определены как факторы риска наступления общих рецидивов. В общей группе только DEL значимо повышала частоту ранних рецидивов (p < 0,001).

Анализ вероятности наступления рецидива

В модель биномиальной логистической регрессии, прогнозирующей вероятность наступления рецидива в первый год после окончания лечения, в общей группе были включены 3 фактора: группа пациента (ТГСК/контроль), DEL и сочетанное экстранодальное поражение

с вовлечением желудка. Проведение ВДХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии было значимым фактором, снижающим вероятность рецидива (p = 0,007, Z = -2,67, ОШ = 0,05 (95% ДИ 0,005–0,45)). Наличие DEL повышало вероятность рецидива (p = 0,003, Z = 3,0, ОШ = 8,2 (95% ДИ 2,08–32,7)). Прогностическая сила (predictive power) полученной модели оказалась умеренной: R²_N = 0,43, R²_{CS} = 0,269 (табл. 7).

ROC-анализ (рис. 2) показал информативность модели с AUC = 0,854, чувствительностью в 75% (95% ДИ 47,6–92,7),

● **Таблица 7.** Классификация результатов модели рецидива в течение одного года в общей группе (n = 105)

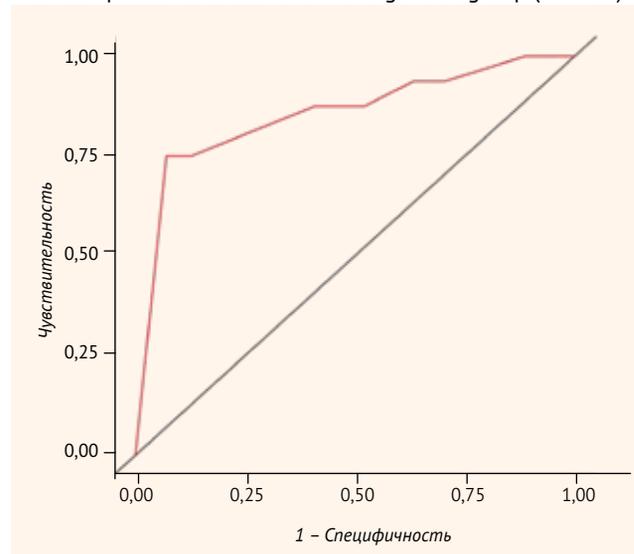
● **Table 7.** Classification of one-year recurrence model outcomes in the overall group (n = 105)

Результат	Информативность, n (%)
Истинно отрицательный	66 (76)
Ложноотрицательный	4 (4)
Ложноположительный	5 (6)
Истинно положительный	12 (14)

● **Рисунок 2.** ROC-кривая модели рецидива

в течение одного года в общей группе (n = 105)

● **Figure 2.** ROC curve of the recurrence model at one year after completion of treatment in the general group (n = 105)



специфичностью в 93% (95% ДИ 84,3–97,6). Предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составила 70,6% (95% ДИ 49,6–85,4) и 94,2% (95% ДИ 81,2–95,1) соответственно.

В модель, прогнозирующую вероятность наступления рецидива в течение двух лет после окончания лечения, в общей группе были включены 4 фактора: группа пациента (ТГСК/контроль), DEL, сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением желудка, ИХТ (СНОР-R/ЕРОСН-R). Прослеживалась аналогичная зависимость факторов – вероятность наступления рецидива в течение двух лет снижалась при ВДХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии ($p = 0,018$, $Z = -2,36$, $ОШ = 0,17$ (95% ДИ 0,06–0,74)), а также ИХТ по схеме ЕРОСН-R ($p = 0,014$, $Z = -2,46$, $ОШ = 0,14$ (95% ДИ 0,03–0,67)) и сочетанном экстранодальном поражении с вовлечением желудка ($p = 0,018$, $Z = -2,25$, $ОШ = 0,07$ (95% ДИ 0,008–0,71)). При DEL вероятность развития рецидива повышалась ($p = 0,048$, $Z = 1,97$, $ОШ = 3,73$ (95% ДИ 1,01–13,7)). Прогностическая сила полученной модели также оказалась умеренной – $R^2_N = 0,48$, $R^2_{CS} = 0,338$ (табл. 8).

ROC-анализ (рис. 3) показал информативность модели с $AUC = 0,877$, чувствительностью в 72,7% (95% ДИ 49,7–89,2), специфичностью в 85,2% (95% ДИ 72,8–93,3). Предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составила 66,6% (95% ДИ 50,1–79,9) и 88,4% (95% ДИ 79,3–93,8) соответственно.

Прогностические модели для группы ВДХТ с ауто-ТГСК построить не удалось из-за малого количества анализируемых событий.

В модель прогноза безрецидивного периода в течение одного года для пациентов группы контроля было включено два признака: DEL и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением желудка. Был выявлен всего один значимый негативный признак – наличие DEL ($p=0,001$, $Z = 3,2$, $ОШ = 13,0$ (95% ДИ 2,8–60,3)). Модель обладает умеренной прогностической силой – $R^2_N = 0,418$, $R^2_{CS} = 0,292$ (табл. 9).

ROC-анализ (рис. 4) показал информативность модели с $AUC = 0,818$, чувствительностью в 80% (95% ДИ 51,9–95,6), специфичностью в 86,5% (95% ДИ 71,2–95,4). Предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составила 70,6% (95% ДИ 50,5–84,9) и 91,4% (95% ДИ 79,3–96,7) соответственно.

В модель, прогнозирующую вероятность наступления рецидива в течение двух лет после окончания лечения,

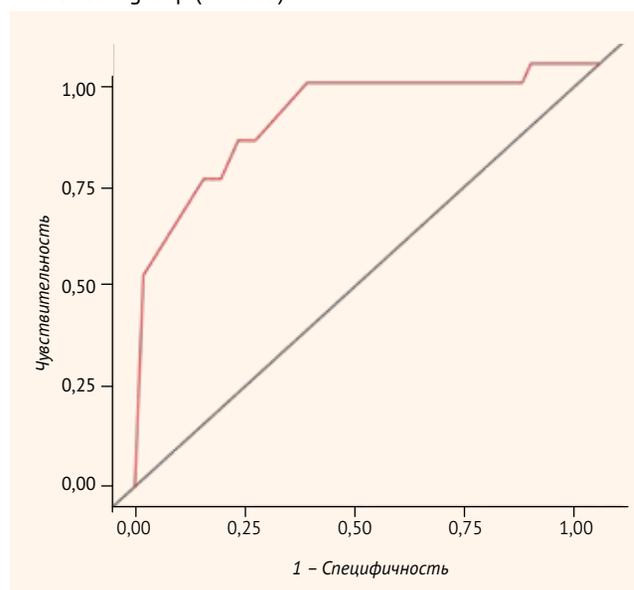
● **Таблица 8.** Классификация результатов модели рецидива в течение двух лет в общей группе ($n = 105$)

● **Table 8.** Classification of relapse model outcomes at two years in the total group ($n = 105$)

Результат	Информативность, n (%)
Истинно отрицательный	46 (60)
Ложноотрицательный	6 (8)
Ложноположительный	8 (11)
Истинно положительный	16 (21)

● **Рисунок 3.** ROC-кривая модели рецидива в течение двух лет в общей группе ($n = 105$)

● **Figure 3.** ROC curve of the relapse model at two years in the total group ($n = 105$)



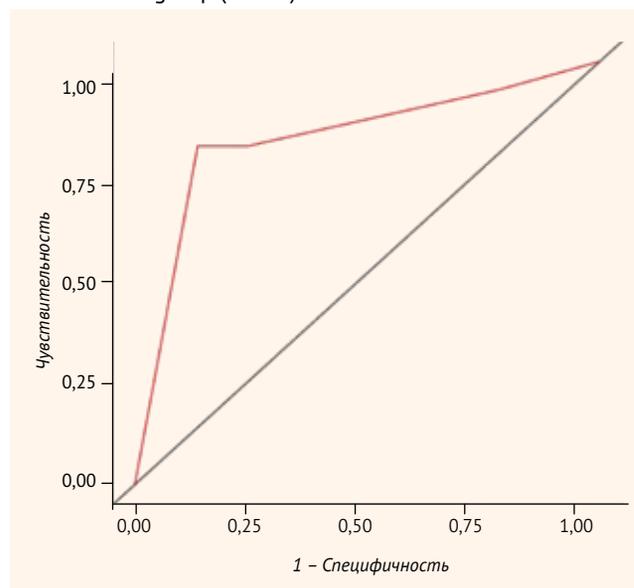
● **Таблица 9.** Классификация результатов модели рецидива в течение одного года в группе контроля ($n = 70$)

● **Table 9.** Classification of one-year relapse model results in the control group ($n = 70$)

Результат	Информативность, n (%)
Истинно отрицательный	32 (61)
Ложноотрицательный	3 (6)
Ложноположительный	5 (10)
Истинно положительный	12 (23)

● **Рисунок 4.** ROC-кривая модели рецидива в течение года в группе контроля ($n = 70$)

● **Figure 4.** ROC curve of the one-year relapse model in the control group ($n = 70$)



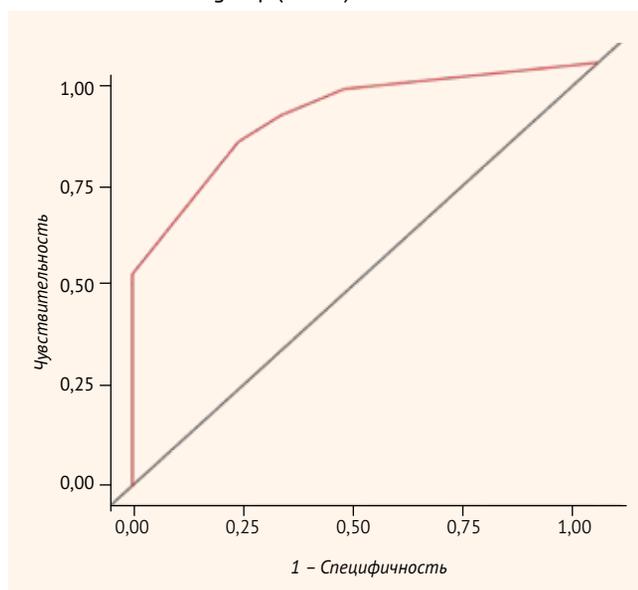
● **Таблица 10.** Классификация результатов модели рецидива в течение двух лет в группе контроля (n = 70)

● **Table 10.** Classification of two-year relapse model results in the control group (n = 70)

Результат	Информативность, n (%)
Истинно отрицательный	17 (45)
Ложноотрицательный	3 (8)
Ложноположительный	5 (13)
Истинно положительный	13 (34)

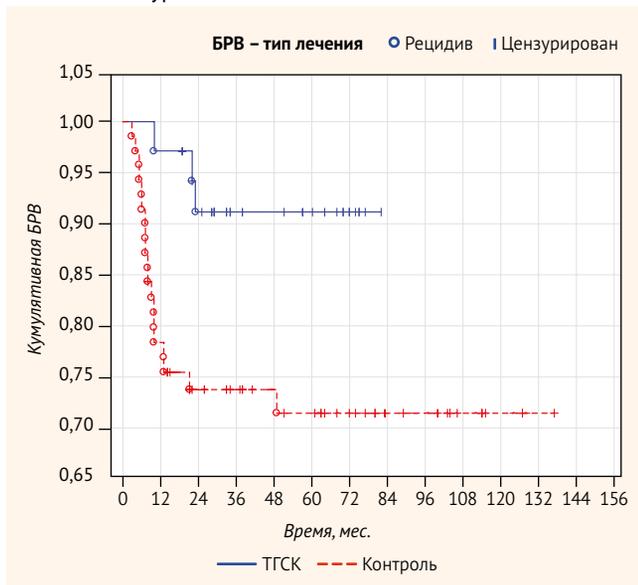
● **Рисунок 5.** ROC-кривая модели рецидива в течение двух лет в группе контроля (n = 70)

● **Figure 5.** ROC curve of the one- and two-year relapse model in the overall group (n = 70)



● **Рисунок 6.** Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа лечения

● **Figure 6.** Recurrence-free survival as a function of treatment type



для пациентов группы контроля были включены следующие факторы: DEL, сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого, а также потеря массы тела (В-симптом). Значимыми признаками были определены DEL ($p = 0,005$, $Z = 2,81$, $ОШ = 27,4$ (95% ДИ 2,7–276,6)) и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого ($p = 0,024$, $Z = 2,26$, $ОШ = 18,7$ (95% ДИ 1,48–236,4)). Оба этих фактора оказали негативное влияние на двухлетний безрецидивный период. Полученная модель обладает наиболее высокой прогностической силой – $R^2_N = 0,569$, $R^2_{CS} = 0,423$ (табл. 10).

ROC-анализ (рис. 5) показал информативность модели с $AUC = 0,878$, чувствительностью в 81,2% (95% ДИ 54,3–95,9), специфичностью в 77,2% (95% ДИ 54,6–92,1). Предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов составила 72,2% (95% ДИ 53,7–85,3) и 85% (95% ДИ 66,5–94,1) соответственно.

Значимые факторы, полученные в модели прогноза риска наступления рецидива в течение двух лет в группе контроля (DEL и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением желудка), были использованы для построения тестовой модели на группе ТГСК. На вероятность развития рецидива в течение двух лет в группе ТГСК DEL ($p = 0,99$) и сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого ($p = 0,99$) не оказали значимого влияния. Учитывая сопоставимость групп сравнения, можно сделать вывод о нивелировании негативного влияния DEL и сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого на вероятность рецидива выполнением консолидирующей ВДХТ с ауто-ТГСК у таких пациентов.

Анализ выживаемости

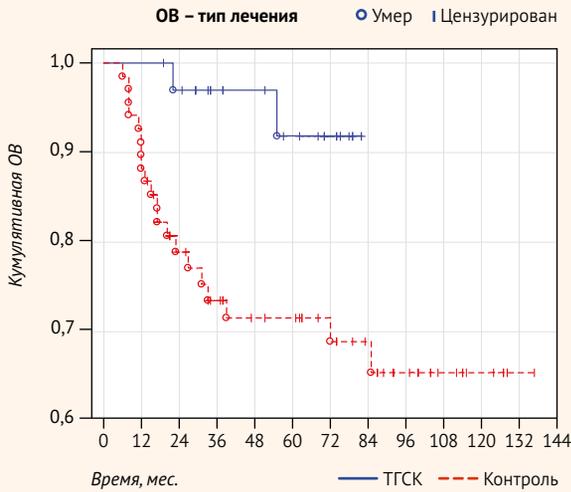
Трехлетняя БРВ (рис. 6) составила 91,2% (95% ДИ 82,1–100) для пациентов группы ТГСК против 73,6% (95% ДИ 63,8–84,9) в группе контроля. Различия в БРВ являются статистически значимыми: $p_{\log\text{-rank}} = 0,018$, $p_{\text{Geh-Wi}} = 0,012$, $ОР = 0,26$ (95% ДИ 0,08–0,89, $p = 0,031$). Медианы безрецидивной выживаемости не достигнуты.

Трехлетняя ОВ (рис. 7) составила 97,1% (95% ДИ 91,5–100) для пациентов группы ТГСК против 74% (95% ДИ 64,0–85,6) в группе контроля. Различия в ОВ являются статистически значимыми: $p_{\log\text{-rank}} = 0,01$, $p_{\text{Geh-Wi}} = 0,006$, $ОР = 0,18$ (95% ДИ 0,04–0,79, $p = 0,022$). Медианы общей выживаемости не достигнуты.

Возникновение ранних рецидивов как независимый фактор оказало влияние на ОВ в группе контроля и общей группе. В группе контроля 3-летняя ОВ у пациентов без возникновения раннего рецидива составила 90% (95% ДИ 82–98,8) против 12,5% (95% ДИ 2,4–65,7). Различия в ОВ являются статистически значимыми: $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$, $p_{\text{Geh-Wi}} < 0,001$, $ОР = 20,4$ (95% ДИ 6,9–60,3, $p < 0,001$), медиана ОВ достигнута у пациентов с ранним рецидивом и составляет 16 мес. (рис. 8).

В общей группе 3-летняя ОВ у пациентов без возникновения раннего рецидива составила 93,9% (95% ДИ 88,8–99,3) против 11,3% (95% ДИ 2,1–60,6). Различия в ОВ являются статистически значимыми: $p_{\log\text{-rank}} < 0,001$,

● **Рисунок 7.** Общая выживаемость в зависимости от типа лечения
 ● **Figure 7.** Overall survival depending on treatment type



$p_{\text{Geh-Wil}} < 0,001$, ОР = 35,1 (95% ДИ 11,9–103, $p < 0,001$), медиана ОВ достигнута у пациентов с ранним рецидивом и составляет 16 мес. (рис. 9).

Токсичность

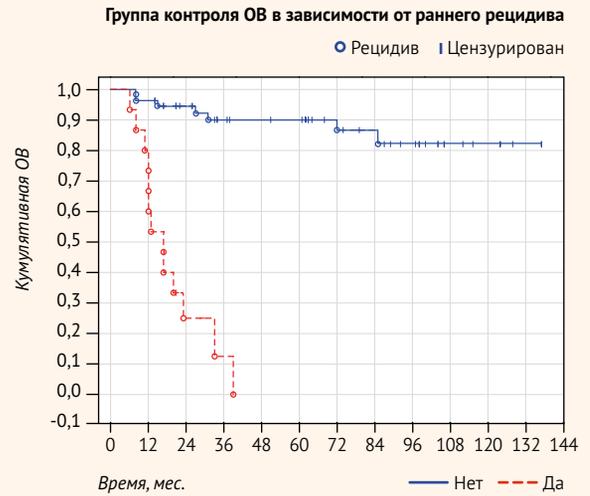
Агранулоцитоз при ИХТ (CHOP-R/EPOCH-R) зарегистрирован у 14/35 (40%) пациентов и в 24/210 (11,4%) курсов ИХТ у пациентов группы ТГСК против 13/70 (18,5%) пациентов и в 20/420 (4,7%) курсов ИХТ у пациентов группы контроля. Различия между группами в количестве пациентов ($p = 0,004$) с агранулоцитозом и количестве курсов, в течение которых был зарегистрирован агранулоцитоз ($p < 0,001$), оказались статистически значимыми.

При ВДХТ частота проявлений токсичности лечения была значимо выше, чем при ИХТ в обеих группах. У всех пациентов ($n = 35$, $p < 0,001$) был зарегистрирован агранулоцитоз и тромбоцитопения 3 ст. Анемия > 3 ст. была зарегистрирована у 20/35 (57,1%, $p < 0,001$) пациентов. Также значимо чаще ($p < 0,001$) встречались инфекционные осложнения (17/35 (48%) пациентов) и фебрильная нейтропения (14/35 больных (40%), $p < 0,001$). Летальность, связанная с лечением, не была зарегистрирована.

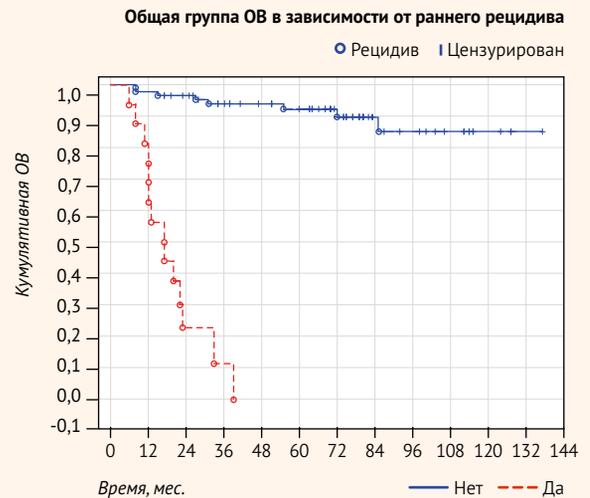
ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве метода консолидации ремиссии началось до применения ритуксимаба. Наиболее значимый метаанализ 15 проспективных рандомизированных исследований ($n = 3\ 079$) показал увеличение частоты ПО (ОР = 1,11 (95% ДИ 1,04–1,18)) и повышение БРВ (ОР = 0,37 (95% ДИ 0,19–0,70)) у пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами. Влияния ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на ОВ доказано не было (ОР = 1,04 (95% ДИ 0,91–1,18)) [9]. Рандоми-

● **Рисунок 8.** Общая выживаемость в зависимости от наступления раннего рецидива в группе контроля ($n = 70$)
 ● **Figure 8.** Overall survival depending on the presence of early relapse in the control group ($n = 70$)



● **Рисунок 9.** Общая выживаемость в зависимости от наступления раннего рецидива в общей группе ($n = 105$)
 ● **Figure 9.** Overall survival depending on the presence of early relapse in the overall group ($n = 105$)



зированные исследования, проводимые с применением ритуксимаба, не показали значимого влияния ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии на ОВ. Сами авторы связывают это с недостаточным объемом выборки, частым применением ВДХТ с ауто-ТГСК в качестве второй линии лечения в контрольных группах [11] и особенностями в дизайне исследования [10].

В предшествующих ретро- и проспективных рандомизированных исследованиях выборка составлялась не только из пациентов с ДВКЛ, включались и другие

В-клеточные [10] и Т-клеточные лимфомы [16]. Также в исследованиях, где изучалась только ДВКЛ, IV стадия составляла от 62 [16] до 74% [17] от общей выборки.

Представленное ретроспективное исследование проведено в трансплантационном центре на базе НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова. В исследование были включены пациенты с IV стадией ДВКЛ IPI ≥ 2 как имеющие наибольший риск наступления рецидива. Выборка характеризовалась сопоставимостью анализируемых групп по практически всем основным признакам, что снизило вероятность искажения результата. Различия по наличию массивного поражения опухоли (bulky) не являлись клинически значимыми, т. к. не рассчитывался MTV (общий метаболический объем опухолевой ткани) при ПЭТ/КТ [18].

Наиболее значимым ($p = 0,0009$) непосредственным результатом лечения стало увеличение частоты ПО с 63 до 100% после проведения ВДХТ с ауто-ТГСК. По частоте рецидивов не было выявлено различий между пациентами с ПО и ЧО в группе ТГСК ($p = 0,56$).

Применение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии позволило значимо снизить частоту ранних рецидивов ($p = 0,027$). Ранний рецидив был определен как независимый фактор неблагоприятного прогноза и оказал значимое влияние на 3-летнюю ОВ в группе контроля ($p < 0,001$) и общей группе ($p < 0,001$).

В группе ТГСК единственный пациент с ранним рецидивом умер от прогрессирования ДВКЛ через 12 мес. В контрольной группе у 11 из 15 пациентов с ранними рецидивами не проводилась ВДХТ с ауто-ТГСК во второй линии, из них 8 пациентам была проведена только симптоматическая терапия. Пациенты с ранним рецидивом, которым не проводилась противоопухолевая терапия во второй линии (8/11), умерли в течение 6 мес. При рецидивах не всем пациентам по разным причинам возможно было провести ВДХТ с ауто-ТГСК, в т. ч. при терапии спасения [5].

Наиболее значимым независимым негативным фактором, влияющим на частоту ранних ($p < 0,001$) и общих рецидивов ($p = 0,013$), в общей группе была определена DEL. Различия в DEL между группами имеют пограничную значимость ($p = 0,0503$), но из 19 рецидивов в группе контроля наличие DEL было подтверждено у 14 (74%) пациентов, а в группе ТГСК у пациентов с DEL рецидивов не было выявлено. В группе контроля у пациентов с DEL ранние ($p < 0,001$) и общие ($p < 0,001$) рецидивы также регистрировались значимо чаще. У пациентов группы ТГСК подобной зависимости не выявлено ($p = 0,44$). При этом экспрессии bcl-2, bcl-6 и c-myc по отдельности не оказали значимого влияния на частоту наступления рецидивов.

При построении прогностических моделей выявлено повышение риска возникновения рецидива при DEL в общей группе ($p = 0,003$ в течение одного года, $p = 0,048$ в течение 2 лет после завершения лечения) и в группе контроля ($p = 0,001$, $p = 0,005$). Чувствительность и специфичность во всех моделях анализа вероятности наступления рецидива превышают 70% и обосновывают применение ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии как клини-

ческой опции у таких пациентов [19]. Высокая отрицательная предсказательная ценность, полученная во всех моделях, подтверждает нецелесообразность применения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии у пациентов без факторов риска наступления рецидива.

Отсутствие значимого влияния DEL на безрецидивный период ($p = 0,99$) в группе ТГСК свидетельствует о ВДХТ с ауто-ТГСК для консолидации ремиссии у пациентов с DEL как о факторе, нивелирующем риск наступления рецидива. Полученные данные также подтверждают возможность проведения ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии у пациентов с DEL.

ИХТ по схеме EPOCH-R оказала значимое влияние на риск наступления рецидива в течение 2 лет после окончания лечения в общей группе ($p = 0,014$). Возможно, полученный результат обусловлен большей долей пациентов с EPOCH-R в группе ТГСК (19/35 против 15/70) и нуждается в дальнейшем подтверждении.

По данным рандомизированных исследований нет различий в применении EPOCH-R по сравнению с CHOP-R при ДВКЛ распространенных стадий [20]. Однако некоторые ретроспективные исследования свидетельствуют о преимуществе EPOCH-R по сравнению с CHOP-R у молодых пациентов с ДВКЛ и DEL [21, 22].

В модели, прогнозирующей вероятность наступления рецидива в течение двух лет после окончания лечения в общей группе, риск наступления рецидива у пациентов с сочетанным экстранодальным поражением с вовлечением желудка оказался ниже ($p = 0,018$). Вероятно, это обусловлено большей долей пациентов с сочетанным экстранодальным поражением с вовлечением желудка в группе ТГСК (13/35 против 15/70) и является артефактом расчетов, т. к. нет данных, что такие пациенты имеют более благоприятный прогноз.

Сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением легкого проявило себя как фактор, повышающий частоту наступления рецидивов в общей ($p = 0,021$) и контрольной ($p = 0,004$) группах, а также как негативный прогностический фактор в модели 2-летнего безрецидивного периода в группе контроля ($p = 0,024$). Негативное влияние сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого на безрецидивный период, исходя из тестирования прогностических моделей, также было нивелировано проведением ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии.

В NCCN-IPI [23] поражение легкого отмечается как более значимый фактор риска наступления рецидива по сравнению с количеством пораженных зон, которое не оказало влияния на частоту рецидивов как в NCCN-IPI, так и в настоящем исследовании. В отличие от NCCN-IPI, поражение костного мозга и кишечника не оказалось значимым фактором риска наступления рецидива в настоящем исследовании, учитывая значительную разницу в выборках (105 против 2788), возможно, этот эффект не проявился.

Сочетанное экстранодальное поражение с вовлечением надпочечника оказало влияние на частоту ранних рецидивов в контрольной группе ($p = 0,041$). Учитывая небольшое количество пациентов ($n = 11$), наличие

подобной корреляции рисков является интересной находкой и нуждается в дальнейшем изучении. В CNS-IPi поражение почек и надпочечников учитывается как неблагоприятный прогностический фактор [24].

Высокая частота агранулоцитоза на фоне ИХТ у пациентов группы ТГСК была связана с большей долей пациентов, получавших ЕРОСН-Р, по сравнению с группой контроля [14]. Значительно более высокая токсичность ВДХТ по сравнению с ИХТ согласуется с результатами рандомизированных исследований [10, 11, 17, 25] и мета-анализов [26, 27]. Однако летальности, связанной с лечением, в проведенном исследовании не обнаружено.

Перспективным является изучение новых предиктивных и прогностических факторов: морфологических факторов и ИГХ характеристик по новым алгоритмам [28, 29], генетических характеристик опухоли [30, 31] и ее микроокружения [32], ПЭТ-характеристик (метаболический объем опухоли (МТВ)) [19], степени захвата глюкозы опухолевыми клетками (ТЛГ), максимального диаметра наибольшего очага (Dmax) [33], клинических прогностических маркеров, например, циркулирующей опухолевой ДНК [34, 35]. Возможно, внедрение новых препаратов в клиническую практику (полатузумаб ведотин [36]) изменит подход к применению консолидирующего лечения. ВДХТ с ауто-ТГСК остается клинической опцией для пациентов с ДВКЛ, и исследования по отбору пациентов для ее применения продолжаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непосредственные и отдаленные результаты проведенного ретроспективного исследования показывают эффективность проведения ВДХТ с ауто-ТГСК для пациентов с ДВКЛ IV стадии и IPI ≥ 2 . Продемонстрировано увеличение 3-летней БРВ и ОВ, частоты ПО ($p = 0,0009$) после ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии. Ранний рецидив определен как независимый неблагоприятный прогностический фактор для ОВ. Показано значимое снижение частоты ранних рецидивов у пациентов после ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии ($p = 0,027$). DEL выявлен как значимый фактор риска развития ранних и общих рецидивов ($p < 0,001$, $p = 0,013$). Экспрессии bcl-2, bcl-6 и c-myc по отдельности не оказали значимого влияния на частоту возникновения рецидивов. Негативное влияние DEL и сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого на безрецидивный период нивелируется проведением ВДХТ с ауто-ТГСК в первой линии.

Таким образом, ВДХТ с ауто-ТГСК возможна как клиническая опция для консолидации первой ремиссии у пациентов с IV стадией ДВКЛ и IPI ≥ 2 при наличии DEL и/или сочетанного экстранодального поражения с вовлечением легкого.

Поступила / Received 05.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.04.2022
Принята в печать / Accepted 13.05.2022



Список литературы / References

- Al-Hamadani M., Habermann T.M., Cerhan J.R. Macon W.R., Maurer M.J., Go R.S. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am J Hematol.* 2015;90(9):790–795. <https://doi.org/10.1002/ajh.24086>.
- Cascoyne R.D., Campo E., Jaffe E.S. Diffuse Large B-cell lymphoma, NOS. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. (eds.) *WHO Classification of Tumors of Haemopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017, pp. 291–298. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>.
- Coiffier B., Thieblemont C., Van Den Neste E., Lepage G., Plantier I., Castaigne S. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040–2045. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-276246>.
- Habermann T.M., Weller E.A., Morrison V.A., Gascoyne R.D., Cassileth P.A., Cohn J.B. et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance Rituximab in older patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3121–3127. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1003>.
- Pfreundschuh M., Kuhnt E., Trümper L., Osterborg A., Trneny M., Shepherd L. et al. MabThera International Trial (MInT) Group. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013–1022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70235-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70235-2).
- Sehn L.H., Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;384:842–858. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.
- Philip T., Guglielmi C., Hagenbeek A., Somers R., Van der Lelie H., Bron D. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540–1545. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332305>.
- Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., Gill D.S., Linch D.C., Bosly T.M. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4184–4190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.1618>.
- Greb A., Bohlius J., Schiefer D., Schwarzer G., Schulz H., Engert A. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(1):CD004024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004024.pub2>.
- Stiff P.J., Unger J.M., Cook J.M., Constine L.S., Couban S., Stewart D.A. et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1681–1690. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301077>.
- Chiappella A., Martelli M., Angelucci E., Brusamolino E., Evangelista A., Carella A.M. et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1076–1088. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30444-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30444-8).
- Kim Y.R., Kim S.-J., Cheong J.-W., Yang D.-H., Lee H., Eom H.S. et al. The different roles of molecular classification according to upfront autologous stem cell transplantation in advanced-stage diffuse large B cell lymphoma patients with elevated serum lactate dehydrogenase. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1491–1501. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2729-4>.
- Zhao Y., Wang H., Jin S., Zheng J., Huang M., Tang Y. et al. Prognostic analysis of DLBCL patients and the role of upfront ASCT in high-intermediate and high-risk patients. *Oncotarget.* 2017;8(42):73168–73176. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17324>.
- Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059–3067. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
- Barrington S.F., Mikhaeel N.G., Kostakoglu L., Meignan M., Hutchings M., Müller S.P. et al. Role of imaging in the staging and response assessment

- of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3048–3058. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.5229>.
16. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1250–1259. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70481-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70481-3).
 17. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y et al. Upfront high-dose chemotherapy combined with autologous stem cell transplantation: Potential survival benefit for patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett*. 2017;14(3):3803–3808. <https://doi.org/10.1158/1078.6589>.
 18. Cottreau A-S, Lanic H, Mareschal S, Meignan M, Vera P, Tilly H et al. Molecular Profile and FDG-PET/CT Total Metabolic Tumor Volume Improve Risk Classification at Diagnosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3801–3809. <https://doi.org/10.1158/1078-0432>.
 19. Kanate A.S., Majhail N.S., Savani B.N., Bredeson C., Champlin R.E., Crawford S. et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(7):1247–1256. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.002>.
 20. Bartlett N.L., Wilson W.H., Jung S.-H., Hsi E.D., Maurer M.J., Pederson L.D. et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790–1799. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01994>.
 21. Doderio A., Guidetti A., Tucci A., Barretta F., Novo M., Devizzi L. et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab improves the clinical outcome of young patients affected by double expressor diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(4):1047–1051. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0320-9>.
 22. Landsburg D.J., Falkiewicz M.K., Maly J., Blum K.A., Howlett C., Feldman T. et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol*. 2017;35(20):2260–2267. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.2157>.
 23. Zhou Z., Sehn L.H., Rademaker A.W., Gordon L.I., Lacasce A.S., Crosby-Thompson A. et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837–842. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108>.
 24. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn L.H. et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150–3156. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6520>.
 25. Cortelazzo S, Tarella C, Gianni A.M., Ladetto M, Barbui A.M., Rossi A. et al. Randomized Trial Comparing R-CHOP Versus High-Dose Sequential Chemotherapy in High-Risk Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol*. 2016;34(33):4015–4022. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2980>.
 26. Epperla N., Hamadani M., Reljic T., Kharfan-Dabaja M.A., Savani B.N., Kumar A. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation consolidation for patients with aggressive B-cell lymphomas in first remission in the rituximab era: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2019;125(24):4417–4425. <https://doi.org/10.1002/cncr.32464>.
 27. Ma S.-Y., Tian X.-P., Cai J., Zhong G.-Z., Chen X., Huang H.-Q. et al. Upfront autologous stem cell transplantation for untreated diffuse large B cell lymphoma patients in rituximab era: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1311–1319. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04016-3>.
 28. Yan W.-H., Jiang X.-N., Wang W.-G., Sun Y.-F., Wo Y.-X., Luo Z.-Z. et al. Cell-of-origin subtyping of diffuse large B-cell lymphoma by using a qPCR-based gene expression assay on formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Front Oncol*. 2020;10:803–803. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00803>.
 29. Xu-Monette Z.Y., Zhang H., Zhu F., Tzankov A., Bhagat G., Visco C. et al. A refined cell-of-origin classifier with targeted NGS and artificial intelligence shows robust predictive value in DLBCL. *Blood Adv*. 2020;4(14):3391–3404. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001949>.
 30. Tekin N., Omidvar N., Morris T.P., Conget P., Bruna F., Timar B. et al. Protocol for qRT-PCR analysis from formalin fixed paraffin embedded tissue sections from diffuse large b-cell lymphoma: validation of the six-gene predictor score. *Oncotarget*. 2016;7(50):83319–83329. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13066>.
 31. Ciavarella S., Vegliante M.C., Fabbri M., De Summa S., Melle F., Motta G. et al. Dissection of DLBCL microenvironment provides a gene expression-based predictor of survival applicable to formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Ann Oncol*. 2019;30(12):2015. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz386>.
 32. Kotlov N., Bagaev A., Revuelta M.V., Phillip J.M., Cacciapuoti M.T., Antysheva Z. et al. Clinical and biological subtypes of B-cell lymphoma revealed by microenvironmental signatures. *Cancer Discov*. 2021;11(6):1468–1489. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0839>.
 33. Cottreau A.S., Meignan M., Nioche C., Capobianco N., Clerc J., Chartier L. et al. Risk stratification in diffuse large B cell lymphoma using lesion dissemination and metabolic tumor burden calculated from baseline PET/CT. *Ann Oncology*. 2021;32(3):404–411. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.019>.
 34. Eskandari M., Manoochehrabadi S., Pashaiefar H., Zaimy M.A., Ahmadvand M. Clinical significance of cell-free DNA as a prognostic biomarker in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Res*. 2019;54(2):114–119. <https://doi.org/10.5045/br.2019.54.2.114>.
 35. Rivas-Delgado A., Nadeu F., Enjuanes A., Casanueva-Eliceiry S., Mozas P., Magnano L. et al. Mutational landscape and tumor burden assessed by cell-free DNA in diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(2):513–521. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2558>.
 36. Tilly H., Morschhauser F., Sehn L.H., Friedberg J.W., Trněný M., Sharman J.P. et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351–363. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS7589.

Информация об авторах:

Ковязин Алексей Константинович, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>; akkoviazin@gmail.com

Филатова Лариса Валентиновна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>; larisa_filatova@list.ru

Зюзгин Илья Сергеевич, заведующий отделением гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ilya.zyuzgin@gmail.com

Артемьева Анна Сергеевна, к.м.н., доцент, заведующий научной лаборатории морфологии опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; oinochoya@gmail.com

Моталкина Маргарита Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; margarita.motalk@mail.ru

Чудиновских Юлия Александровна, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; july.med@mail.ru

Добровольская Евгения Викторовна, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; evgeniyacherkasova0612@yandex.ru

Волчѐнков Станислав Андреевич, аспирант, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>; stanislav.volchenkov@yahoo.com

Поляцкин Илья Леонидович, врач патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; iliapol94@gmail.com

Шалаев Сергей Александрович, врач-онколог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; zinkinpara@mail.ru

Ишматова Ирина Валерьевна, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ishmatova@yandex.ru

Зверькова Анна Андреевна, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; zverkoval@list.ru

Бурда Дарья Сергеевна, клинический ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; chepeleva.daha90@gmail.com

Елхова Светлана Сергеевна, клинический ординатор отделения гематологии и химиотерапии с палатой интенсивной терапии и реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0002-1691-0549>; s.s.elkhova@gmail.com

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующий научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; tsemiglazova@mail.ru

Information about the authors:

Aleksei K. Koviazin, Postgraduate Student of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5091-3711>; akkoviazin@gmail.com

Larisa V. Filatova, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582>; larisa_filatova@list.ru

Ilya S. Zyuzgin, Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ilya.zyuzgin@gmail.com

Anna S. Artemyeva, Cand. Sci. (Med.), Academician, Chief of the Laboratory of Tumor Morphology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; oinochoya@gmail.com

Margarita S. Motalkina, Cand. Sci. (Med.), Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; margarita.motalk@mail.ru

Yuliya A. Chudinovskikh, Cand. Sci. (Med.), Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; july.med@mail.ru

Evgeniya V. Dobrovolskaya, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; evgeniyacherkasova0612@yandex.ru

Stanislav A. Volchenkov, Postgraduate Student, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2463-2024>; Stanislav.volchenkov@yahoo.com

Ilya L. Polyatskin, Pathologist of the Laboratory of Tumor Morphology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; iliapol94@gmail.com

Sergey A. Shalaev, Medical Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; zinkinpara@mail.ru

Irina V. Ishmatova, Hematology Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ishmatova@yandex.ru

Anna A. Zverkova, Hematology Oncologist of the Department of Hematology and Chemotherapy with Intensive Care Unit, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; anna.zverkova@outlook.com

Darya S. Burda, Oncology Fellow, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; chepeleva.daha90@gmail.com

Svetlana S. Elkhova, Oncology Fellow, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; s.s.elkhova@gmail.com

Tatiana Yu. Semiglazova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Chief of the Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691>; tsemiglazova@mail.ru

Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии

Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова[✉], pylulkin@mail.ru, А.А. Льянова, А.Э. Сторожакова, И.Л. Попова, М.А. Теплякова, Н.М. Тихановская, Л.А. Рядинская, Е.А. Калабанова, С.Н. Кабанов, И.А. Удаленкова

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

Резюме

Введение. Применение эритропоэтинов является патогенетическим методом коррекции анемии у онкологических пациентов. **Цель исследования** – дать клиническую оценку эффективности и безопасности применения Эральфона® (эпоэтина альфа) для лечения анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

Материалы и методы. Проанализированы данные о лечении анемии Эральфоном® у 184 пациентов со злокачественными солидными новообразованиями, получающих различные варианты противоопухолевой лекарственной терапии. Препарат вводился подкожно в дозе 12 000 МЕ 3 раза в нед. или 40 000 МЕ 1 раз в нед. Оценивали непосредственный клинический эффект, время до достижения максимального антианемического эффекта, нежелательные явления.

Результаты. Пациенты были стратифицированы по исходной степени анемии, этапам лечения, наличию и локализации метастазов, наличию в анамнезе кровотечений, лекарственной и лучевой противоопухолевой терапии, режиму применения Эральфона®. Время до достижения максимального эффекта было меньше у пациентов младше 65 лет. Достоверных различий в эффективности в зависимости от режима применения Эральфона® выявлено не было. У пациентов с генерализованными опухолями эффект был достигнут у достоверно меньшего количества пациентов, особенно при наличии метастазов в кости. При наличии в анамнезе кровотечения из опухоли, химиотерапии и (или) лучевой терапии восстановление гемоглобина проходило медленнее. Наиболее частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия и венозный тромбоз. При дозировке 12 000 МЕ 3 раза в нед. осложнения встречались реже, оссалгии и миалгии не были отмечены.

Заключение. Эпоэтин альфа (Эральфон®) продемонстрировал высокую клиническую эффективность в лечении анемии у пациентов с солидными опухолями на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Режим дозирования 12 000 МЕ 3 раза в нед. позволяет лучше контролировать антианемический эффект и нежелательные явления.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтины, злокачественные солидные опухоли, противоопухолевая терапия, эпоэтин альфа

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Льянова А.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Рядинская Л.А., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Удаленкова И.А. Эпоэтин альфа в лечении анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(9):117–125. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-117-125>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Epoetin alpha in the treatment of anemia in patients with malignant solid tumors during antitumor drug therapy

Lubov Yu. Vladimirova, Natalia A. Abramova[✉], pylulkin@mail.ru, Aza A. Lyanova, Anna E. Storozhakova, Irina L. Popova, Maria A. Teplyakova, Natalya M. Tikhanovskaya, Lyudmila A. Ryadinskaya, Elena A. Kalabanova, Sergey N. Kabanov, Irina A. Udalenkova

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

Abstract

Introduction. Erythropoietin (EPO) application is a pathogenetic method for anemia correction in cancer patients.

The purpose of study. Clinical evaluation of the efficacy and safety of Eralfon® (epoetin alpha) in treatment for anemia in patients with malignant solid tumors during medical anticancer therapy.

Materials and methods. We analyzed the data on anemia treatment with Eralfon® in 184 patients with malignant solid tumors receiving various medical anticancer therapies. Eralfon® was injected subcutaneously 12 000 IU 3 times per week or 40 000 IU once a week. Clinical antianemic effect, the time to maximum antianemic effect, adverse events (AE) were analyzed.

Results. Patients were stratified by the grade of anemia, stages of treatment, presence of bone metastases, bleeding, previous medical and radiation anticancer therapies, dosage of Eralfon®. The time to effect was shorter in patients under 65. There were no significant differences in efficacy depending on the dosing regimen of Eralfon®. Efficacy was lower in patients with advanced

tumors, especially in bone metastases. A history of tumor bleeding, chemotherapy and/or radiation therapy prolonged the period of hemoglobin recovery to normal values. Arterial hypertension and venous thrombosis were the most common AE associated with Eralfon®. Eralfon® 12 000 IU 3 times per week caused less frequent complications, with no cases of ossealgia and myalgia.

Conclusion. Eralfon® demonstrated clinical efficacy in treatment for anemia in patients with solid malignant tumors receiving medical anticancer therapy. Dosage of 12 000 IU 3 times per week provided better control of the antianemic effect and adverse events.

Keywords: anemia, erythropoietins, malignant solid tumors, antineoplastic therapy, epoetin alpha

For citation: Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Popova I.L., Tikhanovskaya N.M., Ryadinskaya L.A., Lyanova A.A., Storoshakova A.E., Teplyakova M.A., Kabanov S.N., Kalabanova E.A., Udalenkova I.A. Epoetin alpha in the treatment of anemia in patients with malignant solid tumors during antitumor drug therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):117–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-117-125>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее частых нежелательных явлений в онкологии являются анемии, которые могут быть как следствием распространенного опухолевого процесса, так и осложнением противоопухолевой лекарственной терапии. Под анемией подразумевают снижение содержания гемоглобина (Hb) менее 120 г/л и числа эритроцитов в крови по отношению к физиологическому уровню, необходимому для удовлетворения потребности тканей в кислороде [1]. Выраженность анемии может варьировать в зависимости от распространенности опухоли, возраста пациента и проводимого лечения [2, 3]. По данным регистрационного исследования ECAS (European Cancer Anemia Survey), в которое вошли 15 000 пациентов с различными злокачественными новообразованиями, снижение концентрации Hb менее 120 г/л исходно было отмечено у 39% пациентов, а если у больных не было анемии на момент постановки диагноза, то она развивалась в процессе дальнейшего лечения с вероятностью 62%, особенно при назначении цитостатической терапии препаратами платины [3, 4].

У пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта нередки хронические оккультные кровотечения, дефицит нутритивных факторов эритропоэза (витаминов и железа). Злокачественные новообразования лимфатической системы часто сопровождаются аутоиммунным гемолизом. Метастатическое поражение костей, особенно плоских, уменьшает плацдарм кроветворения. Значительная роль в развитии опухоль-ассоциированной анемии принадлежит интерлейкину 6, который является главным медиатором продукции печенью полипептида гепцидина – негативного регулятора поступления железа из клеток эпителия кишечника во внеклеточное пространство и плазму крови. При состояниях, сопровождающихся хронической активацией иммунной системы, – опухолях, аутоиммунных заболеваниях, может наблюдаться вторичное повышение концентрации гепцидина, что приводит к недостаточному поступлению железа в костный мозг, несмотря на его существенные запасы в организме (функциональный дефицит железа) [5–7].

Не менее важным фактором, отвечающим за развитие анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями, является относительный или абсолютный дефицит гормона

эритропоэтина (ЭПО) – ключевого регулятора эритропоэза, стимулирующего пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге и одновременно подавляющему их апоптоз [8]. Дефицит ЭПО при онкологических заболеваниях может быть обусловлен нефротоксичностью (снижение продукции ЭПО почками) или миелотоксичностью проводимой химиотерапии (снижение числа эритроидных предшественников), а также продукцией провоспалительных цитокинов, обладающих противоположным с ЭПО эффектом, – фактора некроза опухоли альфа и интерферона гамма [9–11]. Концентрация циркулирующего эндогенного ЭПО у пациентов с онкологическими заболеваниями значительно ниже, чем у пациентов с железодефицитной анемией аналогичной степени [12]. В целом перечисленные нарушения могут приводить к неэффективному эритропоэзу, когда существующие регуляторные механизмы неспособны поддерживать нормальное количество эритроцитов в крови [13].

Чаще всего проявлениями анемии являются слабость, снижение толерантности к физической и умственной нагрузке с закономерным ухудшением качества жизни [14]. Развитие анемий у онкологических пациентов, согласно современным данным, не только сопряжено с отрицательным влиянием на качество жизни больных, но и является отрицательным прогностическим фактором за счет развития тканевой гипоксии, приводящей к резистентности к лекарственной и лучевой противоопухолевой терапии [15–20]. Клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, с одной стороны, меняет пути метаболизма, а с другой – включает механизмы приспособления, приводящие, в частности, к продукции сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF (vascular endothelial growth factor), стимулирующего неоангиогенез в опухоли, способствуя ее росту и метастазированию [18]. Глубокая гипоксия также приводит к увеличению частоты спонтанных мутаций. Одним из следствий такого мутагенного состояния клетки являются поломки гена *p53*, определяющего апоптоз [15–18]. Торможение апоптоза значительно уменьшает чувствительность опухоли к цитостатической и лучевой терапии. Анализ данных для оценки влияния анемии на выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями показал, что медиана ежегодного риска смерти больных с анемией в целом на 65% выше, чем больных без нее [21, 22]. Данные метаанализа 60 иссле-

дований показали увеличение риска смерти при лимфоме на 67%, при раке легкого – на 19%, при раке предстательной железы – на 47%, при опухолях головы и шеи – на 75% [23].

В клинической практике для коррекции анемий применяют гемотрансфузии, препараты железа, а также рекомбинантные человеческие ЭПО.

Применение препаратов железа для коррекции анемии при злокачественных новообразованиях (ЗНО) в качестве самостоятельного лечения в условиях неэффективного эритропоэза зачастую неэффективно. Кроме того, внутривенные препараты железа характеризуются значимой токсичностью и способны вызывать серьезные нежелательные явления [24, 25].

Переливание донорской эритроцитарной массы позволяет достаточно быстро повысить концентрацию Hb и не требует больших материальных затрат. К отрицательным сторонам метода относят риск трансфузионных реакций, возможность передачи инфекции, а также гемосидероз внутренних органов. В некоторых исследованиях было показано, что переливание эритроцитарной массы донора оказывает иммунодепрессивное действие. Риск рецидива опухоли и инфекционных осложнений у больных, оперированных по поводу рака толстой кишки и получавших трансфузии донорской крови, был выше, чем у пациентов, не получавших таких трансфузий [26–28]. Важным недостатком коррекции Hb с помощью трансфузий эритроцитарной массы является кратковременность эффекта. Без повторных, иногда множественных гемотрансфузий анемия быстро прогрессирует.

С конца 80-х гг. XX в. в клиническую практику вошел патогенетический метод коррекции анемии с использованием рекомбинантных ЭПО альфа и бета, идентичных человеческому ЭПО. Взаимодействие данных препаратов с рецепторами гемопоэтических клеток эритроидного ростка стимулирует их пролиферацию, дифференцировку и приводит к увеличению продукции эритроцитов костным мозгом [29].

Применение ЭПО у пациентов с онкологическими заболеваниями и анемией, получающих химиотерапию, а также у пациентов с онкологическими заболеваниями перед оперативным вмешательством с потенциально высокой кровопотерей вызывает повышение концентрации Hb в 60–70% случаев [30, 31]. При этом применение ЭПО сопровождается двукратным уменьшением потребности в гемотрансфузиях и улучшением качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями [30, 31].

Были разработаны пролонгированные лекарственные формы ЭПО, такие как дарбэпоэтин альфа, метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета, более удобные в применении на фоне проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

В то же время широкое и бесконтрольное применение ЭПО в онкологии выявило ряд проблем. Во-первых, это повышение риска тромбозов. Метаанализы исследований по применению ЭПО в онкологии показали наличие тромбозоэмболических осложнений [30, 32]. Степень риска также зависит от уровня Hb, так как количество

побочных эффектов, ассоциированных с препаратами, которые стимулируют эритропоэз (особенно тромбозоэмболические и кардиоваскулярные осложнения), выше у пациентов с уровнем Hb \geq 130 г/л¹. Во-вторых, это потенциальная способность ЭПО негативно влиять на течение онкологического заболевания (стимуляция рецепторов ЭПО на опухолевых клетках, мобилизация эндотелиальных клеток для неоангиогенеза) [33].

Клинические и фармакоэкономические исследования, посвященные сравнению стоимости лечения короткодействующими и пролонгированными ЭПО, не выявили значимых преимуществ пролонгированных форм. Кроме того, в условиях повышенного риска тромбоза при проведении лечения в стационаре использование коротких форм позволяет лучше контролировать данные нежелательные явления [3, 33].

Эральфон® – эпоэтин альфа (ЭПО человека рекомбинантный), применяющийся в клинической практике для коррекции анемий у пациентов со злокачественными новообразованиями с 2014 г., назначается в дозировках 150 МЕ/кг подкожно (п/к) 12 000 МЕ 3 раза в нед. или п/к 40 000 МЕ 1 раз в нед.

Цель исследования – дать клиническую оценку эффективности и безопасности применения Эральфона® для лечения анемии у пациентов со злокачественными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные 184 пациентов, получавших лечение Эральфоном® по поводу анемии разных степеней выраженности на фоне противоопухолевой лекарственной терапии по поводу злокачественных солидных опухолей в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (Ростов-на-Дону) в 2018–2021 гг. Лечение начинали при уровне Hb \leq 100 г/л. Пациенты получали лечение препаратом Эральфон® в одной из дозировок: 12 000 МЕ 3 раза в нед. п/к или 40 000 МЕ 1 раз в неделю п/к в течение 8 нед. при еженедельной оценке уровня Hb. При повышении уровня Hb до 120 г/л и более лечение ЭПО приостанавливалось и возобновлялось при снижении уровня Hb < 120 г/л в той же дозе. Для обеспечения достаточного уровня железа в сыворотке крови всем пациентам назначались пероральные или парентеральные препараты железа. В случае отсутствия эффекта (увеличение Hb менее чем на 10 г/л при исходном уровне Hb \leq 100 г/л) лечение Эральфоном® прекращали через 8 нед.

Оценивали исходный уровень Hb, затем перед каждым курсом противоопухолевой лекарственной терапии нежелательные явления, которые могли быть ассоциированы с применением ЭПО. Пациенты были стратифицированы по исходной степени выраженности анемии, этапам лечения ЗНО (неoadьювантная, адьювантная терапия, лечение метастатического процесса), наличию или

¹ NICE. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta323>.

отсутствию метастатического поражения костей, наличию кровотечений в анамнезе, предшествующему химиотерапевтическому анамнезу и лучевой терапии, по режиму применения Эральфона®. Оценивали наличие эффекта и время до его достижения, нежелательные явления на фоне применения Эральфона® согласно критериям CTCAE 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Анализ медиан времени до достижения антианемического эффекта осуществлялся с помощью модели Каплана – Майера, регрессионный анализ – модели Кокса (Cox Regression). Анализ данных выполнен с помощью статистической программы SPSS Statistics V21.0. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В анализируемую группу вошли 184 пациента с различными нозологиями на различных этапах специализированного противоопухолевого лечения. Характеристика пациентов представлена в *табл. 1*.

В исследуемую группу вошли 46,1% мужчин и 53,9% женщин с различными солидными опухолями в возрасте от 32 до 82 лет, средний возраст составил 66,5 года. 44,5% пациентов (82 чел.) были старше 65 лет.

Большинство пациентов (81%) получали Эральфон® в режиме 12 000 МЕ 3 раза в нед., 19% – в режиме 40 000 МЕ 1 раз в нед.

Среди локализаций чаще всего выявлялся колоректальный рак (31,5%), на втором месте – рак яичников (17,4%), на третьем – рак молочной железы (13,6%). 13,6% пациентов получали неоадьювантную, индукционную или предоперационную химиотерапию, 31,5% – адьювантную или послеоперационную периоперационную. 54,9% пациентов получали противоопухолевую лекарственную терапию по поводу метастатического процесса, из них у 24,5% имелись множественные метастазы в кости. У 18,5% пациентов имелись в анамнезе кровотечения из опухоли, 55,4% – обширное хирургическое вмешательство. 66,3% пациентов ранее получали от 2 до 19 курсов противоопухолевой лекарственной терапии и (или) лучевую терапию.

Эральфон® назначался пациентам начиная со II ст. анемии (Hb 80–100 г/л) – 68,5%, в 31,5% случаев – при III ст. анемии (Hb < 80, но > 60 г/л). При IV ст. анемии противоопухолевая лекарственная терапия не проводилась, и такие пациенты в группу не включались.

Результаты проводимой антианемической терапии представлены в *табл. 2*.

Медиана времени терапии Эральфоном® составила 5,8 нед. (1–8 нед.). В каждой из выделенных категорий пациентов оценивали частоту достижения целевого эффекта от лечения (повышение Hb на 20 г/л от исходного уровня в течение 8 нед. от начала терапии), частоту полного эффекта (повышение Hb до 120 г/л и выше) и медиану времени до достижения максимального антианемического эффекта.

В возрастных категориях младше и старше 65 лет частота целевого и полного эффектов была одинаковой (около 75 и 65% соответственно), но время до дости-

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов, получавших терапию Эральфоном® (n = 184)

● **Table 1.** Characteristics of patients receiving Eralfon® therapy (n = 184)

Характеристика	Значение, n (%)
Пол: • мужчины; • женщины	85 (46,1) 99 (53,9)
Возраст (лет): • возрастной интервал; • медиана	37–82 66,5
Режим применения Эральфона®: • 12 000 МЕ 3 раза в нед. п/к; • 40 000 МЕ 1 раз в нед. п/к	149 (81,0) 35 (19,0)
Локализация первичной опухоли: • рак легкого; • рак желудка; • колоректальный рак; • рак молочной железы; • рак яичников; • рак шейки матки; • уротелиальный рак; • опухоли головы и шеи; • меланома; • рак почки; • рак поджелудочной железы; • саркомы мягких тканей	14 (7,6) 9 (4,9) 58 (31,5) 25 (13,6) 32 (17,4) 11 (6,0) 7 (3,8) 6 (3,3) 7 (3,8) 4 (2,2) 7 (3,8) 4 (2,2)
Метастазы в кости: • есть; • нет	45 (24,5) 139 (75,5)
Кровотечения, обусловленные опухолью, в анамнезе: • есть; • нет	34 (18,5) 150 (81,5)
Хирургическое вмешательство в анамнезе: • есть; • нет	102 (55,4) 82 (44,6)
Степень выраженности анемии: • II ст. (Hb 80–100 г/л); • III ст. (Hb менее 80 г/л)	126 (68,5) 62 (31,5)
Предшествующая химиотерапия и (или) лучевая терапия: • есть; • нет	122 (66,3) 62 (33,7)
Этапы лечения: • неоадьювантная (индукционная, периоперационная) терапия; • адьювантная терапия; • лечение метастатического процесса	25 (13,6) 58 (31,5) 101 (54,9)

жения максимального эффекта было меньше у более молодых пациентов (5,1 в сравнении с 6,3 нед., $p = 0,048$).

Достоверных различий в клинической эффективности в зависимости от режима применения Эральфона® выявлено не было (целевой результат – 75,8 и 77,1%, полный эффект – 66,4 и 65,7%).

● **Таблица 2.** Результаты проводимой антианемической терапии Эральфоном® у пациентов с солидными опухолями в зависимости от клинических факторов

● **Table 2.** Results of antianemic therapy with Eralfon® in patients with solid tumors depending on clinical factors

Подгруппа	Эффект от лечения, n (%)	Полное разрешение анемии, n (%)	Время до достижения максимального эффекта, медиана (нед.)	95% ДИ	p
Возраст (лет): • до 65, n = 106; • старше 65, n = 82	79 (74,5%) 61 (74,3%)	68 (64,2%) 54 (65,7%)	5,1 6,3*	2–6 4–8	0,048
Режим применения Эральфона®: • 12 000 МЕ 3 раза в нед. п/к, n = 149; • 40 000 МЕ 1 раз в нед. п/к, n = 35	113 (75,8%) 27 (77,1%)	99 (66,4%) 23 (65,7%)	5,5 5,7	4–7 4–7	0,237
Метастазы в кости: • есть, n = 45; • нет, n = 139	25 (55,6%) 115 (82,7%)*	18 (40,0%) 104 (74,8%)*	7,3 4,2*	4–8 1–6	0,039
Признаки кровотечения, обусловленного опухолью, в анамнезе: • есть, n = 54; • нет, n = 134	39 (72,2%) 101 (75,4%)	28 (51,9%) 94 (70,1%)*	7,2 5,3	4–8 3–6	0,042
Хирургическое вмешательство в анамнезе: • есть, n = 102; • нет, n = 82	77 (75,5%) 63 (76,8%)	70 (68,6%) 52 (63,4%)	6,5 4,2	4–8 2–6	0,156
Степень выраженности анемии: • II ст., n = 126; • III ст., n = 62	98 (77,8%) 42 (67,7%)*	86 (68,3%) 36 (58,1%)*	4,8 6,4*	2–6 4–8	0,049
Предшествующая химиотерапия и (или) лучевая терапия: • есть, n = 122 • нет, n = 62	90 (73,8%) 50 (80,6%)	56 (45,9%) 46 (74,2%)*	6,7 5,3*	5–8 2–7	0,040
Этап лечения: • неoadъювантная (индукционная, периоперационная) терапия, n = 25; • адъювантная терапия, n = 58; • лечение метастатического процесса, n = 101	21 (84,0%)* 47 (81,0%)* 72 (71,3%)	19 (76,0%)* 45 (77,6%)* 57 (56,4%)	4,3* 4,6* 6,2	2–5 2–7 4–8	< 0,05

* Достоверные отличия показателей в группах стратификации.

● **Таблица 3.** Нежелательные явления при терапии Эральфоном® у пациентов с солидными опухолями в зависимости от дозировки препарата, n (%)

● **Table 3.** Adverse events during Eralfon® therapy in patients with solid tumors depending from drug dosage, n (%)

Осложнение	Всего (n = 184)	12 000 МЕ 3 раза в нед. (n = 149)	40 000 МЕ 1 раз в нед. (n = 35)
Гриппоподобный синдром I ст.	20 (10,9)	16 (10,7)	4 (11,4)
Тромбоцитоз I–II ст.	39 (21,2)	31 (20,8)	8 (22,8)
Повышение артериального давления I–II ст.	11 (6,0)	9 (6,0)	2 (5,7)
Венозный тромбоз	20 (10,9)	12 (8,1)	8 (22,8*)
Оссалгия, миалгия I–II ст.	9 (4,9)	0 (0)	9 (4,9*)
Местные реакции I ст.	6 (3,3)	3 (2,0)	3 (8,6*)

* Достоверные отличия режимов применения Эральфона®, p < 0,05.

У пациентов, получавших неоадьювантную и адьювантную терапию в сравнении с генерализованными процессами, эффект от лечения ЭПО был достигнут у достоверно большего количества пациентов, как целевой (84,1 и 71,3% соответственно, $p = 0,046$), так и полный (76, 77,6 и 56,4% соответственно, $p = 0,039$), и развивался быстрее (4,3, 4,6 и 6,2 нед., $p = 0,045$). Особенно часто неудачи лечения были отмечены у пациентов с множественным поражением костей: целевой эффект был достигнут у 55,6% пациентов, восстановление показателей Hb до нормального уровня – только у 40%, медиана времени до максимального эффекта составила 7,3 нед.

В зависимости от наличия признаков кровотечения, обусловленного опухолью, в анамнезе частота достижения целевого результата не отличалась (около 75%), но восстановить Hb до нормального уровня удавалось достоверно реже ($p = 0,039$), и восстановление проходило медленнее (51,9 и 70,1%, 5,3 и 7,2 нед. соответственно, $p = 0,042$).

В зависимости от наличия хирургического вмешательства в анамнезе отличий в подгруппах не выявлено.

В зависимости от наличия предшествующей химиотерапии и (или) лучевой терапии в анамнезе частота достижения целевого результата достоверно не отличалась, но восстановить Hb до нормального уровня удавалось достоверно реже, и восстановление проходило медленнее (45,9 и 74,2%, 5,3 и 6,7 нед. соответственно, $p = 0,040$).

В зависимости от степени выраженности анемии частота достижения целевого результата и полного эффекта достоверно отличалась примерно на 10% в пользу II ст. анемии в сравнении с III ст., восстановление при меньшей степени анемии проходило значимо быстрее (4,8 и 6,4 нед. соответственно), $p = 0,049$.

В зависимости от режима применения Эральфона® достоверных различий в эффективности лечения – скорости и полноте показателей восстановления гематологических показателей – не выявлено, целевой уровень повышения Hb достигнут более чем у 75% пациентов, полное разрешение анемии – у 65% пациентов.

Нежелательные явления, которые могут быть связаны с применением Эральфона®, представлены в *табл. 3*.

Из нежелательных явлений, которые могут быть связаны с применением Эральфона®, наблюдались гриппоподобный синдром в 10,9% случаев, ухудшение течения артериальной гипертензии – в 6%, тромбоцитоз – в 21,2%, венозные тромбозы – в 10,9%, оссалгии – в 4,9%, местные реакции – в 3,2%. В то же время ряд перечисленных нежелательных явлений может быть связан и с проводимой противоопухолевой терапией.

В целом можно отметить удовлетворительную переносимость препарата. В зависимости от режима применения отмечены некоторые различия в частоте нежелательных явлений в зависимости от режима применения Эральфона®. При дозировке 12 000 МЕ 3 раза в нед. достоверно реже отмечены венозный тромбоз (8,1 и 22,8% соответственно) и местные реакции (2,0 и 8,6% соответственно), оссалгии и миалгии при данном режиме не наблюдались (0 и 4,9% соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проспективных и ретроспективных исследований, проведенных за последнее десятилетие, убедительно свидетельствуют, что проблема анемии, индуцированной опухолью и (или) проводимой противоопухолевой терапией, ее влияния на качество жизни пациентов, течение заболевания и эффективность противоопухолевого лечения существует и требует определенных лечебных мероприятий [14–17].

Данные проведенного нами исследования по применению рекомбинантного эпоэтина альфа Эральфона® для коррекции анемии у больных с различными солидными опухолями в процессе проведения противоопухолевой лекарственной терапии в целом согласуются с данными литературы в аспектах эффективности препарата [30, 31]: в нашей группе пациентов зарегистрировано увеличение уровня Hb на 20 г/л и более у 76,1% пациентов (140 чел.) и полное разрешение анемии у 66,3% (122 чел.). При анализе антианемического эффекта по подгруппам выявлен ряд различий, которые являются закономерными, исходя из клинической ситуации. В частности, отмечены более полное и быстрое повышение и восстановление уровня Hb у пациентов, получавших неоадьювантную и адьювантную терапию в сравнении с генерализованными процессами, особенно при наличии метастатического поражения костей. При наличии признаков кровотечения, обусловленного опухолью, в анамнезе восстановить Hb до нормального уровня удавалось достоверно реже, и восстановление проходило медленнее, как и у пациентов, получавших ранее предшествующую химиотерапию и (или) лучевую терапию. При наличии выраженной анемии и у пациентов старших возрастных групп (старше 65 лет) антианемический эффект также развивался медленнее. Достоверных различий в эффективности антианемической терапии в зависимости от режима применения Эральфона® выявлено не было.

При анализе обусловленных Эральфоном® нежелательных явлений выявлено более частое развитие местных реакций, венозных тромбозов, оссалгий и миалгий при использовании пролонгированной формы препарата, что согласуется с данными предшествующих исследований [33]. В целом следует отметить, что режим применения Эральфона® 12 000 МЕ 3 раза в нед. в сравнении с 40 000 МЕ 1 раз в нед. позволяет достичь более управляемого подъема Hb, лучше контролировать возникающие нежелательные явления, к тому же является экономически более выгодным [3]. По ряду аспектов препараты эпоэтина альфа имеют преимущества перед эпоэтинами бета: они максимально близки по структуре и действию к эндогенному ЭПО, более короткий период их полувыведения минимизирует риск гиперстимуляции костного мозга, что улучшает переносимость препарата, обеспечивая тем самым эффективную и обладающую высоким профилем безопасности коррекцию анемии с достижением целевого уровня Hb [34–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании Эральфон® продемонстрировал клиническую эффективность при лечении анемии у пациентов с солидными ЗНО, сравнимую с результатами многоцентровых международных и российских исследований в отношении эффективности и безопасности. Полученные данные указывают на необходимость учета

факторов риска развития нежелательных явлений, таких как артериальная гипертензия и венозный тромбоз, при отборе пациентов для терапии Эральфоном®. Режим введения 12 000 МЕ 3 раза в нед. представляется более благоприятным с клинической и экономической точки зрения.

Поступила / Received 17.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 05.04.2022

Принята в печать / Accepted 12.04.2022

Список литературы / References

1. Снеговой А.В., Аapro 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;(4s):316–326. Режим доступа: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/198/207>.
2. Coleman R., Abrahamsson P.A., Hadji P. (eds.). *Handbook of cancer-related bone disease*. Bristol: BioScientifica; 2012. 260 p.
3. 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>.
4. Larionova V.B., Krysanov I.S., Snegovoy A.V., Zeinalova P.A., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Rational supportive therapy for chemotherapy induced anemia: a pharmaco-economic analysis of erythropoietin therapy in cancer patients in Russian Federation. *Oncogematologiya*. 2018;13(2):48–61. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-48-61>.
5. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegård G., Bokemeyer C., Gascón P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293–2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>.
6. Grotto H.Z. Anaemia of cancer: an overview of mechanisms involved in its pathogenesis. *Med Oncol*. 2008;25(1):12–21. <https://doi.org/10.1007/s12032-007-9000-8>.
7. Abboud S., Haile D.J. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*. 2000;275(26):19906–19912. <https://doi.org/10.1074/jbc.M000713200>.
8. Singh P.K., Parsek M.R., Greenberg E.P., Welsh M.J. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature*. 2002;417(6888):552–555. <https://doi.org/10.1038/417552a>.
9. Egrie J.C., Browne J.K. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer*. 2001;84(Suppl. 1):3–10. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1746>.
10. Maccougall I.C. Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):200–207. <https://doi.org/10.2215/CJN.03840907>.
11. Oberhoff C., Neri B., Amadori D., Petry K.U., Gamucci T., Rebmann U. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study. *Ann Oncol*. 1998;9(3):255–260. <https://doi.org/10.1023/a:1008296622469>.
12. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Лечение анемии в онкологии: роль нового стимулятора эритропоэза Аранесп (дарбэпоэтин альфа). *Современная онкология*. 2007;9(3):69–74. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26695>.
13. Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Treatment of anemia in oncology: the role of the new erythropoiesis stimulator Aranesp (darbepoetin alfa). *Journal of Modern Oncology*. 2007;9(3):69–74. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26695>.
14. Glaspy J. Update on safety of ESAs in cancer-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(5):659–666. <https://doi.org/10.6004/jncn.2012.0065>.
15. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемии в онкологии: современные возможности поддерживающей терапии. *Клиническая онкогематология*. 2016;9(3):326–335. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-326-35>.
16. Snegovoy A.V., Larionova V.B., Manzyuk L.V., Kononenko I.B. Anemias in Oncology: Potential of Maintenance Therapy. *Clinical Oncohematology*. 2016;9(3):326–335. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2016-9-3-326-35>.
17. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol*. 1997;34(3 Suppl. 2):13–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9253779/>.
18. Schrijvers D., De Samblanx H., Roila F. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl. 5:v244–247. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq202>.
19. Cella D. Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia. *Oncology (Williston Park)*. 2006;20(8 Suppl. 6):25–28. Available at: <https://www.cancernetwork.com/view/quality-life-and-clinical-decisions-chemotherapy-induced-anemia>.
20. Rodgers G.M. 3rd, Becker P.S., Blinder M., Cella D., Chanan-Khan A., Cleeland C. et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(5):628–653. <https://doi.org/10.6004/jncn.2012.0064>.
21. Zhang G., Yang P., Guo P., Miele L., Sarkar F.H., Wang Z., Zhou Q. Unraveling the mystery of cancer metabolism in the genesis of tumor-initiating cells and development of cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1836(1):49–59. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.03.001>.
22. Францианц Е.М., Саманева Н.Ю., Владимиров Л.Ю., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Кабанов С.Н., Тишина А.В. Содержание факторов роста и прогрессирования в крови больных местнораспространенным раком молочной железы в процессе неадогивантной химиотерапии. *Южно-Российский онкологический журнал/South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):6–12. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>.
23. Frantsiyants E.M., Samaneva N.Yu., Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E., Kalabanova E.A., Kabanov S.N., Tishina A.V. Blood levels of growth and progression factors in patients with locally advanced breast cancer during neoadjuvant chemotherapy. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(3):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-3-1>.
24. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Тимошкина Н.Н., Харарезов Д.А., Каймакчи Д.О. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колоректология*. 2021;20(2):42–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>.
25. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Timoshkina N.N., Kharagezov D.A., Kaymakchi D.O. et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2021;20(2):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>.
26. Schwab M., Zanger U.M., Marx C., Schaeffeler E., Klein K., Dippon J. et al. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2131–2138. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4182>.
27. Nisman B., Barak V., Hubert A., Kaduri L., Lyass O., Baras M., Peretz T. Prognostic factors for survival in metastatic breast cancer during first-line paclitaxel chemotherapy. *Anticancer Res*. 2003;23(2C):1939–1942. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12820483/>.
28. Березин П.Г., Милованов В.В., Иванников А.А. Роль эритропоэтинов в лечении анемии у онкологических больных. *Research in Practical Medicine Journal*. 2017;4(2):37–42. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-2-5>.
29. Berezin P.G., Milovanov V.V., Ivannikov A.A. The role of erythropoietin in treatment of anemia in cancer patients. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(2):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-2-5>.
30. Steinmetz H.T. The role of intravenous iron in the treatment of anemia in cancer patients. *Ther Adv Hematol*. 2012;3(3):177–191. <https://doi.org/10.1177/2040620712440071>.
31. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Lonati V., Barni S. Addition of iron to erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients: a meta-analysis of randomized trials. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138(2):179–187. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1072-3>.
32. Hoff C.M., Lassen P., Eriksen J.G., Hansen H.S., Specht L., Overgaard M. et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? – results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Acta Oncol*. 2011;50(7):1006–1014. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.592650>.
33. Klein H.G., Spahn D.R., Carson J.L. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet*. 2007;370(9585):415–426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61197-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61197-0).

28. Amato A., Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(1):CD005033. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005033.pub2>.
29. Bohlius J., Wilson J., Seidenfeld J., Piper M., Schwarzer G., Sandercock J. et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(10):708–714. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj189>.
30. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., Samaras A.T., Blau C.A., Gleason K.J. et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA.* 2008;299(8):914–924. <https://doi.org/10.1001/jama.299.8.914>.
31. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., Schwarzer G., Trelle S., Seidenfeld J. et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9674):1532–1542. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60502-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60502-X).
32. Glaspy J., Osterborg A., Ludwig H., Fleishman A., Lillie T., Crawford J. et al. Evaluation of the association between (Hb) events and safety outcomes in cancer patients with chemotherapy induced anemia: an integrated analysis of patient-level data from 6 randomized, placebo-controlled trials of darbepoetin. *Eur J Cancer Supplements* 2007;5(4):147–148. [https://doi.org/10.1016/s1359-6349\(07\)70639-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6349(07)70639-0).
33. Большакова С.А., Бычков Ю.М., Казарова М.В. Собственный опыт использования эпоэтина-α (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>.
34. Bolshakova S.A., Bychkov Yu.M., Kazarova M.V. Own experience of treatment by epoetin-α (Eralfon®) of chemotherapy induced anemia. *Journal of Modern Oncology.* 2017;19(1):80–84. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27129>.
35. Macdougall I.C., Eckardt K.U. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potential new treatments for anaemia. *Lancet.* 2006;368(9539):947–953. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69120-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69120-4).
36. Jamal N.M., Krzyzanski W., Cheung W., Lau C.Y., Messner H.A. Evaluation of epoetin alpha (rHuEPO) and darbepoetin alpha (DARB) on human burst-colony formation (BFU-E) in culture. *J Int Med Res.* 2006;34(1):42–51. <https://doi.org/10.1177/147323000603400105>.
37. Papatheofanis F.J., McKenzie R.S., Mody S.H., Suruki R.Y., Piech C.T. Dosing patterns, hematologic outcomes, and costs of erythropoietic agents in predialysis chronic kidney disease patients with anemia. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(5):837–842. <https://doi.org/10.1185/030079906X100113>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А.

Написание текста – Абрамова Н.А.

Сбор и обработка материала – Абрамова Н.А., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Рядинская Л.А., Льянова А.А., Сторожакова А.Э., Теплякова М.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Удаленкова И.А.

Анализ материала – Абрамова Н.А.

Редактирование – Владимирова Л.Ю.

Contribution of authors:

Study concept and design – Lubov Yu. Vladimirova, Natalia A. Abramova

Text development – Natalia A. Abramova

Collection and processing of material – Natalia A. Abramova, Irina L. Popova, Natalya M. Tikhanovskaya, Lyudmila A. Ryadinskaya, Aza A. Lyanova, Anna E. Storozhakova, Maria A. Teplyakova, Sergey N. Kabanov, Elena A. Kalabanova, Irina A. Udalenkova

Material analysis – Natalia A. Abramova

Editing – Lubov Yu. Vladimirova

Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; SPIN-код 4857-6202; lubovurievna@gmail.com

Абрамова Наталия Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>; Scopus ID: 57215521055; pylutkin@mail.ru

Льянова Аза Ахметовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>; SPIN-код 5292-6017; blackswan-11@mail.ru

Сторожакова Анна Эдуардовна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>; maymur@list.ru

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

Теплякова Мария Андреевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>; teplyakpva0308@gmail.com

Тихановская Наталья Михайловна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>; ntihanovskaya@mail.ru

Рядинская Людмила Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>; riadinskaya10@mail.ru

Калабанова Елена Александровна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>; Scopus ID: 57046062200; alenakalabanova@mail.ru

Кабанов Сергей Николаевич, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>; SPIN-код: 6369-0824; introitus@mail.ru

Удаленкова Ирина Александровна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>; SPIN-код: 2175-4570; fortum10@rambler.ru

Information about the authors:

Lubov Yu. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; lubovurievna@gmail.com

Natalia A. Abramova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>; Scopus ID: 57215521055; pylutkin@mail.ru

Aza A. Lyanova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>; blackswan-11@mail.ru

Anna E. Storozhakova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>; maymur@list.ru

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

Maria A. Teplyakova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>; teplyakpva0308@gmail.com

Natalya M. Tikhonovskaya, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>; ntihanovskaya@mail.ru

Lyudmila A. Ryadinskaya, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>; riadinskaya10@mail.ru

Elena A. Kalabanova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>; Scopus ID: 57046062200; alenakalabanova@mail.ru

Sergey N. Kabanov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8628-4240>; introitus@mail.ru

Irina A. Udalenkova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0075-6935>; fortum10@rambler.ru

Что мы знаем о молекулярно-биологических особенностях EGFR при глиобластомах и немелкоклеточном раке легких?

Л.М. Когония¹, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

М.С. Губенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-5439-9713>, artz_marina@mail.ru

Т.И. Ашхацава^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2660-2953>, doctor.turna@bk.ru

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

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

Резюме

Мутация *EGFR* является одной из самых распространенных мутаций при злокачественных новообразованиях. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой рецептор фактора роста, который индуцирует дифференцировку и пролиферацию клеток при активации посредством связывания одного из его лигандов. Рецептор расположен на поверхности клетки, где связывание лиганда активирует тирозинкиназу во внутриклеточной области рецептора. Тирозинкиназа фосфорилирует ряд внутриклеточных субстратов и в дальнейшем активирует пути, ведущие к росту клеток, синтезу ДНК и экспрессии онкогенов. Амплификация генов представляет собой процесс, который характеризуется увеличением числа копий ограниченного участка в плече хромосомы, который связан со сверхэкспрессией соответствующего амплифицированного гена. Амплификация гена *EGFR* обнаруживается примерно в 40% случаев глиобластом. Необходимо отметить, что амплификация гена *EGFR* сопровождается приобретением множества мутаций, которые включают внутригенные делеции и точечные мутации. Наиболее распространенной мутацией *EGFR* в глиобластомах головного мозга является делеция в кадре экзона 2–7 (*EGFRvIII*), встречающаяся в 50% всех случаев *EGFR*-амплифицированной глиобластомы. Несмотря на большие достижения в молекулярной биологии и таргетной терапии, до сих пор пациенты с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) и глиобластомой остаются на лидирующих позициях по смертности. У большинства из них обнаруживаются «классические» мутации *EGFR* (делеция в 19-м и 21-м экзоне), но у 15–20% пациентов выявляются редкие мутации, которые чаще всего включают в себя точечные мутации, делеции и вставки в 18-м и 25-м экзоне. Таким образом, редкие мутации *EGFR* являются перспективной диагностической и терапевтической мишенью при онкологических заболеваниях. В настоящем обзоре обобщены данные о роли EGFR в канцерогенезе НМРЛ и глиобластомы. Поиск литературы осуществлялся по базе данных Pubmed.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, глиобластомы, рак легкого, генно-молекулярные исследования, мутации, динамические наблюдения

Для цитирования: Когония Л.М., Губенко М.С., Ашхацава Т.И. Что мы знаем о молекулярно-биологических особенностях EGFR при глиобластомах и немелкоклеточном раке легких? *Медицинский совет.* 2022;16(9):126–130. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-126-130>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

What do we know about the molecular and biological features of EGFR in glioblastomas and non-small cell lung cancer?

Lali M. Kogoniya¹, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Marina S. Gubenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-5439-9713>, artz_marina@mail.ru

Turna I. Ashkhatcava^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2660-2953>, doctor.turna@bk.ru

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

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

Abstract

The *EGFR* mutation is one of the most common mutations in malignant neoplasms. The epidermal growth factor receptor (EGFR) is a growth factor receptor that induces cell differentiation and proliferation when activated by binding one of its ligands. The receptor is located on the cell surface, where ligand binding activates a tyrosine kinase in the intracellular region of the receptor. The tyrosine kinase phosphorylates a number of intracellular substrates and further activates pathways leading to cell growth, DNA synthesis and oncogene expression. Gene amplification is a process characterized by an increase

in the copy number of a restricted region in the chromosome shoulder, which is associated with overexpression of the corresponding amplified gene. Amplification of the *EGFR* gene is detected in about 40% of glioblastoma cases. It should be noted that *EGFR* gene amplification is accompanied by the acquisition of many mutations, which include intragenic deletions and point mutations. The most common *EGFR* mutation in glioblastomas of the brain is a deletion in exon 2–7 (*EGFRvIII*) frame, which occurs in 50% of all cases of *EGFR*-amplified glioblastoma. Despite great advances in molecular biology and targeted therapies, patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and glioblastoma still lead in mortality. Most of them have “classical” *EGFR* mutations (deletions in exon 19 and 21), but 15–20% of patients have rare mutations, which most often include point mutations, deletions and insertions in exon 18 and 25. Thus, rare *EGFR* mutations are a promising diagnostic and therapeutic target in cancer. This review summarizes data on the role of EGFR in the carcinogenesis of NMPL and glioblastoma. The literature search was performed using the Pubmed database.

Keywords: malignant tumors, glioblastomas, lung cancer, genetic and molecular studies, process dynamics, mutation

For citation: Kogoniya L.M., Gubenko M.S., Ashkhatcava T.I. What do we know about the molecular and biological features of EGFR in glioblastomas and non-small cell lung cancer? *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(9):126–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-126-130>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB-1) – трансмембранный рецептор, связывающий внеклеточные лиганды из группы эпидермальных факторов роста. Он относится к семейству рецепторов ErbB, в частности к подсемейству тирозинкиназных рецепторов (обладают внутренней тирозинкиназной активностью): EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), HER3 (ErbB-3) и HER4 (ErbB-4).

Ввиду того, что EGFR участвует в процессах, связанных с клеточным механизмом роста различных злокачественных новообразований, он стал мишенью для большого класса таргетных препаратов. Ответ на лечение таргетными препаратами у пациентов с мутациями *EGFR* в опухолях оказался гораздо лучше, чем ответ на лечение препаратами стандартной химиотерапии. Так, например, в последние годы было показано, что для определенных форм рака легкого, занимающего лидирующие позиции в структуре смертности в мире, выявлены характерные нарушения на генетическом уровне, влияющие на клеточный цикл. Многочисленные клинические исследования выявили высокую активность гена *EGFR*, а также наличие каскада, который запускается при активации этого гена. Определение роли сигнального пути EGFR в раковых клетках привело к развитию эффективной противораковой терапии, направленной против EGFR-белков.

Активирующие мутации в гене *EGFR* встречаются у 10–20% пациентов европеоидной расы и у 50% пациентов азиатского происхождения с диагнозом НМПЛ [1]. Кроме того, по данным C.W. Brennan et al. [2] при глиобластоме также наиболее частым генетическим нарушением является амплификация *EGFR*, которая составляет 30–60% случаев. Изучение молекулярно-биологических особенностей EGFR на сегодняшний день является актуальной задачей, т. к. мутация в этом гене влияет на развитие разных онкологических нозологий [3].

EGFR, известный также как HER1 или ERBB1, представляет собой трансмембранный рецептор тирозинкиназы в семействе ERBB. Это семейство рецепторов состоит из 4 членов: EGFR (ErbB1 или HER1), ErbB2 (Neu или HER2),

ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER4). Амплификация генов – это процесс, который характеризуется увеличением числа копий ограниченного участка в плече хромосомы, который связан со сверхэкспрессией соответствующего амплифицированного гена. Наиболее распространенной мутацией *EGFR* в глиобlastомах головного мозга является делеция в кадре экзона 2–7 (*EGFRvIII*), встречающаяся в 50% всех случаев *EGFR* амплифицированной глиобlastомы. Сверхэкспрессия как *EGFR*, так и *EGFRvIII* играет главную роль в клеточном делении, миграции, адгезии, дифференцировке и апоптозе. Генетические изменения в *EGFR*, включая мутации, перестройки, альтернативный сплайсинг и фокальные амплификации, являются доминирующими повреждениями рецепторной тирозинкиназы при глиобlastоме [4].

При НМПЛ встречаются 2 мутации: делеция в экзоне 19 и аминокислотная замена L858R в экзоне 21 – они называются «классическими» мутациями *EGFR* и вместе составляют около 85% всех наблюдаемых мутаций *EGFR* при НМПЛ. Эти мутации определяют чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы *EGFR* [5]. Оставшиеся 15% являются редкими и включают в себя точечные мутации, делеции и вставки в экзонах 18–25 гена *EGFR* [6]. По оценкам экспертов, несмотря на низкую частоту мутаций, но с учетом высокой распространенности рака легкого в целом, ежегодно более 30 000 новых диагнозов у пациентов с НМПЛ будут содержать редкие мутации *EGFR*. Поэтому крайне важно понять их биологию и оценить эффективность существующих вариантов лечения.

ПУТИ EGFR И МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЛИБЛАСТОМ

Связывание с рецепторными тирозинкиназами активирует PI3K (фосфоинозитид-3-киназа), которая в свою очередь фосфорилирует фосфатидилинозитол 4,5-бифосфат (PIP2) с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). PIP3 активирует АКТ, продвигая комплекс mTOR1 и 2. Важно отметить, что mTORC1 индуцирует клеточный рост, увеличивая анаболические процессы липидов, белков и продукции органелл, уменьшая катаболиче-

ские реакции, при этом mTORC2 способствует клеточной пролиферации. Регуляция этого пути достигается несколькими белками, включая PTEN, ингибитор фосфорилирования PIP2. В то время как *EGFR* дикого типа преимущественно активирует путь mTORC1, *EGFRvIII* активирует путь mTORC2, возможно, способствующий резистентности к *EGFR*-направленному лечению [7]. Кроме того, *EGFRvIII*, способствуя фосфорилированию AKT, снижает уровень P27KIP1, регулирующий клеточный цикл, ингибируя фазовый переход G1 в S [8]. Исследования *in vitro* с использованием клеток *EGFRvIII* глиобластом показали повышенную экспрессию аномальных веретенообразных белков, ассоциированных с микроцефалией (ASPM) [9] и матриксной металлопротеиназой-13 (MMP-13) [10], которые способствуют развитию нервных стволовых клеток, регенерации и инвазивности опухоли.

Необходимо отметить, что выявлено несколько механизмов резистентности к химиотерапии. Например, мутация *EGFRvIII* регулирует апоптотические белки независимо от экспрессии *EGFR* посредством повышения регуляции Bcl-XL. Соответственно, в опухоли с подавлением *EGFRvIII* данный механизм способствует рецидиву глиобластомы [11]. M.M. Iida et al. показали, что IL-6 может действовать как паракринный сигнал, высвобождаемый клетками, экспрессирующими *EGFRvIII*, для активации экспрессирующих *EGFR* клеток, способствующих пролиферации опухолевых клеток *in vitro* [12]. Таким образом, для пациентов с глиобластомой следует использовать комбинированную терапию, чтобы воздействовать на развивающиеся компенсаторные механизмы, избегая схем с одним препаратом.

ОСОБЕННОСТИ МУТАЦИИ *EGFR* ПРИ НМРЛ

Киназный домен *EGFR* имеет 2 доли (N-долю и C-долю), которые разделены щелью, связывающей АТФ. N-доля киназного домена *EGFR* в основном образована β -тяжами и регуляторной α C-спиралью, тогда как большая C-доля в основном α -спиральна и содержит активационную петлю (A-петлю). Неактивное состояние *EGFR* дикого типа (WT) характеризуется наружным вращением α C-спирали, которое стабилизируется спиральным поворотом в N-концевой части A-петли [13]. Эта конформация предотвращает каталитически важное взаимодействие солевого мостика между K745 и E762 и часто упоминается как «Src/CDK2-неактивная» конформация из-за ее сходства с неактивными конформациями Src и CDK2 [14].

K745 и E762 расположены в N-доле, а E762 расположен на спирали α C. Вместе они связывают и ориентируют АТФ, образуя взаимодействия с α - и β -фосфатом АТФ соответственно. N-доля также содержит богатую глицином фосфатсвязывающую петлю (P-петля), тогда как C-доля включает мотив DFG, каталитическую петлю и каталитическое основание. Структурные исследования показали, что L858R и делеции экзона 19 (Ex19Del) дестабилизируют неактивную конформацию рецептора, приводя к повышенной димеризации и активности рецептора по сравнению с WT [15]. L858 находится внутри спирального витка петли активации и образует важные гидрофобные взаимодей-

ствия с остатками в N-доле, когда рецептор находится в неактивной конформации. Из-за более крупной боковой цепи аргинина по сравнению с лейцином замена L858R несовместима с неактивной конформацией и поэтому «запирает» киназный домен в конститутивно активной конформации. В активной конформации положительно заряженный L858R окружен кластером отрицательно заряженных остатков (E758, D855 и D837), которые дополнительно стабилизируют эту конфигурацию [14]. Также считается, что Ex19Del дестабилизирует неактивную конформацию за счет укорочения петли β 3- α C, что предотвращает вращение спирали α C наружу [16].

Вставка экзона 19

Распространенность инсерций экзона 19 составляет примерно 2% aberrаций экзона 19 и 1% всех мутаций *EGFR* при НМРЛ. Вставки экзона 19 характеризуются вставками из 18 пар оснований, которые приводят к добавлению последовательности из 6 аминокислот, которые в большинстве случаев начинаются с кодона 744 или 745 гена *EGFR* [17].

Вставки экзона 20

Инсерции экзона 20 *EGFR* составляют 4–10% всех мутаций *EGFR* при НМРЛ. Стоит отметить, что точечная мутация S768I в экзоне 20 гена *EGFR* встречается в области, кодирующей α C-спираль. Такая мутация встречается в 0,6–1% всех мутаций *EGFR* при НМРЛ [18].

Дупликация домена киназы *EGFR* (*EGFR-KDD*)

EGFR-KDD чаще всего представляет собой удвоение экзонов 18–25 или экзонов 18–26, которые кодируют домен тирозинкиназы, хотя известно и о случаях удвоения экзонов 14–26 и 17–25 [19]. *EGFR-KDD* был впервые описан при НМРЛ в 2015 г. после секвенирования образца опухоли, полученного от пациента, у которого был стойкий ответ на эрлотиниб, несмотря на отсутствие обнаруживаемых общих мутаций *EGFR* при ПЦР [20]. Точная частота *EGFR-KDD* неизвестна, но в нескольких исследованиях сообщалось, что данная мутация встречается у 0,2% всех пациентов с *EGFR* при НМРЛ [19, 21].

Улучшение понимания фундаментальной биологии различных редких мутаций *EGFR* поможет выявить зависимости, специфичные только для этих мутаций, и в дальнейшем их можно будет использовать в терапевтических целях при НМРЛ.

СТАТУС *EGFR* КАК ПРЕДИКТОРА ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время существует несколько основных терапевтических методов воздействия на гиперактивность *EGFR* [22]:

- прерывание тирозинкиназного фосфорилирования низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы (эрлотиниб, gefitinib);

- предотвращение связывания лигандов *EGFR* с рецептором посредством моноклональных антител (цетуксимаб, нимотузумаб, панитузумаб);

■ вакцины против EGFR, нацеленные на специфическую новую аминокислотную последовательность, возникающую в результате делеционной мутации *EGFRvIII* и вызывающую иммунологический ответ (риндопепимут (CDX-110);

■ конъюгат мКАТ с цитотоксином (депатуксизумаб мафодотин – Depatux-m, ABT-414).

Важно отметить, что EGFR-блокирующая активность эрлотиниба и гефитиниба зависит от количества мутаций в экзонах 19 и 21 домена тирозинкиназы, которые обнаруживаются при НМРЛ. Однако данные сенсibiliзирующие мутации практически отсутствуют при глиобластомах, чем можно объяснить недостаточную активность ингибиторов тирозинкиназы. В свою очередь, моноклональные антитела (цетуксимаб и нимтозумаб) неэффективны из-за ГЭБ (гематоэнцефалического барьера) и их молекулярной массы. Однако GC1118 является новым анти-EGFR моноклональным антителом, продемонстрировавшим многообещающие результаты. В настоящее время проводится исследование фазы II GC1118 для пациентов с рецидивирующей глиобластомой с амплификацией *EGFR* [23].

Риндопепимут (CDX-110) представляет собой противораковую вакцину, состоящую из *EGFRvIII*-специфического пептида, конъюгированного с KLH (гемоцианин лимфы улитки). В ходе международного исследования фазы III (ACT IV), проведенного в период с 2012 по 2014 гг. и включавшего 745 пациентов, не было выявлено различий в улучшении выживаемости между лечебной и контрольной группами (HR 1,01, $p = 0,93$). Более того, титры анти-*EGFRvIII* также не различались между двумя группами [24].

Депатуксизумаб мафодотин (Depatux-M или ABT-414) представляет собой ADC (конъюгат антитело – лекарственное средство), состоящее из моноклонального антитела 806 (направлено на клетки со сверхэкспрессией EGFR), конъюгированного с MMAF (мометилауристин F). Эпитоп нацеливающего моноклонального антитела ABT-806 представляет собой криптическую область на внеклеточном домене II вблизи границы домена II–III [25]. Эпитоп ABT-806 блокируется доменом I и N-концевой частью домена II (остатки 6–273, участок, обозначаемый как N-TR1). Делеция вдоль N-TR1 (происходит при делеционной мутации *EGFRvIII*) и скручивание N-TR1 (происходит при мутациях в доменах I или II) доказывают предрасположенность ABT-806 к глиобластоме как с делецией *EGFRvIII*, так и без нее [26].

Японские ученые обнаружили (INTELLANCE-J), что препарат ABT-414 хорошо переносится пациентами с глиобластомой: медиана общей выживаемости составляет 15,5 мес., общая выживаемость – 93, 62,5 и 28% через 6, 12 и 24 мес. соответственно [27].

В рандомизированном исследовании II фазы (INTELLANCE-2) Депатукс-М пациенты с рецидивирующей глиоб-

ластомой с амплификацией *EGFR* ($n = 260$) были разделены на группы: Депатукс-М в комбинации с Темозоломидом, только Депатукс-М и контрольная группа (ломустин или темозоломид). Комбинация Депатукса-М с темозоломидом показала статистически значимое улучшение общей выживаемости через 2 года по сравнению с контрольной группой (19,8 против 5,2% соответственно), что предполагает роль комбинации, однако необходимы более весомые доказательства. Кроме того, эффективность была отмечена в группе монотерапии [28].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы изучалась эффективность препарата Депатукс-М (INTELLANCE-1) в сочетании с лучевой терапией темозоломидом в сравнении с лучевой терапией темозоломидом у пациентов с *EGFR*-амплифицированной глиобластомой. К сожалению, результаты не показали положительного влияния на выживаемость в промежуточный период, в связи с чем исследование было остановлено [29].

Несмотря на то, что ген *EGFR* обнаружен более чем в половине случаев всех глиобластом, многие виды таргетной терапии пока не продемонстрировали достаточной эффективности ввиду побочных эффектов, возникающих в результате ингибирования EGFR дикого типа в нормальных тканях, и по причине снижения проникновения моноклональных антител через гематоэнцефалический барьер и механизмы резистентности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что ген *EGFR* обнаруживается более чем в половине случаев глиобластом и примерно в 20% случаев НМРЛ, многие виды таргетной терапии пока не продемонстрировали достаточной эффективности в связи с побочными эффектами, возникающими в результате ингибирования EGFR дикого типа в нормальных тканях, а также со снижением проникновения моноклональных антител через гематоэнцефалический барьер и вследствие механизмов резистентности. Углубленное понимание фундаментальной биологии различных редких мутаций *EGFR* поможет выявить зависимости, специфичные только для этих мутаций, что в дальнейшем может быть использовано в терапевтических целях при различных нозологиях.

Таким образом, генодиагностика – это новая область медицины, использующая молекулярно-генетические методы для выявления предрасположенности к болезни, ранней диагностики, выбора профилактики, медикаментозного лечения и индивидуального подхода к больному. 

Поступила / Received 07.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2022
Принята в печать / Accepted 11.05.2022

Список литературы / References

1. D'Angelo S.P., Pietanza M.C., Johnson M.L., Riely G.J., Miller V.A., Sima C.S. et al. Incidence of *EGFR* exon 19 deletions and L858R in tumor specimens from men and cigarette smokers with lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2066–2070. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6181>.
2. Brennan C.W., Verhaak R.G., McKenna A., Campos B., Nounshmehr H., Salama S.R. et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell.* 2013;155(2):462–477. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>.
3. Ашхацава Т., Татарина М., Когония Л., Насхлеташвили Д., Жуков В. Современные подходы молекулярно-генетической диагностики

- глиобластом с точки зрения клинициста. *Вопросы онкологии*. 2021;67(1):13–19. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1>.
- Ashkhatsava T., Tatarinova M., Kogonia L., Naskhletashvili D., Zhukov V. Modern approaches to molecular genetic diagnostics glioblastoma from the clinician's point of view. *Voprosy Onkologii*. 2021;67(1):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1>.
4. Sledzinska P., Bebyn M.G., Furtak J., Kowalewski J., Lewandowska M.A. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10373. <https://doi.org/10.3390/ijms221910373>.
 5. Carey K.D., Garton A.J., Romero M.S., Kahler J., Thomson S., Ross S. et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res*. 2006;66(16):8163–8171. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0453>.
 6. Kobayashi Y., Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. 2016;107(9):1179–1186. <https://doi.org/10.1111/cas.12996>.
 7. Tanaka K., Babic I., Nathanson G., Akhavan D., Guo D., Gini B. et al. Oncogenic *EGFR* signaling activates an mTORC2-NF- κ B pathway that promotes chemotherapy resistance. *Cancer Discov*. 2011;1(6):524–538. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0124>.
 8. Huang P.H., Mukasa A., Bonavia R., Flynn R.A., Brewer Z.E., Cavenee W.K. et al. Quantitative analysis of *EGFRvIII* cellular signaling networks reveals a combinatorial therapeutic strategy for glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(31):12867–12872. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705158104>.
 9. Horvath S., Zhang B., Carlson M., Lu K.V., Zhu S., Felciano R.M. et al. Analysis of oncogenic signaling networks in glioblastoma identifies ASPM as a molecular target. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(46):17402–17407. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608396103>.
 10. Lal A., Glazer C.A., Martinson H.M., Friedman H.S., Archer G.E., Sampson J.H., Riggins G.J. Mutant epidermal growth factor receptor up-regulates molecular effectors of tumor invasion. *Cancer Res*. 2002;62(12):3335–3339. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12067969/>.
 11. Mukasa A., Wykosky J., Ligon K.L., Chin L., Cavenee W.K., Furnari F. Mutant *EGFR* is required for maintenance of glioma growth in vivo, and its ablation leads to escape from receptor dependence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(6):2616–2621. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914356107>.
 12. Inda M.-del-M., Bonavia R., Mukasa A., Narita Y., Sah D.W.Y., Vandenberg S. et al. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant *EGFR*-induced cytokine circuit in glioblastoma. *Genes Dev*. 2010;24(16):1731–1745. <https://doi.org/10.1101/gad.1890510>.
 13. Yun C.-H., Boggon T.J., Li Y., Woo M.S., Greulich H., Meyerson M., Eck M.J. Structures of lung cancer-derived *EGFR* mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell*. 2007;11(3):217–227. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.12.017>.
 14. Shan Y., Eastwood M.P., Zhang X., Kim E.T., Arkhipov A., Dror R.O. et al. Oncogenic mutations counteract intrinsic disorder in the *EGFR* kinase and promote receptor dimerization. *Cell*. 2012;149(4):860–870. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.063>.
 15. Landau M., Ben-Tal N. Dynamic equilibrium between multiple active and inactive conformations explains regulation and oncogenic mutations in ErbB receptors. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1785(1):12–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2007.08.001>.
 16. Eck M.J., Yun C.-H. Structural and mechanistic underpinnings of the differential drug sensitivity of *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804(3):559–566. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.12.010>.
 17. He M., Capelletti M., Nafa K., Yun C.-H., Arcila M.E., Miller V.A. *EGFR* exon 19 insertions: a new family of sensitizing *EGFR* mutations in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1790–1797. <https://doi.org/10.1158/1078-0432>.
 18. Yasuda H., Park E., Yun C.-H., Sng N.J., Lucena-Araujo A.R., Yeo W.-L. et al. Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (*EGFR*) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med*. 2013;5(216):216ra177. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007205>.
 19. Wang J., Li X., Xue X., Ou Q., Wu X., Liang Y. et al. Clinical outcomes of *EGFR* kinase domain duplication to targeted therapies in NSCLC. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2677–2682. <https://doi.org/10.1002/ijc.31895>.
 20. Baik C.S., Wu D., Smith C., Martins R.G., Pritchard C.C. Durable response to tyrosine kinase inhibitor therapy in a lung Cancer patient harboring epidermal growth factor receptor tandem kinase domain duplication. *J Thorac Oncol*. 2015;10(10):e97–e99. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000586>.
 21. Costa D.B. Kinase inhibitor-responsive genotypes in *EGFR* mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(3):331–337. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.06.04>.
 22. Lee A., Arasaratnam M., Chan D.L.H., Khasraw M., Howell V.M., Wheeler H. Anti-epidermal growth factor receptor therapy for glioblastoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5(5):CD013238. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013238.pub2>.
 23. Lee K., Koo H., Kim Y., Kim D., Son E., Yang H. et al. Therapeutic Efficacy of GC1118, a Novel Anti-*EGFR* Antibody, against Glioblastoma with High *EGFR* Amplification in Patient-Derived Xenografts. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>.
 24. Weller M., Butowski N., Tran D.D., Recht L.D., Lim M., Hirte H. et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, *EGFRvIII*-expressing glioblastoma (ACT IV): A randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1373–1385. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30517-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30517-X).
 25. Garrett T.P.J., Burgess A.W., Gan H.K., Luwor R.B., Cartwright G., Walker F. et al. Antibodies specifically targeting a locally misfolded region of tumor associated *EGFR*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(13):5082–5087. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088>.
 26. Orellana L., Thorne A.H., Lema R., Gustavsson J., Parisian A.D., Hospital A. et al. Oncogenic mutations at the *EGFR* ectodomain structurally convergeto remove a steric hindrance on a kinase-coupled cryptic epitope. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(20):10009–10018. <https://doi.org/10.1073/pnas.1821442116>.
 27. Narita Y., Muragaki Y., Maruyama T., Kagawa N., Asai K., Kuroda J. et al. Phase I/II study of depatuxizumab mafodotin (ABT-414) monotherapy or combination with temozolomide in Japanese patients with/without *EGFR*-amplified recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15_Suppl):2065–2065. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_SUPPL.2065.
 28. Bent M.J.V.D., Eoli M., Sepulveda J.M., Smits M., Walenkamp A., Frenel J.-S. et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent *EGFR* amplified glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2020;22(5):684–693. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz222>.
 29. Gan H.K., Reardon D.A., Lassman A.B., Merrell R., van den Bent M., Butowski N. et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor response of depatuxizumab mafodotin as monotherapy or in combination with temozolomide in patients with glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2018;20(6):838–847. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox202>.

Информация об авторах:

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; lali51@yandex.ru

Губенко Марина Сергеевна, ординатор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; artz_marina@mail.ru

Ашхацава Турна Игоревна, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени Е.И. Гусева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; doctor.turna@bk.ru

Information about the authors:

Lali M. Kogoniya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; lali51@yandex.ru

Marina S. Gubenko, Resident of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; artz_marina@mail.ru

Turna I. Ashkhatcava, Postgraduate Student, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; doctor.turna@bk.ru

Индукция овариального стероидогенеза как дополнительный потенциальный фактор риска прогрессирования у пременопаузальных пациенток с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии

А.Ю. Горяинова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

А.И. Стукань^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

Е.В. Лымарь¹, <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>, tsari29@mail.ru

З.К. Хачмамук¹, <https://orcid.org/0000-0001-7745-4631>, zarema2332@icloud.com

И.Г. Селезнева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8202-8223>, seleirin@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

Введение. Пациентки с гормон-рецептор-позитивным (ГР+) раком молочной железы (РМЖ) старше 40 лет, принимающие тамоксифен, не подлежат обязательной кастрации. Однако данная когорта больных неоднородна.

Цель исследования – изучить особенности овариального стероидогенеза у больных ГР+ РМЖ в перименопаузе, получающих адъювантную гормонотерапию (ГТ) тамоксифеном.

Материалы и методы. В исследование включены 82 пациентки в возрасте от 42 до 53 лет с ГР+ РМЖ, получавшие ГТ тамоксифеном 20 мг/сут ежедневно. В течение 9 мес. от начала ГТ у больных исследовались уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона в венозной крови каждые 3 мес.

Результаты. У 66,7% больных, получивших химиотерапию (ХТ), было отмечено развитие аменореи. В группе получивших только ГТ аменорею демонстрировала половина больных. Олигоменорея наблюдалась у 20,8 и 16,7% пациенток каждой группы соответственно. Частота наступления аменореи у женщин, получавших ХТ, была выше (ОШ 2,02; 95% ДИ: 0,73–5,67), однако различия не были статистически значимыми ($p = 0,1766$). В общей когорте у 15,7–16,8% больных уровень эстрадиола превышал 251 пг/мл – верхний предел нормы фолликулярной фазы менструального цикла. Различия между группами в частоте встречаемости уровней эстрадиола > 251 пг/мл были статистически значимы ($p = 0,0293$), 3,4–5,6% пациенток в общей когорте (в зависимости от периода наблюдения) имели уровень эстрадиола > 649 пг/мл, что соответствовало наибольшему овуляторному значению.

Выводы. На фоне ГТ тамоксифеном у части перименопаузальных больных наблюдается гиперэстрогения, что свидетельствует о реализации эффекта индукции овариального стероидогенеза и может рассматриваться как дополнительный потенциальный фактор риска прогрессирования ГР+ РМЖ. Аменорея после проведенной ХТ не является надежным маркером подавления функции яичников.

Ключевые слова: гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы, гормонотерапия, тамоксифен, овариальный стероидогенез, гиперэстрогения

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Стукань А.И., Лымарь Е.В., Хачмамук З.К., Селезнева И.Г. Индукция овариального стероидогенеза как дополнительный потенциальный фактор риска прогрессирования у пременопаузальных пациенток с гормон-рецептор-позитивным раком молочной железы, получающих тамоксифен в качестве адъювантной терапии.

Медицинский совет. 2022;16(9):131–138. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-131-138>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Induction of ovarian steroidogenesis as an additional potential risk factor for progression in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer receiving tamoxifen as adjuvant therapy

Alla Yu. Goryainova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>, mashelueva@yandex.ru

Anastasia I. Stukan^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>, jolie86@bk.ru

Elena V. Lyymar¹, <https://orcid.org/0000-0002-6866-1425>, tsari29@mail.ru

Zarema K. Khachmamuk¹, <https://orcid.org/0000-0001-7745-4631>, zarema2332@icloud.com

Irina G. Selezneva¹, <https://orcid.org/0000-0001-8202-8223>, seleirin@mail.ru

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

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

Abstract

Introduction. Patients with hormone-receptor-positive (HR+) breast cancer (BC) over 40 years old who take tamoxifen are not subject to mandatory castration. However this cohort of patients is not homogeneous.

Aim. The present study is aimed at studying the features of ovarian steroidogenesis in perimenopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy (HT) with tamoxifen.

Materialy and methods. The study included 82 patients aged 42 to 53 years with GH+BC who received HT with tamoxifen 20 mg daily. Within 9 months from the start of HT in patients, the levels of estradiol and follicle-stimulating hormone in the peripheral blood were studied every 3 months.

Results. In 66.7% of patients who received chemotherapy (CT), the development of amenorrhea was noted. Half of the patients in the HT-only group demonstrated amenorrhea. Oligomenorrhea was observed in 20.8% and 16.7% in each group, respectively. The incidence of amenorrhea in women treated with chemotherapy was higher (OR 2.02; 95% CI: 0.73–5.67), but the differences were not statistically significant ($p = 0.1766$). In the general cohort, in 15.7–16.8% of patients, the level of estradiol exceeded 251 pg / ml – the upper limit of the norm of the follicular phase of the menstrual cycle. Differences between groups in the incidence of estradiol levels > 251 pg/ml were statistically significant ($p = 0.0293$). 3.4–5.6% of patients in the total cohort (depending on the period of observation) had an estradiol level > 649 pg / ml, which corresponded to the highest ovulatory value.

Conclusions. Against the background of HT with tamoxifen in some perimenopausal patients hyperestrogenism is observed which indicates the implementation of the effect of induction of ovarian steroidogenesis and can be considered as an additional potential risk factor for the progression of HR+BC. Amenorrhea after CT is not a reliable marker of ovarian suppression.

Keywords: hormone-receptor-positive breast cancer, hormone therapy, tamoxifen, ovarian steroidogenesis, hyperestrogenism

For citation: Goryainova A.Y., Stukan A.I., Lymar E.V., Khachmamuk Z.K., Selezneva I.G. Induction of ovarian steroidogenesis as an additional potential risk factor for progression in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer receiving tamoxifen as adjuvant therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):131–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-131-138>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным многих авторов, 70–80% опухолей молочной железы представлены люминальными подтипами рака, характеризующимися наличием на опухолевых клетках рецепторов к эстрогенам, прогестерону [1–5]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями гормон-рецептор-позитивный (ГР+) рак молочной железы (РМЖ) выделяется преимущественным использованием в схемах лечения препаратов с антигормональной активностью – ингибиторов ароматазы и антиэстрогенов [6].

Представитель группы антиэстрогенов тамоксифен – препарат для лечения РМЖ уже с полувековой историей [7]. Несмотря на это, множество аспектов гормонотерапии (ГТ) антиэстрогенами до настоящего времени остаются спорными [8]. В частности, нерешенным на сегодняшний день является вопрос о подавлении функции яичников у женщин перименопаузального возраста. Если для применения ингибиторов ароматазы обязательным условием является подтвержденная менопауза, то сохранение либо подавление функции яичников на фоне терапии тамоксифеном является вопросом дискуссионным, беспокоящим научное сообщество.

До недавнего времени терапия тамоксифеном не предусматривала медикаментозной или хирургической кастрации. Однако с накоплением опыта стало понятно, что не все так очевидно. В ранних исследованиях были получены данные о том, что добавление овариальной супрессии

к терапии тамоксифеном в целом улучшает результаты лечения пациенток с РМЖ [9]. Позже в ряде работ, а также в крупном метаанализе [10–13] не было продемонстрировано ожидаемой пользы от назначения овариальной супрессии пременопаузальным пациенткам с РМЖ, получавшим терапию тамоксифеном. Добавление овариальной супрессии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона к терапии тамоксифеном при медиане наблюдения 9,9 года не привело к существенным различиям в пятилетней безрецидивной (87,9 против 89,7%; $p = 0,62$) или общей выживаемости (95,2 против 97,6%, $p = 0,67$). Токсичность в виде симптомов менопаузы, значительно негативно влияющих на качество жизни больных, чаще встречалась в группе комбинированной терапии тамоксифеном + овариальной супрессией (22,4 против 12,3%; $p = 0,004$) [13].

В результатах крупных исследований по эндокринотерапии РМЖ TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) и SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) была показана польза от подавления функции яичников у всей когорты пациенток с ГР+ РМЖ, получавших эндокринную терапию [14]. За 8-летний период наблюдения показатель безрецидивной выживаемости увеличился в зависимости от подавления функции яичников на фоне основной эндокринотерапии на 4,2% и составил 83% от общего числа всех пациентов, получавших тамоксифен в сочетании с медикаментозной овариальной супрессией, и 78,9% в группе, получавшей тамоксифен без овариальной супрессии (доверительный интервал (ДИ): 0,62–0,93; $p = 0,009$) [15].

Учитывая, что максимальную пользу от добавления к терапии тамоксифеном медикаментозной овариальной супрессии получили пациентки в возрасте до 40 лет с высоким риском прогрессирования заболевания, ранее подвергшиеся адъювантной химиотерапии (ХТ), данная группа больных стала приоритетной с точки зрения подавления функции яичников [16]. Однако вопрос целесообразности назначения овариальной супрессии пременопаузальным больным в возрасте старше 40 лет, нуждающимся в терапии тамоксифеном, остался нерешенным. По всей вероятности, в данном случае польза от овариальной супрессии должна оцениваться с точки зрения персонального подхода к каждой пациентке. Стандартизация клинических рекомендаций и отсутствие понимания эндокринных механизмов у этой группы больных приводят к разности данных и противоречивости исследований.

ГИПЕРЭСТРОГЕНИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ ИНДУКЦИИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА В ЯИЧНИКАХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ТАМОКСИФЕНА, ЕЕ МЕХАНИЗМ И ЭФФЕКТЫ

Внимание к целесообразности подавления функции яичников при лечении ГР+ РМЖ вполне объяснимо биологическими механизмами, обуславливающими роль эстрогенов в развитии опухоли. Учитывая благоприятное воздействие овариэктомии или ранней менопаузы на состояние ткани молочной железы, эстрогены возможно рассматривать в качестве эндогенных канцерогенов [17]. Ожирение является известным фактором риска развития гормонозависимых опухолей молочной железы и эндометрия за счет депонирования эстрогенов в жировой ткани и обнаружения циркулирующего свободного эстрадиола в периферической крови, в том числе в менопаузальный период [18].

Известно, что овариальный стероидогенез стимулируется гонадотропными гормонами: фолликулостимулирующим (ФСГ) и лютеинизирующим (ЛГ), которые, в свою очередь, стимулируются на уровне гипоталамуса гонадотропин-рилизинг-гормоном. ФСГ инициирует и поддерживает рост фолликулов в яичниках, индуцирует пролиферацию клеток гранулезы в развивающихся фолликулах, активацию в них ароматазы, в результате чего происходит преобразование андрогенов в эстрогены. ЛГ поддерживает функционирование желтого тела во второй фазе менструального цикла и стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках яичников. На синтез ФСГ оказывают влияние эстрогены по принципу обратной связи, а также другие биологически активные вещества: активин, ингибин, пролактин [19, 20]. Всплеск уровня ФСГ и его повышенные концентрации в крови могут приводить к гиперстимуляции яичников, часто сопровождаемой негативной клинической симптоматикой и развитием признаков печеночной и почечной недостаточности, тромбозов, обусловленных гемоконцентрацией за счет массивного выхода жидкости в межклеточное пространство [21].

На сегодняшний день имеется ограниченное количество сообщений о случаях индуцированной тамоксифеном гиперстимуляции яичников. Данную проблему стоит рассматривать как потенциальную причину рецидива и прогрес-

сии ГР+ РМЖ. Гиперэстрогения по данным литературы наблюдается у 9–10% пациенток, получающих эндокринотерапию тамоксифеном, при этом возраст менее 40 лет и отсутствие ХТ в анамнезе являются факторами, повышающими вероятность данного события. В то же время эстрадиол достигает максимальных уровней ориентировочно к 400,83-му дню терапии тамоксифеном, а показатели его сывороточных концентраций достигают в среднем 1047,97 пг/мл [22]. Тамоксифен рассматривается как мощный индуктор функции яичников, однако частота и механизм данного явления на сегодняшний день остаются неизученными. С практической точки зрения определение концентрации эстрадиола и ФСГ позволяет оценить функцию яичников и выявить ее возобновление после индуцированной ХТ-лечением аменореи. На возобновление функции яичников в таком случае указывает уровень ФСГ в сыворотке крови менее 30 мМЕ/мл, эстрадиола – более 40 пг/мл [23].

По данным исследователей, у 73,5% женщин с сохраненным менструальным циклом и 16,6% женщин, находящихся в менопаузе и получающих терапию тамоксифеном по поводу ГР+ РМЖ, при ультразвуковом исследовании органов малого таза выявляются кисты яичников. При этом у 72% больных репродуктивного и 19,3% менопаузального возраста выявление кист совпадает с повышением продукции эстрадиола. Максимальные зарегистрированные концентрации эстрадиола составляют 7000 пмоль/л. Данное явление характерно преимущественно для периода первого года терапии тамоксифеном. При дальнейшем наблюдении в большинстве случаев отмечаются регрессия кист и снижение уровней эстрогенов сыворотки крови, что ставит под вопрос немедленное фармакологическое или хирургическое воздействие на функцию яичников и диктует необходимость выработки алгоритма наблюдения за данной когортой больных [24]. Следует иметь в виду, что женщины в пременопаузе имеют высокий, более чем в 10 раз, уровень эстрадиола в сыворотке крови по сравнению с находящимися в постменопаузе [25].

Причины и механизм феномена стимуляции овариального стероидогенеза требуют тщательного дальнейшего изучения. Вероятно, инициирующим фактором гиперэстрогении является воздействие тамоксифена на рецепторы эстрогенов на всех уровнях эндокринной системы, в том числе на уровне гипофиза и гипоталамуса. Это приводит к увеличению амплитуды колебаний гонадотропин-рилизинг-гормона с последующей множественной овуляцией и гиперстимуляцией яичников [26]. Кисты яичников в данном случае, очевидно, не являются поводом для хирургических манипуляций, однако влияние их персистенции, сопровождаемой повышением уровня эстрогенов, на развитие и прогрессирование РМЖ потенциально опасно. Необходима выработка тактики ведения больных с повышенным уровнем эстрогенов, диагностических и лечебных мероприятий с целью предотвращения возможного прогрессирования ГР+ РМЖ. Понимание механизмов воздействия высоких уровней эстрогенов на прогрессирование РМЖ, а также причин различий этих уровней у больных может стать ключевым моментом для оптимизации гормонотерапии в перименопаузальном периоде.

МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ ЭСТРОГЕНАМИ

Существует два типа механизмов реализации влияния эстрогенов на формирование опухолевой клетки РМЖ: геномный и негеномный [27]. Геномный механизм основан на формировании так называемого эстроген-ответного элемента – своеобразного комплекса активации эстрогенового рецептора (ЭР) [28], который индуцирует пролиферацию как здоровых, так и опухолевых клеток молочной железы. Иницирующими факторами для ЭР в клетках РМЖ являются FOXA1 и GATA3, которые отвечают за поддержание доступности хроматина во многих геномных сайтах связывания ЭР [29]. Запуск этого механизма посредством коактиваторов приводит к изменениям в экспрессии генов, регулирующих клеточный рост, дифференцировку, апоптоз и ангиогенез [30]. Негеномный механизм опосредуется активацией ЭР, находящегося на цитоплазматической мембране клетки. Активированный мембранный ЭР взаимодействует со многими белками, такими как G-белки, Src, рецепторы различных факторов роста (EGFR, IGFR1, HER2), цитоплазматические киназы (MAPKs, PI3K, AKT), а также аденилатциклазы [31]. Несмотря на разность механизмов, существуют также и перекрестные связи в активации различных факторов. При этом неизменной остается роль эстрогенов в запуске любого из описанных механизмов.

О роли эстрогенов в рецидивировании и метастазировании РМЖ известно немного. Прогрессирование подавляющего большинства случаев РМЖ в основном зависит от биологического действия, вызываемого эстрогенами через классический ЭР, а также альтернативный рецептор, называемый рецептором эстрогена, связанным с G-белком (GPER). В дополнение система инсулиноподобных факторов роста способствует передаче сигналов эстрогенов для создания многоуровневой перекрестной связи, которая в конечном счете влияет на формирование наиболее агрессивных подтипов клеток РМЖ [32]. В экспериментах *in vitro* было показано, что активация ЭР с помощью эстрадиола вызывает быстрое и динамичное ремоделирование актинового цитоскелета с образованием специализированных структур клеточных мембран, напоминающих псевдоподии, что приводит к усилению горизонтальной миграции клеток РМЖ [33]. Наряду с активацией самих опухолевых клеток большую роль в прогрессировании РМЖ также играют особенности их микроокружения. Именно микроокружение опухоли выступает в качестве основного источника таких растворимых и нерастворимых секреторируемых факторов, как гормоны, факторы роста, цитокины, которые регулируют ремоделирование матрикса, неоангиогенез, миграцию и инвазию [34].

Механизм передачи сигналов эстрогенов многогранен и до конца не изучен, однако неоспоримой является роль самих эстрогенов, вырабатывающихся на разных уровнях – как эндокринном, так и паракринном. Именно эстрогены в сочетании со множеством других биологических факторов являются иницирующим фактором в развитии и метаста-

зировании РМЖ. Возможно, понимание значения гиперпродукции эстрогенов и ее подавления приведет к снижению вероятности метастатической трансформации опухоли.

Цель настоящего исследования – оценить влияние тамоксифена на индукцию овариального стероидогенеза у перименопаузальных больных ГР+ РМЖ, получающих адьювантную ГТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2019 по декабрь 2021 г. в исследование были включены 82 пациентки, проходившие лечение в Клиническом онкологическом диспансере №1 (Краснодар) по поводу гормонозависимого РМЖ I–III стадий. Возраст больных варьировал от 42 до 53 лет. У всех больных на момент инициации противоопухолевого лекарственного лечения была сохранена менструальная функция. В случае необходимости применения ХТ лечение проводилось с включением препаратов антрациклинового и таксанового ряда. В качестве адьювантной ГТ был использован тамоксифен в стандартной дозировке 20 мг/сут перорально в ежедневном режиме после завершения хирургического, комбинированного или комплексного лечения. В дальнейшем когорта была разделена на две подгруппы: 32 пациентки (39%) не получали ХТ в плане комплексного лечения, 50 больных (61%) получили ХТ с использованием антрациклинов и (или) таксанов в неоадьювантном или адьювантном режиме в соответствии со стадией заболевания. Всем больным во время проводимой терапии тамоксифеном в течение первого года наблюдения каждые 3 мес. с момента начала ГТ тамоксифеном выполнялось биохимическое тестирование уровней ФСГ и эстрадиола периферической венозной крови методом иммунохемилюминесцентного анализа. При сохранении после проведенного комбинированного лечения менструальной функции взятие образцов крови проводилось на 5–7-й дни менструального цикла. Больным с аменореей, развившейся на фоне проведенной ХТ, тестирование проводилось в любой день при достижении трехмесячного интервала наблюдения. Референсные значения уровней исследуемых гормонов, используемые в лаборатории клиники, представлены в *табл. 1*.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием программного обеспечения для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концепция значимости исчезновения менструальной функции на фоне проводимой ХТ сформировалась за последние два десятилетия достаточно четко и в настоящее время является неоспоримой. Одновременно с этим клиническая значимость данного явления в отрыве от биохимического понимания функционирования яичников у группы перименопаузальных больных неясна.

● **Таблица 1.** Референсные интервалы уровней фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола по данным исследовательской лаборатории

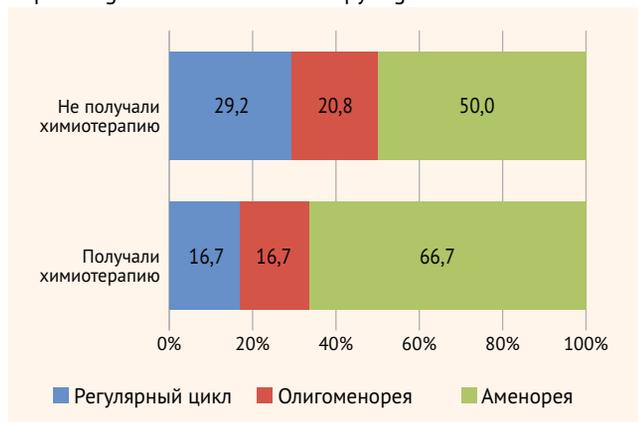
● **Table 1.** Research laboratory reference intervals for FSH and estradiol

Фаза менструального цикла	ФСГ, нижний предел нормы, мМЕ/мл	ФСГ, верхний предел нормы, мМЕ/мл	Эстрадиол, нижний предел нормы, пг/мл	Эстрадиол, верхний предел нормы, пг/мл
Фолликулярная	3,03	8,08	21	251
Овуляция	2,55	16,69	38	649
Лютеиновая	1,38	5,47	21	312
Постменопауза	26,72	133,41	10	28

Примечание. ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

● **Рисунок 1.** Менструальная функция в группах пациенток в зависимости от проведенной химиотерапии

● **Figure 1.** Menstrual function in the groups of patients depending on which chemotherapy regimen was used



В настоящем исследовании в ходе сравнительного анализа было выявлено, что частота исчезновения менструальной функции у больных, получавших ХТ, была выше (отношение шансов (ОШ) 2,02; 95% ДИ: 0,73–5,67), однако данные различия не были статистически значимыми ($p = 0,1766$). Как полное отсутствие менструаций, так и нарушение их регулярности в течение всего 9-месячного интервала наблюдения за больными были продемонстрированы в обеих группах, в том числе и в группе больных, получающих только тамоксифен без предшествующей ХТ (рис. 1).

Частота развития аменореи в группе больных, получавших ХТ, составила 66,7% и была выше, чем в группе только ГТ. Однако внушительная часть, а именно половина больных, получавших только ГТ, прекратила менструировать на фоне лечения только тамоксифеном. Предположение, что аменорея, индуцированная любой лекарственной противоопухолевой терапией, не является достоверным признаком менопаузы, повлияло на дальнейший алгоритм оценки состояния функции яичников у данной когорты больных.

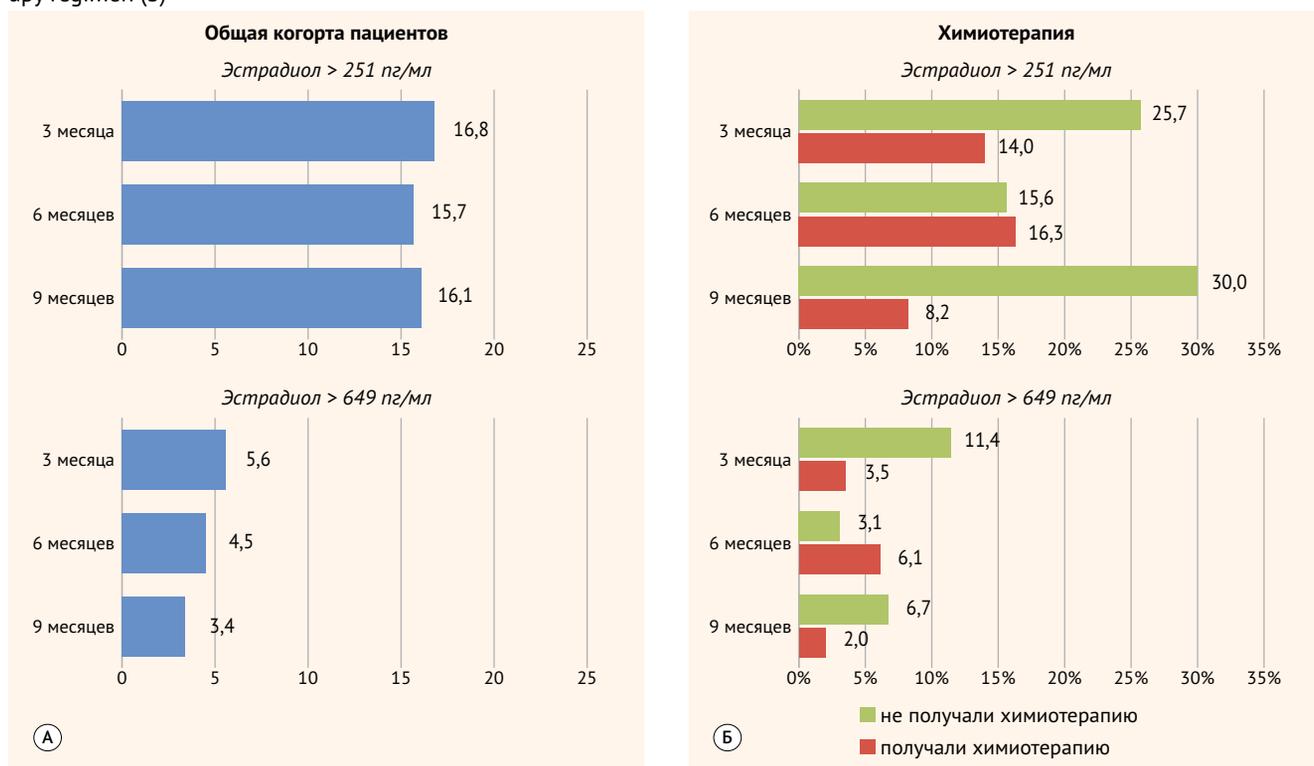
При сравнительном анализе было выявлено, что пациентки, получавшие ХТ-лечение, в среднем имели

меньший уровень эстрадиола независимо от периода наблюдения, чем группа, в которой ХТ не проводилась ($p = 0,0313$). Были выявлены статистически значимые отличия между группами в отношении динамики частоты встречаемости уровней эстрадиола > 251 пг/мл, что соответствовало верхней границе концентрации эстрадиола в фолликулярную фазу менструального цикла ($p = 0,0293$). При этом от 3,4 до 5,6% пациенток в общей когорте (в зависимости от периода наблюдения) имели уровень эстрадиола > 649 пг/мл, что соответствовало наибольшему овуляторному значению. Такие супрафизиологические значения были расценены как индуцированная тамоксифеном гиперстимуляция яичников. Явление индукции стероидогенеза встречалось в группе больных, получивших ХТ с меньшей частотой, чем в группе получающих только ГТ тамоксифеном (рис. 2). При изучении динамики концентрации ФСГ во всей когорте нами не было выявлено статистически значимых изменений ($p = 0,6865$). При сравнительном анализе групп было показано, что пациентки, получавшие ХТ, имели в среднем более высокий уровень ФСГ ($p = 0,0283$) независимо от периода наблюдения.

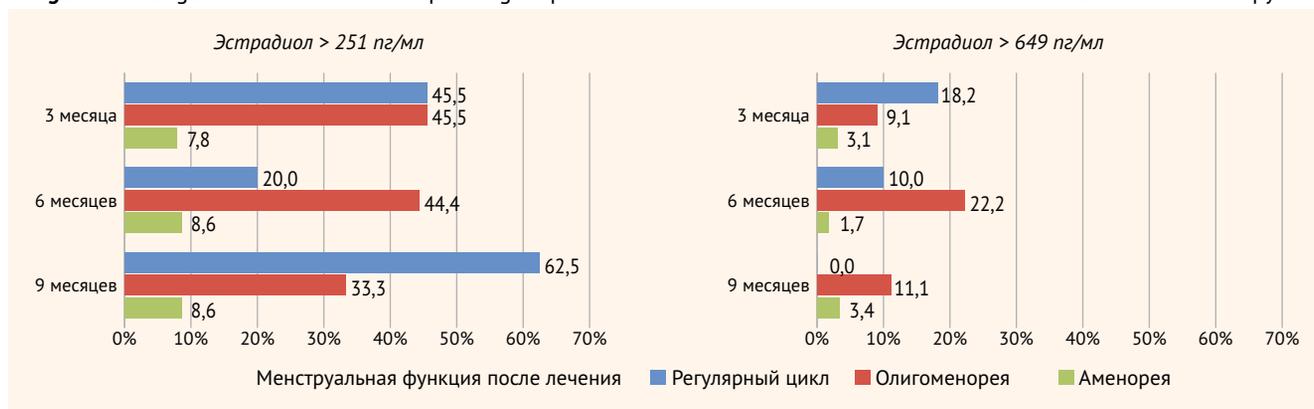
Полученные данные позволяют нам сделать вывод о том, что возникновение гиперэстрогенных состояний у пациенток в перименопаузе, принимающих тамоксифен и не получающих овариальную супрессию, возможно в любом случае вне зависимости от проведенной цитостатической терапии. С учетом данных динамики ФСГ можно предположить, что влияние тамоксифена на стероидогенез реализуется как минимум по двум сценариям: на уровне гипоталамо-гипофизарной системы, а также через механизм воздействия тамоксифена на саму ткань яичников. Вероятно, интенсивность воздействия тамоксифена на яичники связана с особенностями его метаболизма в печени системой цитохромов. Причины и механизм этого явления требуют дальнейшего изучения.

Ключевыми, на наш взгляд, являются данные, подтверждающие, что персистенция крайне высоких уровней эстрадиола может наблюдаться как при сохранении менструального цикла, так и при его нарушении в виде олигодисменореи и развитии аменореи (рис. 3). Это играет существенную роль в выборе тактики ГТ с точки зрения назначения овариальной супрессии или отказа от нее в перименопаузальной возрастной группе. Нами была выявлена статистически значимая ассоциация концентрации эстрадиола с наличием или отсутствием менструальной функции после проведенного ХТ-лечения на всех периодах наблюдения ($p = 0,0004$), при этом статистически значимых различий в динамике не наблюдалось ($p = 0,3533$). Иными словами, у перименопаузальных больных опираться на клинические показатели в виде отсутствия менструального кровотечения представляется нецелесообразным. Динамика уровней эстрогенов и развитие нарушений менструального цикла у этой особенной группы больных являются практически непредсказуемыми, требующими персонализированного диагностического подхода.

● **Рисунок 2.** Динамика уровня эстрадиола в общей когорте пациентов (а) и в группах в зависимости от проводимого химиотерапевтического лечения (б)
 ● **Figure 2.** Changes in estradiol levels in the total cohort of patients (a) and in the groups depending on the ongoing chemotherapy regimen (b)



● **Рисунок 3.** Динамика уровня эстрадиола в зависимости от сохранения или прекращения менструальной функции после проведенной химиотерапии
 ● **Figure 3.** Changes in estradiol levels depending on preservation or cessation of the menstrual function after chemotherapy



ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие достоверной связи между полученным цитостатическим лечением и нарушением менструального цикла у пациенток с ГР+ РМЖ в перименопаузе может свидетельствовать о том, что индуцированная аменорея зависит не только от воздействия ХТ на яичники – существует дополнительный механизм нарушения функции яичников, обусловленный воздействием тамоксифена на их ткань. В представленном исследовании в среднем у 5,5% (1,7–8,6% в зависимости от периода обследования) больных, демонстрирующих прекращение менструальной функции, вызванное адъювантной терапией по поводу ГР+ РМЖ, наблюдались высокие значения концентрации эстра-

диола в венозной крови, что дает возможность обсуждать возникновение гиперэстрогенных состояний, вызванных гиперстимуляцией яичников тамоксифеном. Аменорея на фоне проведенной ХТ у больных РМЖ в перименопаузе, получающих ГТ тамоксифеном, не является надежным маркером подавления функции яичников у перименопаузальных больных и не может использоваться для принятия решения о назначении овариальной супрессии или отказа от нее. Как было показано в предыдущих разделах статьи, гиперэстрогения является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования РМЖ. А гиперэстрогения на фоне длительно сохраняющейся аменореи диктует необходимость регулярного наблюдения за данной группой больных с рутинным измерением уровней половых

гормонов и, возможно, своевременного воздействия на функцию яичников. Выработка дополнительных алгоритмов обследования и проведения ГТ у перименопаузальных больных ГР+ РМЖ с целью персонализации оварийальной супрессии приведет, по мнению авторов, к улучшению результатов лечения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, мониторинг эндокринной функции у больных, получающих терапию тамоксифеном, становится важным параметром. Хотя на сегодняшний день роль повышенных уровней эстрадиола и их влияния на состояние клетки-мишени до конца не изучена, авторы предполагают, что феномен индукции оварийального стероидогенеза тамоксифеном может привести к ухудшению прогноза у больных ГР+ РМЖ. Необходим определенный механизм ранней диагностики и преодоления гиперстимуляции яичников во время терапии тамоксифеном. Данное явление

скудно обсуждается в литературе, однако тренд на повышение интереса к этому аспекту ГТ РМЖ очевиден. Необходимо более тщательное понимание, каким группам пациенток, находящимся в возрасте старше 40 лет и демонстрирующих аменорею на фоне проводимого лекарственного лечения РМЖ, в какой момент, с какой длительностью будет показана опция оварийальной супрессии. На первый план выходит вопрос мониторинга оварийального стероидогенеза у всех перименопаузальных пациенток, получающих терапию антиэстрогенами по поводу РМЖ с целью своевременного выявления супрафизиологических уровней эстрогенов и индивидуализации подходов к ГТ в данной когорте больных. Учитывая, что обсуждается группа молодых трудоспособных женщин, вопрос удлинения интервала ремиссии после первичного лечения РМЖ становится не только медицинским, но и социальным.

Поступила / Received 16.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2022

Принята в печать / Accepted 11.04.2022

Список литературы / References

1. Протасова А.Э., Солнцева И.А., Цыпурдеева А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Юренина С.В., Якушевская О.В. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(6):69–78. <https://doi.org/10.17816/JOWD67669-78>.
2. Protasova A.E., Solntseva I.A., Tsyupurdueva A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B., Yureneva S.V., Yakushevskaya O.V. Substantiated approaches to the diagnosis and treatment of tamoxifen-induced endometrial conditions in patients with breast cancer. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):69–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD67669-78>.
3. Aggelis V., Johnston S.R.D. Advances in Endocrine-Based Therapies for Estrogen Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Drugs*. 2019;79(17):1849–1866. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01208-8>.
4. Krauss K., Stickeler E. Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2020;15(4):337–346. <https://doi.org/10.1159/000509362>.
5. Kubo M. Adjuvant endocrine treatment for estrogen receptor (ER)-positive/HER2-negative breast cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9(3):33. <https://doi.org/10.21037/cco-20-125>.
6. Zhang H., Wang J., Li J., Zhou X., Yin L., Wang Y. et al. HMGB1 is a key factor for tamoxifen resistance and has the potential to predict the efficacy of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Cancer Sci*. 2021;112(4):1603–1613. <https://doi.org/10.1111/cas.14813>.
7. Burstein H.J., Temin S., Anderson H., Buchholz T.A., Davidson N.E., Gelmon K.E. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2255–2269. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2258>.
8. Jordan V.C. 50th anniversary of the first clinical trial with ICI 46,474 (tamoxifen): then what happened? *Endocr Relat Cancer*. 2021;28(1):R11–R30. <https://doi.org/10.1530/ERC-20-0335>.
9. Борисов В.И. Аджувантная гормонотерапия у больных локализованным раком молочной железы в постменопаузе: надежда и реальность. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011;(2):30–36. Режим доступа: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/158>.
10. Borisov V.I. Adjuvant hormone therapy in postmenopausal patients with locally advanced breast cancer: hope and reality. *Tumors of Female Reproductive System*. 2011;(2):30–36. (In Russ.) Available at: <https://ojrs.abvpress.ru/ojrs/article/view/158>.
11. Boccardo F., Rubagotti A., Bruzzi P., Cappellini M., Isola G., Nenci I. et al. Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, estrogen receptor-positive breast cancer patients: results of a multicentric Italian study. Breast Cancer Adjuvant Chemo-Hormone Therapy Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1990;8(8):1310–1320. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.8.1310>.
12. Jankowitz R.C., Puhalla S., Davidson N.E. Should we embrace or ablate our urge to (ovarian) suppress? *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3920–3922. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9953>.
13. Yan S., Li K., Jiao X., Zou H. Tamoxifen with ovarian function suppression versus tamoxifen alone as an adjuvant treatment for premenopausal breast cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *Oncotargets Ther*. 2015;8:1433–1441. <https://doi.org/10.2147/OTT.S86817>.
14. Cuzick J., Ambroisine L., Davidson N., Jakesz R., Kaufmann M., Regan M., Sainsbury R. Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet*. 2007;369(9574):1711–1723. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60778-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60778-8).
15. Tevaarwerk A.J., Wang M., Zhao F., Fetting J.H., Cella D., Wagner L.I. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3948–3958. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.6993>.
16. Pagani O., Regan M.M., Fleming G.F., Walley B.A., Colleoni M., Láng I. et al. Abstract GS4-02: randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. *Cancer Res*. 2018;78(Suppl. 4):GS4-02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS17-GS4-02>.
17. Francis P.A., Pagani O., Fleming G.F., Walley B.A., Colleoni M., Láng I. et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122–137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>.
18. Thomssen C., Balic M., Harbeck N., Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(2):135–143. <https://doi.org/10.1159/000516114>.
19. Цырлина Е.В. Кисты яичников и гиперэстрогения как результат терапии тамоксифеном больных раком молочной железы репродуктивного возраста (лекция). *Вопросы онкологии*. 2016;62(6):863–870. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27536464>.
20. Tsyrlina E.V. Ovarian cysts and hyperestrogenism as a result of tamoxifen therapy in breast cancer patients of reproductive age (lecture). *Voprosy Onkologii*. 2016;62(6):863–870. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27536464>.
21. Schairer C., Fuhrman B.J., Boyd-Morin J., Genkinger J.M., Gail M.H., Hoover R.N., Ziegler R.G. Quantifying the Role of Circulating Unconjugated Estradiol in Mediating the Body Mass Index-Breast Cancer Association. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):105–113. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0687>.
22. Абдулкадырова З.К., Абашова Е.И. Значение ингибина как маркера состояния репродуктивной системы. Часть 1. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(3):61–70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68361-70>.
23. Abdulkadyrova Z.K., Abashova E.I. Inhibin as a reproductive biomarker. Part 1. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):61–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68361-70>.
24. Ryan K.J., Petro Z., Kaiser J. Steroid formation by isolated and recombined ovarian granulosa and theca cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1968;28(3):355–358. <https://doi.org/10.1210/jcem-28-3-355>.
25. Корнеева И.Е., Сароян Т.Т., Калинина Е.А., Смольникова В.Ю. Синдром гиперстимуляции яичников: этиопатогенез, клиника, диагностика (часть 1). *Акушерство и гинекология*. 2013;(7):8–13. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Sindrom-giperstimuliyaci-yaichnikov-etiotopatogenez-klinika-diagnostika-chast-1.html>.
26. Korneeva I.E., Saroyan T.T., Kalinina E.A., Smolnikova V.Yu. Ovarian hyperstimulation syndrome: Etiopathogenesis, clinical presentation, diagnosis (part 1). *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2013;(7):8–13. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Sindrom-giperstimuliyaci-yaichnikov-etiotopatogenez-klinika-diagnostika-chast-1.html>.

22. Kim M.K., Shin H.C. Risk Factors for Tamoxifen-Induced Ovarian Hyperstimulation in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(5):408–412. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.01.003>.
23. Kim H.J., Noh W.C., Nam S.J., Park B.W., Lee E.S., Im S.A. et al. Five-year changes in ovarian function restoration in premenopausal patients with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: An ASTRRA study report. *Eur J Cancer*. 2021;151:190–200. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.017>.
24. Цырлина Е., Жильцова Е., Порошина Т., Мешкова И., Берштейн Л., Семиглазов В., Бараш Н. Кисты яичников и гиперэстрогения как побочный эффект терапии тамоксифеном больных раком молочной железы репродуктивного и постменопаузального возраста. *Вопросы онкологии*. 2018;64(1):88–94. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-1-88-94>.
25. Tsyrlina E., Zhiltsova E., Poroshina T., Meshkova I., Bershtein L., Semiglazov V., Barash N. Ovarian cysts and hyperestrogenism as a side effect of tamoxifen therapy in reproductive and postmenopausal breast cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(1):863–870. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-1-88-94>.
25. Cronin-Fenton D.P., Damkier P. Tamoxifen and CYP2D6: A Controversy in Pharmacogenetics. *Adv Pharmacol*. 2018;83:65–91. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.03.001>.
26. Полянских Л.С., Петросян М.А., Морозкина С.Н., Базиян Е.В. Современные представления о селективных модуляторах рецепторов эстрогенов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(6):99–106. <https://doi.org/10.17816/JOWD68699-106>.
27. Polyanskikh L.S., Petrosyan M.A., Morozkina S.N., Baziyani E.V. Current understanding of selective estrogen receptor modulators. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):99–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD68699-106>.
27. Bhardwaj P., Au C.C., Benito-Martin A., Ladumor H., Oshchepkova S., Moges R., Brown K.A. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;189:161–170. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.002>.
28. Deroo B.J., Korach K.S. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):561–570. <https://doi.org/10.1172/JCI27987>.
29. Takaku M., Grimm S.A., De Kumar B., Bennett B.D., Wade P.A. Cancer-specific mutation of GATA3 disrupts the transcriptional regulatory network governed by Estrogen Receptor alpha, FOXA1 and GATA3. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(9):4756–4768. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa179>.
30. Hall J.M., Couse J.F., Korach K.S. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling. *J Biol Chem*. 2001;276(40):36869–36872. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100029200>.
31. Zhang Z., Kumar R., Santen R.J., Song R.X. The role of adapter protein Shc in estrogen non-genomic action. *Steroids*. 2004;69(8-9):523–529. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.05.012>.
32. Vella V., De Francesco E.M., Lappano R., Muoio M.G., Manzella L., Maggiolini M., Belfiore A. Microenvironmental Determinants of Breast Cancer Metastasis: Focus on the Crucial Interplay Between Estrogen and Insulin/Insulin-Like Growth Factor Signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:608412. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.608412>.
33. Giretti M.S., Fu X.D., De Rosa G., Sarotto I., Baldacci C., Garibaldi S. et al. Extracellular signalling of estrogen receptor to breast cancer cytoskeletal remodeling, migration and invasion. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2238. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002238>.
34. Lappano R., Rigracciolo D.C., Belfiore A., Maggiolini M., De Francesco E.M. Cancer associated fibroblasts: role in breast cancer and potential as therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(6):559–572. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1751819>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Горяинова А.Ю., Лымарь Е.В.

Написание текста – Горяинова А.Ю.

Перевод на английский язык – Стукань А.И.

Сбор и обработка материала – Селезнева И.Г., Хачмамук З.К.

Анализ материала – Горяинова А.Ю.

Проверка критически важного интеллектуального содержания – Стукань А.И.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lyamar

Text development – Alla Yu. Goryainova

Translation into English – Anastasia I. Stukan

Collection and processing of material – Irina G. Selezneva, Zarema K. Khachmamuk

Material analysis – Alla Yu. Goryainova

Checking critical intellectual content – Anastasia I. Stukan

Информация об авторах:

Горяинова Алла Юрьевна, врач-онколог, 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

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

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

Хачмамук Зарема Казбековна, врач-онколог диспансерно-поликлинического отделения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; zarema2332@icloud.com

Селезнева Ирина Геннадьевна, врач-онколог диспансерно-поликлинического отделения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; seleirin@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; 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; jolie86@bk.ru

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

Zarema K. Khachmamuk, Medical Oncologist, Outpatient Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; zarema2332@icloud.com

Irina G. Selezneva, Medical Oncologist, Outpatient Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; seleirin@mail.ru

Молекулярно-генетическая характеристика колоректального рака в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности

К.А. Оганян¹, А.А. Мусаелян^{1,2}✉, a.musaelyan8@gmail.com, М.А. Котикова¹, С.В. Лапин¹, В.Д. Назаров¹, М.А. Беляев¹, А.А. Захаренко¹, С.В. Орлов^{1,2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Научно-исследовательский институт медицинской приматологии; 354376, Краснодарский край, с. Веселое, ул. Мира, д. 177

Резюме

Введение. Появление маркеров, определяющих выбор терапии при метастатическом колоректальном раке (КРР), привело к увеличению общей выживаемости. Оптимальная тактика лечения теперь учитывает как клинические, так и генетические характеристики опухоли.

Цель. Исследовать особенности мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и амплификации *HER2* в зависимости от микросателлитной нестабильности (МСН) при КРР.

Материалы и методы. Исследование включало 400 больных КРР, которым определена МСН, мутации *BRAF*, *KRAS* и *NRAS*. МСН определялась фрагментным анализом, а мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* – ПЦР в реальном времени. У 100 пациентов с отрицательным *RAS/BRAF* была определена амплификация *HER2*. Всем пациентам с МСН определялись транслокации *NTRK*. Данные о предоперационном уровне РЭА и СА19-9 получены у 185 пациентов.

Результаты и обсуждение. Распространенность МСН составила 6,8%. Распространенность мутаций *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* при КРР с МСН была равна 66,7%, а при КРР с отсутствием – 52,3%. У пациентов с МСН уровень РЭА был ниже, чем у МСН-отрицательных больных ($p = 0,0061$). Общая распространенность мутаций *KRAS* и *NRAS* составила 45% и 2,5%, общая распространенность мутации *BRAF* V600E – 5,8%, при этом она чаще встречалась в опухолях с МСН ($p < 0,0001$). Вне зависимости от МСН *BRAF*-положительные опухоли характеризовались правосторонней локализацией ($p < 0,0001$), категорией Т3–4 ($p = 0,013$), поражением лимфатических узлов ($p = 0,004$), канцероматозом ($p = 0,046$), высоким уровнем СА19-9 ($p = 0,014$). Амплификация *HER2* была обнаружена в 7% случаев с диким типом *RAS/BRAF* и была взаимосвязана с раком прямой кишки ($p = 0,044$), категорией Т3–4 ($p = 0,041$) и отдаленными метастазами ($p = 0,038$). Амплификаций *HER2* и транслокаций *NTRK* в случаях с МСН не было выявлено.

Заключение. КРР с МСН имеет более высокую распространенность мутаций в основных генах. КРР с мутацией *BRAF* V600E и амплификацией *HER2* имеет агрессивные клинико-морфологические параметры.

Ключевые слова: колоректальный рак, микросателлитная нестабильность, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *HER2*, *NTRK*

Для цитирования: Оганян К.А., Мусаелян А.А., Котикова М.А., Лапин С.В., Назаров В.Д., Беляев М.А., Захаренко А.А., Орлов С.В. Молекулярно-генетическая характеристика колоректального рака в зависимости от статуса микросателлитной нестабильности. *Медицинский совет*. 2022;16(9):139–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Molecular genetic characteristics of colorectal cancer depending on the status of microsatellite instability

Karina A. Oganyan¹, Aram A. Musaelyan^{1,2}✉, a.musaelyan8@gmail.com, Maretta A. Kotikova¹, Sergey V. Lapin¹, Vladimir D. Nazarov¹, Mikhail A. Belyaev¹, Aleksandr A. Zakharenko¹, Sergey V. Orlov¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Research Institute of Medical Primatology; 177, Mira St., Veseloe Village, Krasnodar Region, 354376, Russia

Abstract

Introduction. The emergence of new markers that determine the choice of therapy for metastatic colorectal cancer (CRC) has led to an increase in overall survival. The optimal treatment tactics now take into account both clinical and molecular-genetic characteristics of the tumor.

Aim. Investigation of the features of the *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* mutations and amplification of the *HER2* gene depending on microsatellite instability (MSI) in CRC.

Materials and methods. The study included 400 patients with CRC. MSI, *BRAF* V600E mutation, mutations in the *KRAS* and *NRAS* genes was identified to them. MSI was determined by fragment analysis, and mutations in the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes by real-time PCR. *HER2* amplification was determined in 100 patients with a negative *RAS/BRAF*. *NTRK* translocations were determined in all patients with MSI. Data on preoperative levels of CEA and CA19-9 were obtained from 185 patients.

Results and discussion. The prevalence of MSI was 6.8%. The prevalence of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* mutations in CRC with MSI was 66.7%, and in CRC with MSS – 52.3%. In patients with MSI, the level of CEA was lower than in MSS ($p = 0.0061$). The overall prevalence of *KRAS* and *NRAS* mutations was 45% and 2.5%. The overall prevalence of the *BRAF* V600E mutation was 5.8% and was more common in MSI-positive tumors ($p < 0.0001$). Regardless of MSI, *BRAF*-positive tumors were characterized by right-sided localization ($p < 0.0001$), category T3–4 ($p = 0.013$), lymph node involvement ($p = 0.004$), carcinomatosis ($p = 0.046$), high levels of CA19-9 ($p = 0.014$). *HER2* amplification was found in 7% of wild-type *RAS/BRAF* cases and was associated with rectal cancer ($p = 0.044$), category T3–4 ($p = 0.041$), and distant metastases ($p = 0.038$). *HER2* amplifications and *NTRK* translocations were not detected in cases with MSI.

Conclusion. MSI-positive CRC had a higher prevalence of mutations in major genes. CRC with the *BRAF* V600E mutation and *HER2* amplification had aggressive clinical and morphological parameters.

Keywords: colorectal cancer, microsatellite instability, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *HER2*, *NTRK*

For citation: Oganyan K.A., Musaelyan A.A., Kotikova M.A., Lapin S.V., Nazarov V.D., Belyaev M.A., Zakharenko A.A., Orlov S.V. Molecular genetic characteristics of colorectal cancer depending on the status of microsatellite instability. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):139–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-139-146>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Алгоритм принятия решения в лечении пациентов как с локализованным, так и с распространенным колоректальным раком (КРР) за последние годы сильно изменился, и теперь учитываются не только клинические, но и молекулярные особенности опухоли. Выявление молекулярно-генетических маркеров позволяет не только объективизировать и определять терапевтическую тактику, но и предсказывать течение заболевания [1, 2]. На сегодняшний день такими маркерами для пациентов с метастатическим КРР являются микросателлитная нестабильность (МСН), мутации в генах семейства *RAS* (*KRAS* и *NRAS*), *BRAF*, амплификация гена *HER2* и транслокации генов *NTRK1–3* [3, 4]. Однако до сих пор наиболее важной задачей является внедрение данных маркеров в повседневную клиническую практику.

Появление МСН обусловлено мутациями в генах системы исправления ошибок репликации, что приводит к неспособности исправлять ошибки, возникающие при репликации ДНК и, как следствие, к накоплению мутаций в повторяющихся последовательностях-микросателлитах [5–7]. КРР с МСН характеризуются высокой мутационной нагрузкой с образованием в результате мутаций сдвига рамки считывания высокоиммуногенных неоантигенов, которые вызывают активную инфильтрацию цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов [8]. МСН является основным прогностическим маркером эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТ) [9]. В то время как МСН-отрицательный КРР в основном устойчив к ИКТ, опухоли с МСН обладают высокой чувствительностью к анти-PD-1 антителам в виде монотерапии либо в комбинации с анти-CTLA-4 антителами [10].

RAS и *BRAF* – основные гены, белки которых являются главными участниками внутриклеточного сигнального пути *EGFR* [11, 12]. При проведении анти-*EGFR* терапии у пациентов с распространенным КРР мутации в генах семейства *RAS*, а также мутация V600E в гене *BRAF* обуславливают конститутивную активацию нижележащих белков сигнального каскада *EGFR* и, как следствие, к появлению обходных путей при блокаде передачи сигналов

от *EGFR* [13]. Таким образом, для пациентов с наличием aberrаций в генах *RAS* и *BRAF* данная таргетная терапия оказывается неэффективна. Более того, пациенты с любыми активирующими мутациями *RAS* имеют менее благоприятный прогноз при добавлении анти-*EGFR* антител к химиотерапии по сравнению с аналогичными пациентами без таргетной терапии [14]. Наличие мутации V600E в гене *BRAF* является показанием для применения ингибитора *BRAF* в комбинации с анти-*EGFR* антителами с или без ингибитора MEK [15].

Амплификация гена *HER2* также является предиктором неэффективности применения анти-*EGFR* антител [16]. При проведении таргетной терапии была показана более низкая выживаемость без прогрессирования у пациентов с данной aberrацией по сравнению с пациентами, имеющими диккий тип гена *HER2* [17]. Однако новой опцией в лечении пациентов с метастатическим КРР с амплификацией является двойная анти-*HER2*-терапия [18, 19].

Транслокации генов *NTRK1–3* стала новой терапевтической мишенью при злокачественных опухолях. Ингибиторы TRK (ларотректиниб, энтректиниб) продемонстрировали высокую клиническую эффективность у пациентов с наличием транслокаций независимо от гистологического типа [20]. Транслокации *NTRK* при КРР встречаются достаточно редко (менее 1%) [20]. Следовательно, необходим более точный поиск кандидатов для выявления *NTRK*. Одним из путей решения является определение транслокаций в МСН-положительном КРР, где распространенность *NTRK* значительно выше и составляет 7% [21].

Целью исследования является определение характерных особенностей мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и амплификации гена *HER2* в зависимости от статуса МСН при КРР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 400 пациентов с КРР. Все образцы, полученные от пациентов, были представлены блоками тканей, фиксированных формалином и залитых парафином. Из них 252 образца были представлены

раком ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, а 148 – раком прямой кишки. Клинико-эпидемиологическая информация о пациентах, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*. Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие на сбор патоморфологического материала, клинико-лабораторных данных и проведение молекулярно-генетического тестирования.

Всем пациентам проводилось определение статуса MCH, наличия мутации V600E в гене *BRAF*, мутаций в 12, 13, 59, 61, 117, 146 кодонах гена *KRAS* и *NRAS*. У 100 пациентов, у которых не было выявлено мутаций в генах *BRAF*, *KRAS* и *NRAS*, проводилось определение амплификации гена *HER2*. В свою очередь, всем MCH-положительным пациентам с KPP осуществлялось исследование транслокаций генов *NTRK1–3* с помощью метода на основе ПЦП. 185 пациентам в сыворотке крови также был измерен предоперационный уровень онкомаркеров как предикторов раннего рецидива: раково-эмбрионального антигена (РЭА) и СА19-9. Для исключения ложной интерпретации полученных взаимосвязей между уровнем маркеров и молекулярно-генетическими особенностями были дополнительно собраны следующие показатели, которые оказывают влияние на значение онкомаркеров в крови: размер первичной опухоли, статус курения, наличие воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также заболеваний почек и печени.

Выделение ДНК. Перед осуществлением данного этапа проводилась макродиссекция парафинового блока для увеличения содержания опухолевой ткани в изучаемом образце. Экстракция ДНК осуществлялась с использованием набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen) согласно инструкции производителя.

Микросателлитная нестабильность. Молекулярно-генетическое исследование MCH проводилось с помощью фрагментного анализа с использованием панели из 5 микросателлитных маркеров: BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27. Подробное описание метода, условий реакции и особенностей интерпретации результатов описано в работе А.А. Мусаеляна и др., опубликованной в 2021 г. [22].

Определение мутации V600E в гене BRAF. Исследование данной мутации проводилось при помощи модифицированной аллель-специфической ПЦП с последующим анализом кривых плавления. Особенностью метода, использованного в работе, является искусственное внесение в предпоследней позиции некомплементарного основания [23]. Это способствует увеличению чувствительности и специфичности ПЦП амплификации. Для выполнения реакции был использован коммерческий мастер-микс iTaq Universal SYBR Green Supermix (Bio-Rad). Объем и условия реакции проводились согласно инструкции производителя.

Определение мутаций в генах KRAS и NRAS. Определение данных aberrаций осуществлялось в 2 этапа. Первый этап представлял собой исследование наиболее частых мутаций в гене *KRAS*: *G12V*, *G13D*, *G12D*, *G12C*, *G12S*, *G12A*, *G12R*. Исследование данных мутаций

● **Таблица 1.** Клинико-эпидемиологические характеристики пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Clinico-epidemiological characteristics of patients included in the study

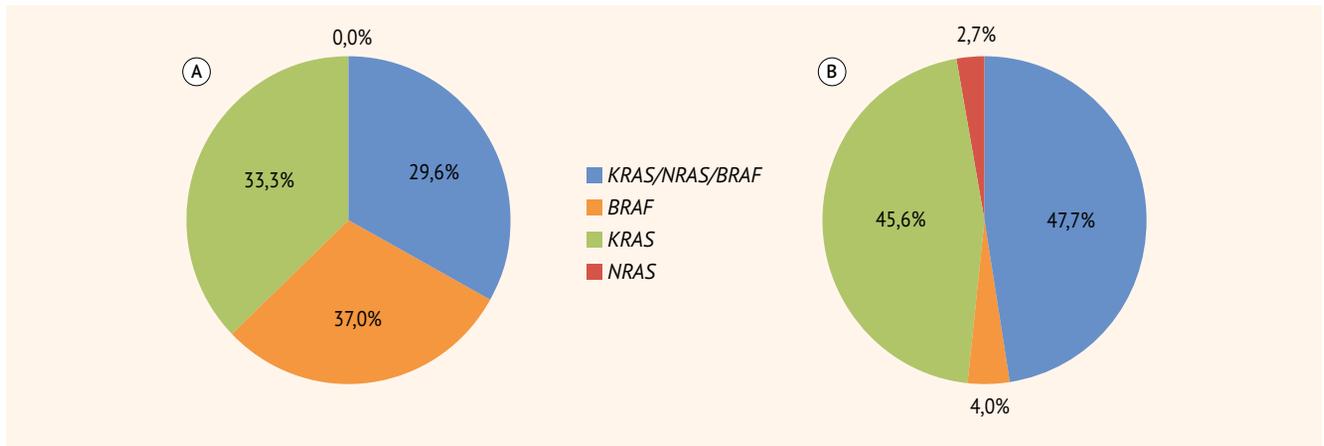
Характеристики	Исследуемая группа
Возраст, медиана (ИКР), n (%)	64 (57–70)
• <60	156 (39,7)
• >60	241 (60,3)
Пол	
• Мужской	248 (62)
• Женский	152 (38)
Локализация опухоли, n (%)	
• Рак ободочной кишки	232 (58)
• Рак ректосигмоидного отдела	20 (5)
• Рак прямой кишки	148 (37)
Стадия, n (%)	
• I	36 (9,0)
• II	103 (25,8)
• III	68 (17,0)
• IV	193 (48,2)

проводилось с применением аллель-специфической ПЦП с анализом кривых плавления. Особенности метода и используемый коммерческий реактив были аналогичны определению мутации V600E в гене *BRAF*. При отсутствии перечисленных мутаций в гене *KRAS* исследовалось наличие мутаций в 3 и 4 экзонах гена *KRAS* и во 2-м, 3-м, 4-м экзонах гена *NRAS*. Этот этап проводился с применением мультиплексной ПЦП в реальном времени с помощью коммерческой тест-системы RAS Mutation Screening Panel (Entrogen). Ввиду того, что данный набор не позволяет определять конкретную точечную мутацию в указанных экзонах, для верификации aberrации проводилась аллель-специфическая ПЦП с анализом кривых плавления. Последний метод был разработан для каждой точечной мутации, входящей в коммерческую скрининговую панель, аналогично таковым для ранее описанных распространенных aberrаций в данном гене.

Определение амплификации гена HER2. Определение данной альтерации осуществлялось с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с использованием двух зондов: для *HER2* и для центромеры хромосомы 17. Выявление амплификации проводилось с использованием проб для FISH набора Leica, дальнейшая интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с рекомендацией ASCO/CAP [24].

Определение транслокаций генов NTRK. Проводилось определение наиболее распространенных транскриптов слияния генов *NTRK1–3*: *TPM3-NTRK1*, *NACC2-NTRK2*, *QKI-NTRK2*, *ETV6-NTRK3*. Для определения данных транслокаций осуществлялась экстракция мРНК из парафиновых блоков с помощью коммерческого набора PureLink™ FFPE Total RNA Isolation Kit (Invitrogen). Далее проводилась двухэтапная ПЦП с обратной транскрипцией. Первый этап представлял собой синтез комплементарной ДНК (кДНК) с помощью набора реагентов “РЕБЕРТА-Л” (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора). На втором этапе определялось наличие перечисленных ранее транскриптов слияния генов семейства *NTRK* с помощью

● **Рисунок 1.** Распространенность мутаций в генах *BRAF*, *KRAS* и *NRAS* при МСН-положительном (А) и МСН-отрицательном колоректальном раке (В)
 ● **Figure 1.** The prevalence of mutations in genes *BRAF*, *KRAS* and *NRAS* in MSI-positive (A) and MSI-negative colorectal cancer (B)



TaqMan® проб и TaqMan® Gene Expression Master Mix (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистический анализ. Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием программы GraphPad Prism 8.2 (GraphPad Software Inc.). Для сравнительного анализа качественных признаков был использован точный тест Фишера. Для анализа сравниваемых групп, которые в данном исследовании не соответствовали нормальности распределения согласно критерию Шапиро-Уилка, был применен U-теста Манн-Уитни. При исследовании предоперационного уровня онкомаркеров была использована многофакторная логистическая регрессия для определения зависимости дихотомических переменных от независимых переменных. Результаты определялись как статистически значимые при $p < 0,05$.

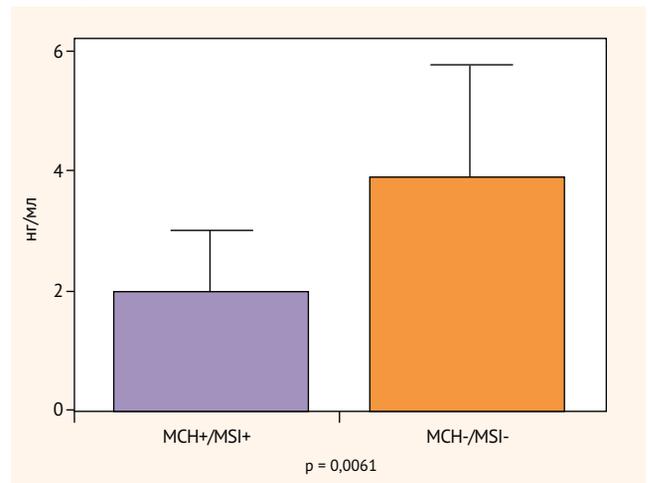
РЕЗУЛЬТАТЫ

Микросателлитная нестабильность. Распространенность МСН-положительного КРР оказалась равна 6,8% (27/400). Общая распространенность aberrаций в генах *KRAS*, *BRAF*, *NRAS* составила 53,3% (213/400) и в зависимости от статуса МСН была следующей: при МСН-положительном КРР – 66,7% (18/27), а при МСН-отрицательном КРР – 52,3% (195/373) (рис. 1).

Клинико-морфологические особенности опухолей с МСН описаны в работе А.А. Трякина и др., опубликованной в 2019 г. [10]. Показано, что у пациентов с МСН-положительным КРР уровень РЭА оказался достоверно значимо ниже, чем у пациентов с КРР с отсутствием МСН: медиана уровня маркера оказалась равна 2,0 нг/мл (интерквартильный размах (ИКР): 0,7–3,4; $n = 20$) против 3,9 нг/мл (ИКР: 1,1–13,1; $n = 165$) соответственно ($p = 0,0061$) (рис. 2). При этом по результатам многофакторной логистической регрессии, включавшей наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на уровень РЭА, статус курения и размер первичного образования, сохранялась ассоциация между наличием МСН и более низким предоперационным РЭА ($p = 0,028$).

● **Рисунок 2.** Уровень РЭА у пациентов с МСН-положительным и МСН-отрицательным колоректальным раком

● **Figure 2.** CEA level in patients with MSI-positive and MSI-negative colorectal cancer



Мутации в гене *KRAS*. Общая распространенность мутаций во 2-м, 3-м, 4-м экзонах гена *KRAS* составила 45% (180/400). В зависимости от статуса МСН распространенность данных aberrаций была следующей: в МСН-положительных случаях – 37% (10/27), а при МСН-отрицательном КРР – 45,6% (170/373) (табл. 2). Относительное распределение мутаций в гене *KRAS* было следующее: наиболее часто aberrации затрагивали экзон 2 (91,9%), менее часто – экзоны 3 и 4, которые составили 5,2% и 2,9% *KRAS*-положительных случаев соответственно. В МСН-положительном КРР мутации были представлены исключительно во 2-м экзоне: кодон 12 составил 60% случаев (в равной степени G12D и G12V), а кодон 13 – 40% (G13D).

Независимо от статуса МСН *KRAS*-положительные случаи чаще представляли собой более высоко и умеренно дифференцированные опухоли ($p = 0,0047$): при G1-2 распространенность была равна 48,9% (134/274), а при G3 – 33,3% (42/126). В зависимости от статуса *KRAS* не было выявлено взаимосвязи со следующими показателями

($p > 0,05$): полом, возрастом, локализацией опухоли, категорией Т и N, гистологическим типом, локализацией метастазов, наличием муцинозного компонента, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, лимфоваскулярной и периневральной инвазией, а также РЭА и СА19-9.

Мутации в гене NRAS. Распространенность мутаций во 2-м, 3-м, 4-м экзонах гена *NRAS* составила 2,5% (10/400). При этом в МСН-положительных случаях аббераций в гене *NRAS* не было обнаружено. Не продемонстрировано также взаимосвязи между наличием аббераций в гене *NRAS* и следующими клиничко-морфологическими параметрами ($p > 0,05$): полом, возрастом, локализацией первичной опухоли, наличием муцинозного компонента, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, лимфоваскулярной и периневральной инвазией, категорией Т и N, наличием отдаленных метастазов, степенью дифференцировки, уровнем РЭА и СА19-9.

Мутация V600E в гене BRAF. Общая распространенность мутации *BRAF* V600E оказалась равна 5,8% (23/400). У пациентов с МСН-положительными опухолями мутация V600E в гене *BRAF* встречается статистически значимо чаще, чем у пациентов с МСН-отрицательным КРР ($p < 0,0001$): 29,6% (8/27) против 4,0% (15/373) соответственно (табл. 2). *BRAF*-положительные опухоли, независимо от статуса МСН, чаще имеют правостороннюю локализацию, чем левостороннюю: 14,6% (14/96) и 3,0% (9/304) соответственно ($p < 0,0001$) (табл. 3). Также для КРР, имеющего мутацию V600E в гене *BRAF*, характерна более распространенная первичная опухоль ($p = 0,013$): для категории Т3–4 распространенность абберации составила 7,4% (22/296), а для Т1–2 – 1,0% (1/104). Другой характерной особенностью *BRAF*-положительных опухолей является наличие вовлеченных регионарных лимфатических узлов (pN+) ($p = 0,004$). Распространенность мутации *BRAF* V600E при pN+ оказалась равна 10,1% (16/159), а при pN0 – 2,9% (7/241). Опухоли с распространенным процессом, несущие мутацию V600E в гене *BRAF*, чаще имеют метастазы по брюшине, чем другие локализации отдаленных поражений: распространенность равна 16,7% (4/24) против 4,7% (8/169) соответственно ($p = 0,046$).

У пациентов с *BRAF*-положительным КРР уровень СА19-9 был достоверно выше, чем у пациентов с опухолью, име-

● **Таблица 2.** Распространенность мутаций в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в зависимости от статуса МСН

● **Table 2.** The prevalence of mutations in the *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes depending on the status of MSI

Исследуемый ген	МСН+, n (%) (n = 27)	МСН-, n (%) (n = 373)	p
Мутации в гене <i>KRAS</i>			0,376
• Да	10 (37,0)	170 (45,6)	
• Нет	17 (63,0)	201 (54,4)	
Мутации в гене <i>NRAS</i>			1,0
• Да	0 (0)	10 (2,7)	
• Нет	27 (100)	362 (97,6)	
Мутация V600E в гене <i>BRAF</i>			<0,0001
• Да	8 (29,6)	15 (4,0)	
• Нет	19 (70,4)	358 (96,0)	

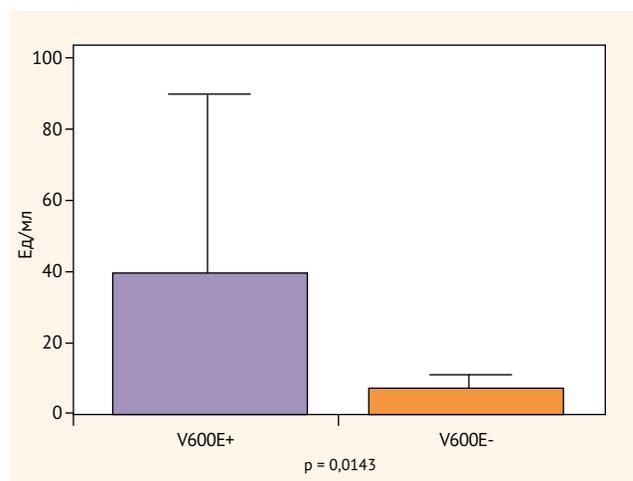
● **Таблица 3.** Клиничко-морфологические особенности *BRAF*-положительных опухолей

● **Table 3.** Clinical and morphological features of *BRAF*-positive tumors

Характеристики	<i>BRAF</i> V600E+, n (%)	<i>BRAF</i> V600E-, n (%)	p
Локализация опухоли			<0,0001
• Правосторонняя	14 (60,9)	82 (21,8)	
• Левосторонняя	9 (39,1)	295 (78,2)	
Категория Т			0,013
• pT1–2	1 (4,3)	103 (27,3)	
• pT3–4	22 (95,7)	274 (72,7)	
Категория N			0,004
• pN0	7 (30,4)	234 (62,1)	
• pN+	16 (69,6)	143 (37,9)	
Метастазы по брюшине			0,046
• Да	4 (33,3)	20 (11,1)	
• Нет	8 (66,7)	161 (88,9)	

● **Рисунок 3.** Уровень СА19-9 у пациентов с колоректальным раком в зависимости от наличия мутации V600E в гене *BRAF*

● **Figure 3.** CA19-9 level in patients with colorectal cancer depending on the presence of the V600E mutation in the *BRAF* gene



ющей дикий тип гена *BRAF*: медиана маркера была равна 41,0 Ед/мл (ИКР: 14,7–89,0; n = 15) и 7,8 Ед/мл (ИКР: 2,2–37,3; n = 170) соответственно ($p = 0,014$) (рис. 3). При этом по результатам многофакторной логистической регрессии, включавшей наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на уровень СА19-9 и размер первичной опухоли, сохранялась взаимосвязь между наличием *BRAF* V600E и более высоким предоперационным СА19-9 ($p = 0,042$).

В зависимости от наличия мутации V600E в гене *BRAF* не было показано достоверной взаимосвязи с полом, возрастом, степенью дифференцировки, наличием отдаленных метастазов, наличием муцинозного компонента, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, лимфоваскулярной и периневральной инвазией и уровнем РЭА ($p > 0,05$).

Амплификация гена HER2. Распространенность данной альтерации при *RAS/BRAF* отрицательных случаях КРР составила 7% (7/100). У пациентов с МСН-положительным КРР мутантный тип гена *HER2* не был

обнаружен. Распространенность амплификации гена *HER2* при раке прямой кишки оказалась выше, чем при других локализациях опухоли ($p = 0,044$): 13,3% (6/45) против 1,8% (1/55) соответственно (табл. 4). *HER2*-положительный КРР характеризовался большей глубиной инвазии первичной опухоли, чем *HER2*-отрицательные случаи: при Т3–4 – 11,5% (7/61) и при Т1–2 – 0% (0/39) соответственно ($p = 0,041$). Также КРР, имеющий амплификацию гена *HER2*, чаще представлял собой метастатический процесс, чем локализованный и местнораспространенный: 15,2% (5/33) против 3,0% (2/67) соответственно ($p = 0,038$).

Не показано статической связи между наличием амплификации гена *HER2* и с такими характеристиками, как пол, возраст, поражение регионарных лимфатических узлов, наличие муцинозного компонента, опухолинфильтрирующих лимфоцитов, лимфоваскулярной и периневральной инвазией, степенью дифференцировки, уровнем РЭА и СА19-9 ($p > 0,05$).

Транслокации *NTRK*. При анализе всех МСН-положительных случаев не обнаружено (0/27) распространенных транскриптов *TPM3-NTRK1*, *NACC2-NTRK2*, *QKI-NTRK2*, *ETV6-NTRK3*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования показано, что распространенность МСН при КРР составила 6,8%, схожие результаты были продемонстрированы в работе Д.В. Пашкова и др. [5]. Показано, что опухоли с МСН достоверно чаще имеют мутацию V600E в гене *BRAF*. Также в МСН-положительных случаях общая распространенность мутаций в основных генах *RAS* и *BRAF* оказалась выше, чем в опухолях с отсутствием МСН. Согласно Атласу ракового генома в МСН-положительном КРР отмечается более высокий уровень общего количества мутаций [25], однако в МСН-положительных случаях не было обнаружено транслокаций *NTRK*. Отсутствие этой альтерации обусловлено небольшой выборкой МСН-положительных пациентов, имеющих дикий тип генов *RAS* и *BRAF*, а также тем, что в исследовании проводилось определение наиболее распространенных вариантов слияния генов *NTRK1–3* [13].

По результатам исследования необходимо отметить, что пациенты с МСН-положительным КРР имеют более низкий предоперационный уровень РЭА по сравнению с пациентами, не имеющими МСН, что находит отражение и в работе P. Kasi et al. [26]. Более низкий предоперационный уровень этого маркера объясняется взаимосвязью с низким риском рецидива заболевания [19].

Распространенность мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* составила 45% и 2,5% соответственно, что согласуется с результатами ряда отечественных работ [27]. Единственной выявленной взаимосвязью было наличие степени дифференцировки G1–2 в *KRAS*-положительных опухолях. Противоречивые данные об ассоциации между наличием агрессивных клиничко-морфологических характеристик опухоли и статусом генов семейства *RAS* продемонстрированы в ряде зарубежных исследований [11].

● **Таблица 4.** Клиничко-морфологический паттерн *HER2*-положительного КРР

● **Table 4.** Clinical and morphological pattern of *HER2*-positive CRC

Характеристики	HER2+, n (%) (n = 7)	HER2-, n (%) (n = 93)	p
Локализация • Рак прямой кишки • Другие локализации	6 (85,7) 1 (14,3)	39 (41,9) 54 (58,1)	0,044
Категория Т • pT1–2 • pT3–4	0 (0,0) 7 (100)	39 (41,9) 54 (58,1)	0,041
Отдаленные метастазы • Да • Нет	5 (71,4) 2 (28,6)	28 (30,1) 65 (69,9)	0,038

Мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена в 5,8% случаев КРР. Схожие данные о распространенности аберрации в российской популяции показаны в работе М.Ю. Федянина и др. [28]. Мутация *BRAF* V600E достоверно чаще обнаруживалась при правосторонней локализации опухоли. Также *BRAF*-положительные опухоли характеризовались наличием негативного клиничко-морфологического паттерна: более высокой категорией Т (Т3–4), поражением регионарных лимфатических узлов, а также наличием метастазов по брюшине. У пациентов с *BRAF*-положительными опухолями был обнаружен высокий предоперационный уровень СА19-9. В ряде исследований показано, что высокое значение маркера ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [26].

Впервые показана распространенность амплификации гена *HER2* в российской популяции. В *RAS/BRAF*-отрицательном КРР мутантный тип гена *HER2* обнаружен в 7% случаев. Согласно ряду зарубежных исследований распространенность амплификации гена *HER2* у пациентов с диким типом генов *RAS* и *BRAF* составляет 5–14% [4]. Нами не была обнаружена амплификация *HER2* в случаях КРР с наличием МСН. Аналогичные результаты сообщались в зарубежных литературных источниках [29]. Мутантный тип гена *HER2* преимущественно обнаруживается у пациентов с раком прямой кишки. *HER2*-положительные случаи характеризуются распространенностью первичной опухоли и наличием отдаленных метастазов. Однако имеются противоречивые данные о прогностической роли амплификации гена *HER2* при КРР [30].

ВЫВОДЫ

МСН-положительный КРР имеет более высокую распространенность основных мутаций и связан с низким уровнем РЭА, который ассоциирован с низким риском рецидива. Также показана взаимосвязь между мутантными типами генов *BRAF*, *HER2* и наличием агрессивных клиничко-морфологических особенностей.

Поступила / Received 20.11.2021

Поступила после рецензирования / Revised 18.01.2022

Принята в печать / Accepted 06.04.2022

- Kim S.Y., Kim T.W. Current challenges in the implementation of precision oncology for the management of metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2020;5(2):e000634. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000634>.
- Singh M.P., Rai S., Pandey A., Singh N.K., Srivastava S. Molecular subtypes of colorectal cancer: An emerging therapeutic opportunity for personalized medicine. *Genes Dis*. 2019;8(2):133–154. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.10.013>.
- Poulsen T.S., de Oliveira D.V.N.P., Espersen M.L.M., Klarskov L.L., Skovrider-Ruminski W., Hogdall E. Frequency and coexistence of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations and occurrence of MMR deficiency in Danish colorectal cancer patients. *APMIS*. 2021;129(2):61–69. <https://doi.org/10.1111/apm.13091>.
- Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M., Arain M.A., Chen Y.-J., Ciombor K.K. et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021;19(3):329–259. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>.
- Пашков Д.В., Венина А.Р., Иванцов А.О., Янус Г.А., Раскин Г.А., Имянитов Е.Н. и др. Рак толстой кишки с микросателлитной нестабильностью у пожилых больных: роль иммунодефицита и клинические особенности. *Сибирский онкологический журнал*. 2020;19(1):31–39. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-31-39>.
- Pashkov D.V., Venina A.R., Ivantsov A.O., Yanus G.A., Raskin G.A., Imanyitov E.N. et al. Microsatellite-unstable colorectal cancer in elderly patients: Clinical features and the role of immunodeficiency. *Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(1):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-31-39>.
- Yamamoto H., Watanabe Y., Maehata T., Imai K., Itoh F. Microsatellite instability in cancer: a novel landscape for diagnostic and therapeutic approach. *Arch Toxicol*. 2020;94(10):3349–3357. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02835-z>.
- Cao Y., Zhang G., Zhang J., Yang Y., Ren J., Yan X. et al. Predicting Microsatellite Instability Status in Colorectal Cancer Based on Triphasic Enhanced Computed Tomography Radiomics Signatures: A Multicenter Study. *Front Oncol*. 2021;11:687771. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.687771>.
- Lichtenstern C.R., Ngu R.K., Shalpour S., Karin M. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer. *Cells*. 2020;9(3):618. <https://doi.org/10.3390/cells9030618>.
- Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753–3758. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070>.
- Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Покатаев И.А., Игнатова Е.О. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(4):59–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>.
- Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Pokataev I.A., Ignatova E.O. et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant Tumours*. 2019;9(4):59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>.
- Serebriiskii I.G., Connelly C., Frampton G., Newberg J., Cooke M., Miller V. et al. Comprehensive characterization of RAS mutations in colon and rectal cancers in old and young patients. *Nat Commun*. 2019;10(1):3722. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11530-0>.
- Bond C.E., Whitehall V.L.J. How the BRAF V600E Mutation Defines a Distinct Subgroup of Colorectal Cancer: Molecular and Clinical Implications. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:9250757. <https://doi.org/10.1155/2018/9250757>.
- Cohen R., Pudlacz T., Delattre J.-F., Colle R., André T. Molecular Targets for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9):2350. <https://doi.org/10.3390/cancers12092350>.
- 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>.
- Grassi E., Corbelli J., Papiani G., Barbera M.A., Gazzaneo F., Tambari S. Current Therapeutic Strategies in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:601722. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.601722>.
- Oh D.-Y., Bang Y.-J. HER2-targeted therapies – a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(1):33–48. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0268-3>.
- Siena S., Sartore-Bianchi A., Marsoni S., Hurwitz H.I., McCall S.J., Penault-Llorca F. et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1108–1119. <https://doi.org/10.1093/annonc/ndy100>.
- Lee M.K.C., Loree J.M. Current and emerging biomarkers in metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2019;26(Suppl 1):S7–S15. <https://doi.org/10.3747/co.26.5719>.
- Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., Гладков О.А., Глебовская В.В., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(3s2–1):350–391. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22>.
- Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S. et al. Practical guidelines for the drug treatment of colon and rectosigmoid junction cancer. *Malignant Tumors*. 2020;10(3s2–1):350–391. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22>.
- Solomon J.P., Linkov I., Rosado A., Mullaney K., Rosen E.Y., Frosina D. et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*. 2020;33(1):38–46. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0324-7>.
- Yamashiro Y., Kurihara T., Suehara Y., Yao T., Kato S., Saito T. NTRK fusion in Japanese colorectal adenocarcinomas. *Sci Rep*. 2021;11(1):5635. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85075-y>.
- Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Будникова А.С., Лапин С.В., Воробьев С.Л., Эмануэль В.Л. и др. Клинико-морфологический портрет опухолей с микросателлитной нестабильностью. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021;8(2):52–59. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-2-00-00>.
- Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Budnikova A.S., Lapin S.V., Vorobyev S.L., Emanuel V.L. et al. Clinical and morphological portrait of tumors with microsatellite instability. *Uspehi Molekularnoj Onkologii*. 2021;8(2):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-2-00-00>.
- Lang A.H., Drexel H., Geller-Rhomberg S., Stark N., Winder T., Geiger K. et al. Optimized allele-specific real-time PCR assays for the detection of common mutations in KRAS and BRAF. *J Mol Diagn*. 2011;13(1):23–28. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2010.11.007>.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Allison K.H., Harvey B.E., Mangu P.B., Bartlett J.M.S. et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105–2122. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>.
- Shia J., Schultz N., Kuk D., Vakiani E., Middha S., Segal N.H. et al. Morphological characterization of colorectal cancers in The Cancer Genome Atlas reveals distinct morphology-molecular associations: clinical and biological implications. *Mod Pathol*. 2017;30(4):599–609. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.198>.
- Kasi P.M., Kamatham S., Shahjehan F., Li Z., Johnson P.W., Merchea A. et al. BRAF-V600E and microsatellite instability prediction through CA-19-9/CEA ratio in patients with colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11(2):236–241. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.12.08>.
- Yanus G.A., Belyaeva A.V., Ivantsov A.O., Kuligina E.S., Susptitsin E.N., Mitiushkina N.V. et al. Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients. *Med Oncol*. 2013;30(3):686. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0686-5>.
- Федянин М.Ю., Эльснукеева Х.М., Демидова И.А., Строяковский Д.Л., Шельгин Ю.А., Цуканов А.С. и др. Колоректальный рак с мутацией в гене BRAF в Российской Федерации: эпидемиология и клинические особенности. Результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2021;(45):52–63. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6211>.
- Fedyanin M.Yu., Ehlshnukaeva K.M., Demidova I.A., Stroyakovskiy D.L., Shelygin Yu.A., Tsukanov A.S. et al. Incidence and prognostic factors in patients (pts) with mutant BRAF (mBRAF) metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(45):52–63. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6211>.
- Qiu M.-Z., He C.-Y., Yang X.-H., Yang L.-Q., Lin J.-Z., Zhou D.-L. et al. Relationship of HER2 alteration and MSI status in colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;26(7): e1161–e1170. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.121.
- Wang X.-Y., Zheng Z.-X., Sun Y., Bai Y.-H., Shi Y.-F., Zhou L.-X. et al. Significance of HER2 protein expression and HER2 gene amplification in colorectal adenocarcinomas. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(4):335–347. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i4.335>.

Информация об авторах:

Оганян Карина Амбарцумовна, студентка лечебного факультета, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-2743-0882>; oganyankarina00@gmail.com

Мусаелян Арам Ашотович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии; 354376, Краснодарский край, с. Веселое, ул. Мира, д. 177; <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>; a.musaelyan8@gmail.com

Котикова Маретта Алихановна, клинический ординатор кафедры онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-7966-6478>; maretta.kotikova@mail.ru

Лалин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>; svlapin@mail.ru

Назаров Владимир Дмитриевич, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>; nazarov19932@mail.ru

Беляев Михаил Алексеевич, к.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0003-0830-3797>; 8628926@mail.ru

Захаренко Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела онкохирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, заместитель главного врача по онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>; 9516183@mail.ru

Орлов Сергей Владимирович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; директор, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии; 354376, Краснодарский край, с. Веселое, ул. Мира, д. 177; <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>; orloff-sv@mail.ru

Information about the authors:

Karina A. Oganyan, Student of the Medical Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2743-0882>; oganyankarina00@gmail.com

Aram A. Musaelyan, Junior Researcher, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Junior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Research Institute of Medical Primatology; 177, Mira St., Veseloe Village, Krasnodar Region, 354376, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7570-2256>; a.musaelyan8@gmail.com

Maretta A. Kotikova, Resident at the Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7966-6478>; maretta.kotikova@mail.ru

Sergey V. Lapin, Cand. Sci. (Med.), Chief, Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>; svlapin@mail.ru

Vladimir D. Nazarov, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Laboratory of Autoimmune Diagnostics, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>; nazarov19932@mail.ru

Mikhail A. Belyaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Oncology at the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0830-3797>; 8628926@mail.ru

Aleksandr A. Zakharenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncosurgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8514-5377>; 9516183@mail.ru

Sergey V. Orlov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of the Clinical Oncology Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Director, Research Institute of Medical Primatology; 177, Mira St., Veseloe Village, Krasnodar Region, 354376, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>; orloff-sv@mail.ru

Проекция в будущее: комбинация орфенадрина и диклофенака у пациентов с костными метастазами

Г.Р. Абузарова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, niiozmm@zdrav.mos.ru

Р.Р. Сарманаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>, r.sarm@mail.ru

С.В. Кузнецов¹, <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>, kuznetsov-mnioi@yandex.ru

Н.М. Бычкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-5177-2612>, bychkovanm@mail.ru

Ю.В. Бражникова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7895-3085>, yulia_mitronkina@mail.ru

¹ 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

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

Резюме

Введение. Лучевая терапия (ЛТ) является эффективным методом лечения боли у пациентов с костными метастазами, однако при проведении радиотерапии почти половина пациентов отмечает усиление боли. Появление в арсенале онкологов нового препарата, содержащего комбинацию орфенадрина и диклофенака, расширяет возможности анальгезии.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрина у пациентов с болью, обусловленной метастатическим поражением костей скелета на фоне проведения сеансов паллиативной ЛТ.

Материалы и методы. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой группе (n = 30) препарат Неодолпассе вводился внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 2 дней, во второй – 2 раза в сутки (n = 30) также в течение 2 дней. Анализ эффективности проводился на основании динамики интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (НОШ от 0 до 100 мм) сразу после введения препарата, через 30 мин и через 1, 2, 4 и 24 ч, динамики суточных доз анальгетиков.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе достоверное снижение интенсивности боли ($p \leq 0,05$) достигалось через 30 мин после окончания инфузии с $48,7 \pm 10,6$ мм до $26,8 \pm 10,7$ мм. НОШ достигало минимального значения через 2 ч после инфузии ($22,5 \pm 12,0$ мм). Во 2-й группе уменьшение происходило через 30 мин после введения, было достигнуто достоверное снижение ($p \leq 0,05$) интенсивности боли с $56,5 \pm 9,8$ мм до $34,0 \pm 10,5$ мм, а после введения 2-й дозы – до $29,8 \pm 10,2$ мм. По окончании курса терапии Неодолпассе была выявлена редукция интенсивности боли на 45,9% в 1-й группе и на 47,9% во 2-й группе. За время исследования было зарегистрировано 2 неблагоприятных явления легкой и умеренной степени (тошнота, снижение АД), не требующих значимой медикаментозной коррекции.

Заключение. Применение препарата Неодолпассе по предложенной методике является безопасным и эффективным способом терапии болевого синдрома на этапе проведения ЛТ у пациентов с метастатическим поражением костей скелета.

Ключевые слова: онкология, метастазы в кости, лечение боли, лучевая терапия, осложнения лучевой терапии

Для цитирования: Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Кузнецов С.В., Бычкова Н.М., Бражникова Ю.В. Проекция в будущее: комбинация орфенадрина и диклофенака у пациентов с костными метастазами. *Медицинский совет.* 2022;16(9):147–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-147-156>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Projection into the future: combination of orphenadrine and diclofenac in patients with bone metastases

Guzal R. Abuzarova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-6146-2706>, niiozmm@zdrav.mos.ru

Regina R. Sarmanaeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0727-5758>, r.sarm@mail.ru

Stanislav V. Kuznetsov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5317-0394>, kuznetsov-mnioi@yandex.ru

Natalya M. Bychkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-5177-2612>, bychkovanm@mail.ru

Yuliya V. Brazhnikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7895-3085>, yulia_mitronkina@mail.ru

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

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

Abstract

Introduction. Radiation therapy is an effective method of treating pain in patients with bone metastases, but during radiotherapy there is often an increase in pain. The presence of a new drug containing a combination of orphenadrine and diclofenac in oncologists expands the possibilities of analgesia.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the use of a fixed combination of diclofenac and orphenadrine in patients with pain due to metastatic bone damage during radiotherapy.

Materials and methods. The patients were randomized into two groups: the first group ($n = 30$) received the drug Neodolpasse intravenously once a day for two days; the second – 2 times a day ($n = 30$) – 2 days. Efficacy was evaluated based on the following measurements: intensity of pain by NRS immediately after administration of the drug, after 30 minutes, after 1, 2, 4 and 24 hours, the dynamics of daily doses of analgesics.

Results and discussion. In group 1, a meaningful decrease in pain intensity ($p \leq 0.05$) from 48.7 ± 10.6 mm to 26.8 ± 10.7 mm was achieved 30 minutes after the completion of infusion. The pain intensity measured by the Numeric Rating Scale (NRS) reached its minimum value 2 hours after the completion of infusion (22.5 ± 12.0 mm). In group 2, the pain intensity decreased 30 minutes after the completion of infusion, a meaningful decrease ($p \leq 0.05$) in pain intensity was achieved from 56.5 ± 9.8 mm to 34.0 ± 10.5 mm, and up to 29.8 ± 10.2 mm after the second dose. The pain intensity decreased by 45.9% in group 1 and by 47.9% in group 2 towards the end of the Neodolpasse therapy cycle. During the study, two mild to moderate adverse events (nausea, drop in blood pressure) that did not require any significant drug therapy were observed.

Conclusion. The results of the study confirm that the use of the drug according to the proposed method is a safe and effective way of treating pain syndrome during radiotherapy in patients with metastatic bone damage.

Keywords: oncology, bone metastases, pain management, radiation therapy, radiation therapy-related complications

For citation: Abuzarova G.R., Sarmanaeva R.R., Kuznetsov S.V., Bychkova N.M., Brazhnikova Yu.V. Projection into the future: combination of orphenadrine and diclofenac in patients with bone metastases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):147–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-147-156>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Костная система входит в тройку наиболее часто поражаемых метастазами органов и систем наряду с легкими и печенью. К осложнениям, обусловленным метастатическим поражением костей, относятся сильная боль, патологические переломы, компрессия спинного мозга, неврологические нарушения, которые приводят к резкому снижению качества жизни пациентов и могут привести к отказу в проведении необходимого противоопухолевого лечения [1–3]. Болевой синдром является одним из основных признаков костных метастазов и развивается примерно у 70% пациентов [4–8].

Механизм боли, вызванный метастатическим поражением костей, сложен, и обусловлен активными взаимодействиями, возникающими между опухолевыми клетками, костными клетками, активированными воспалительными клетками и нейронами, иннервирующими кость. Более того, он обязательно включает и воспалительные и нейропатические реакции, которые происходят на периферическом уровне, а также на уровнях спинного и головного мозга [9, 10].

В клинической онкологии в последние десятилетия кардинально поменялось отношение к пациентам с отдаленными метастазами: если раньше наличие метастазов звучало как приговор, то в настоящее время такие пациенты продолжают активно получать терапию как основного процесса, так и метастазов, направленную в ряде случаев на их радикальное устранение, но в подавляющем большинстве ориентированную на купирование симптомов, нарушающих повседневную жизнь пациентов [11].

Онкоортопедические пособия являются предпочтительным методом терапии костных метастазов и их осложнений [12–15]. При невозможности их проведения по ряду причин (сопутствующие заболевания, отказ пациента и др.) одним из альтернативных методов является лучевая терапия (ЛТ). Паллиативная ЛТ может подавлять или уничтожать опухолевые клетки в костной ткани, уменьшая объем опухоли, сводя к минимуму давление

на надкостницу, позволяя купировать болевой синдром и др. клинические проявления, связанные с осложнениями костных метастазов, а также обеспечить локальный контроль костных метастатических очагов. [6, 16].

Традиционно используемые методики фракционированного облучения, а также однократное облучение в высоких дозах позволяют достигнуть снижения интенсивности боли в разной степени у 60–70% пациентов, но полная ремиссия боли достигается только примерно у 25%. В подавляющем большинстве случаев реализация анальгетического эффекта происходит в течение нескольких недель и месяцев после проведенного лечения.

Радиобиологический механизм, объясняющий возникновение обострений болевого синдрома после ЛТ связан с цитотоксическим эффектом в ткани, подвергающейся облучению [17, 18]. Радиационное облучение запускает воспалительную реакцию в костной мишени, а воспалительный процесс, возникающий при этом, увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов, хемокинов, ионов водорода и оксида азота в облученных тканях, что резко обостряет болевой синдром в месте метастаза [18], поэтому ЛТ вызывает временное усиление интенсивности болевого синдрома [19–21]. Обострение боли представляет собой кратковременное усиление боли на 2 и более баллов по десятибалльной шкале оценки интенсивности болевого синдрома на фоне ранее подобранной анальгетической терапии после проведенной ЛТ, особенно после однократного облучения в высокой дозе [22–24]. Усиление интенсивности боли наблюдается примерно у 40% пациентов с костными метастазами, прошедшими курс паллиативной ЛТ [25]. Плохой контроль боли резко снижает физические возможности пациента, нарушает поструральный контроль при проведении сеанса ЛТ, тем самым снижая приверженность к лечению онкологических пациентов, поэтому требуется коррекция анальгетической терапии в период проведения ЛТ (эскалация дозы основного анальгетиками или назначение коанальгетиков и адъювантных препаратов). Адекватно подобранная анальгети-

ческая терапия в период проведения ЛТ позволяет эффективно облегчить боль, улучшая соблюдение режима лечения и качество жизни пациентов [25, 26].

Мультимодальный подход к обезболиванию сочетает применение анальгетиков с разными механизмами действия для улучшения обезболивающего эффекта и уменьшения вероятности развития побочных эффектов. Большинство пациентов с болевым синдромом, обусловленным костными метастазами, в качестве базовой анальгетической терапии применяли опиоидные анальгетики, поэтому учитывая особенности механизма боли и принципа мультимодальности, для коррекции боли целесообразно назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Фиксированная комбинация диклофенака с орфенадринном для внутривенного введения недавно стала доступна для применения в Российской Федерации. Добавление центрального миорелаксанта к периферическому анальгетику приводит к значительно более длительному контролю боли, чем при применении диклофенака в отдельности, также развивается выраженный анальгетический, противовоспалительный и центральный миорелаксирующий эффекты, которые необходимы для терапии боли, обусловленной метастатическим поражением костей. Высокая эффективность препарата была продемонстрирована при болевых спинальных синдромах в европейских клинических исследованиях [27].

В данном исследовании изучался анальгетический эффект фиксированной комбинации диклофенака 75 мг и орфенадринна 30 мг (раствор для инфузий Neodolpasse®) у пациентов с болью, обусловленной опухолевым поражением костей скелета на фоне проведения сеансов паллиативной ЛТ.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации диклофенака и орфенадринна (раствор для инфузий Neodolpasse®) у пациентов с острой и хронической болью, обусловленной метастатическим поражением костей скелета на фоне проведения сеансов паллиативной ЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Московского научного исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии (выписка из протокола от 30.10.2020 №581). Дизайн исследования представлен в *табл. 1*.

Общая продолжительность исследования для пациента составляла 3–9 дней. Пациенты проходили скрининг и при соответствии критериям включения и невключения, которые указаны ниже, были рандомизированы по группам.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 70 лет;
- наличие диагноза ЗНО;
- ХБС, связанный с онкологическим заболеванием или с последствиями его лечения;
- интенсивность боли по нумерологической оценочной шкале (НОШ) 40 мм и более;
- отсутствие в анамнезе лечения опиоидными анальгетиками либо их применение в дозах, эквивалентных не более 120 мг морфина для приема внутрь;
- физический статус 40–100% по шкале Карновского и не более 3 баллов по ECOG;
- ожидаемая продолжительность жизни ≥ 3 мес.

● Таблица 1. Дизайн исследования

● Table 1. Study design

Этапы исследования	Расписание визитов (дни)	
	Группа 1	Группа 2
Скрининг и рандомизация	Визит 0 (дни –7 до –1 – скрининг, 0 – рандомизация) Оценка исходного статуса	
Терапия Визит 1	<ul style="list-style-type: none"> • оценка исходного статуса перед введением • введение Неодолпассе в течении 90–120 мин • оценка эффекта препарата через 30 мин после введения • проведение сеанса ЛТ • оценка эффекта препарата сразу после введения, через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после введения 	<ul style="list-style-type: none"> • оценка исходного статуса перед введением • введение Неодолпассе в течении 90–120 мин • оценка эффекта препарата через 30 мин после введения • проведение сеанса ЛТ • оценка эффекта препарата сразу после введения, через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после введения • повторное введение Неодолпассе в течении 90–120 мин через 6–8 ч • оценка эффекта препарата сразу после введения, через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после введения
Терапия Визит 2	<ul style="list-style-type: none"> • оценка исходного статуса перед введением • введение Неодолпассе в течении 90–120 мин • оценка эффекта препарата после введения, через 30 мин после введения • проведение сеанса ЛТ • оценка эффекта препарата через 1, 2 и 4 ч после введения 	<ul style="list-style-type: none"> • оценка исходного статуса перед введением • введение Неодолпассе в течении 90–120 мин • оценка эффекта препарата через 30 мин после введения • проведение сеанса ЛТ • оценка эффекта препарата через 1, 2 и 4 ч после введения • повторное введение Неодолпассе в течении 90–120 мин через 6–8 ч после первого введения • оценка эффекта препарата сразу после введения, через 30 мин, 1, 2 и 4 ч после введения
Наблюдение	Визит 3 – оценка эффекта препарата через 24 ч после введения	

Основными критериями невключения являлись urgentные состояния, заболевания, состояния и травмы, препятствующие проведению лечения, повышенная чувствительность к диклофенаку натрия, орфенадрин цитрату или любому вспомогательному веществу, а также заболевания и состояния, при которых не показано использование диклофенака натрия и орфенадрин (эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка, миастения и др.).

В исследование были включены пациенты с ХБС средней и сильной степени интенсивности, обусловленной метастатическим поражением костей ($n = 60$): 30 пациентов вошли в группу 1 (в/в введение Неодолпассе 1 р/с в течение 2 дней) и 30 пациентов – в группу 2 (в/в введение Неодолпассе 2 р/с в течение 2 дней) (рис. 1). В группе 1 были выявлены 2 отказа от продолжения участия в исследовании, в обоих случаях в связи с развитием неблагоприятных явлений (более подробно описано в анализе критериев безопасности).

Препарат исследования (раствор для инфузий Neodolpasse®) вводился пациентам внутривенно медленно капельно в течение 90–120 мин.

Критерии оценки эффективности препарата исследования: первичная конечная точка эффективности – снижение интенсивности болевого синдрома по НОШ через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч после введения препарата (средневзвешенное значение по итогам проведения всех процедур в указанные временные промежутки).

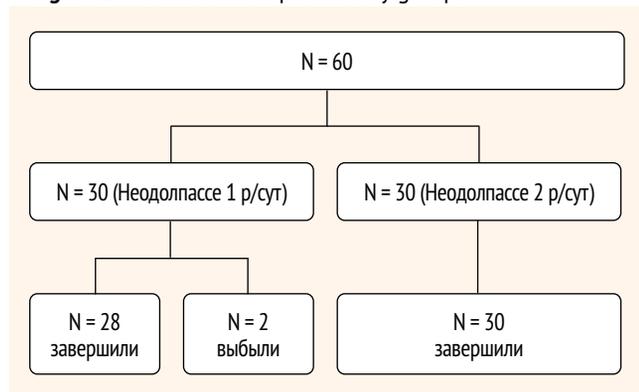
Дополнительные конечные точки эффективности:

1. Снижение интенсивности боли в период окончания лечения в сравнении с периодом начала лечения по НОШ.
2. Степень снижения интенсивности боли в ответ на разовое введение препарата.
3. Динамика суточных доз анальгетиков, получаемых пациентами в ходе исследования.
4. Общая удовлетворенность пациентов препаратом.

Оценка безопасности

Параметрами оценки безопасности являлись динамика показателей АД, ЧСС, ЧД до и после каждой процедуры, частота развития неблагоприятных явлений (НЯ) и серьезных неблагоприятных явлений (СНЯ) в каждой группе, степень выраженности указанных показателей.

- **Рисунок 1.** Распределение пациентов по группам
- **Figure 1.** Distribution of patients by groups



- **Таблица 2.** Характеристика пациентов
- **Table 2.** Characteristics of the patients

	Возраст	Пол, м/ж	Вес
Группа 1	61,3 ± 9,2	14/16	71,6 ± 12,5
Группа 2	55,4 ± 12,5	19/11	69,3 ± 13,6

Характеристика исследуемых групп пациентов

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу ($p > 0,05$), возрасту ($p > 0,05$) и антропометрическим характеристикам (табл. 2).

До начала курса терапии интенсивность болевого синдрома по НОШ у пациентов обеих групп была сопоставима и составляла $49,7 \pm 11,5$ мм (30–90 мм) для группы 1 и $60,3 \pm 10,6$ мм (40–85) мм в группе 2.

Наиболее часто назначаемыми опиоидными анальгетиками у пациентов обеих групп были трамадол (до 300 мг/сут) и тапентадол (до 200 мг/сут), что подтверждает исходно умеренную интенсивность болевого синдрома у большинства пациентов. Из сильных наркотических анальгетиков чаще всего пациенты получали таргин (по 2 пациента в каждой группе), а также трансдермальную терапевтическую систему (ТТС) фентанила (4 пациента из группы 1 и 5 пациентов из группы 2). Таким образом, 14 пациентов (23,3%) из 60 получали сильные НА. В пересчете на морфиновый эквивалент средняя доза опиоидов у пациентов в группе 1 составила $45,5 \pm 37,7$ мг/сут (5–160), во 2 группе – $57,6 \pm 48,5$ мг/сут (10–260).

Среди адьювантов наиболее часто назначаемым препаратом был габапентиноид – прегабалин – по 13 пациентов (43,3%) в каждой группе, что подтверждает наличие нейропатической боли при метастатическом поражении костей. Данные об анальгетической и адьювантной терапии, применяемой пациентами исходно, представлены в табл. 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности обезболивающей терапии

В группе 1 в качестве первичной конечной точки оценивалось изменения интенсивности боли по НОШ в мм, сразу после введения препарата, через 30 мин, 1, 2, 4 и 24 ч (средневзвешенное значение по итогам проведения всех процедур в указанные временные промежутки). Этот показатель составил $26,9 \pm 13,6$ мм, что достоверно ниже ($p \leq 0,05$) исходного показателя на этапе скрининга $49,7 \pm 11,5$ мм при редукции по НОШ 22,8 мм или 45,9%.

В 1-й группе, получавшей одно введение Неодолпассе до проведения сеанса ЛТ, исходно отмечался достаточно высокий уровень интенсивности боли, несмотря на принимаемые опиоидные анальгетики. Средневзвешенный показатель НОШ перед введением препарата составил $48,7 \pm 10,6$ мм. Достоверное снижение интенсивности боли ($p \leq 0,05$) достигалось через 30 мин после окончания инфузии ($26,8 \pm 10,7$ мм), минимального значения показатели НОШ достигали через 2 ч ($22,5 \pm 12,0$ мм), после чего наблюдалась незначительная тенденция к усилению боли на вторые сутки, т. е. через 24 ч после первой инфузии ($38,0 \pm 15,1$).

- **Таблица 3.** Препараты, принимаемые пациентами для терапии боли на этапе скрининга
- **Table 3.** Drugs used by the patients to manage pain at the screening stage

Группа препарата	Анальгетик	Группа 1	Группа 2
НПВС	Кетопрофен, лорноксикам, эторикокиб и др.	16 (53,3%)	27 (90%)
Опиоиды	Морфин	0	1 (3,3%)
	Фентанил	4(13,3%)	5 (16,6%)
	Трамадол	15 (50%)	6 (20%)
	Тапентадол	7 (23,3%)	15 (50%)
	Налоксон/оксикодон	2 (6,33%)	2 (3,33%)
Другие препараты	Парацетамол	2 (6,7%)	1 (3,3%)
	Дексаметазон	0	2 (6,7%)
	Метамизол натрия	0	1 (3,3%)
Габапентиноиды	Прегабалин	13 (43,3%)	13 (43,3%)

После второй инфузии (визит 2), которая проводилась на следующий день, обезболивающий эффект лечения закрепился и боль оставалась в пределах допустимых значений (НОШ – 30 мм и ниже) у 22 (78,6%) пациентов через 30 мин после применения препарата, что достоверно отличалось от начальных показателей $p \leq 0,001$ (рис. 2).

На третий день терапии (визит 3) в период окончания лечения оценка уровня интенсивности боли в сравнении с периодом начала лечения показала, что 16 пациентов (57%) из 28 отмечают приемлемый уровень обезболивания. Однако усредненные показатели по НОШ составили $32,8 \pm 12,4$ мм и не имели достоверной разницы ($p \geq 0,05$) относительно с исходных значений ($48,7 \pm 10,6$ мм).

В группе 2, получавшей инфузию Неодолпассе дважды в сутки, исходный уровень боли на этапе скрининга составил $60,3 \pm 10,6$ мм (40–80), первичная конечная точка (средневзвешенное значение интенсивности боли по НОШ по итогам проведения всех процедур в указанные временные промежутки) составила $31,4 \pm 10,8$ мм, что достоверно отличается ($p \leq 0,05$) от исходного значения (редукция по НОШ – 28,9 мм или 47,9%).

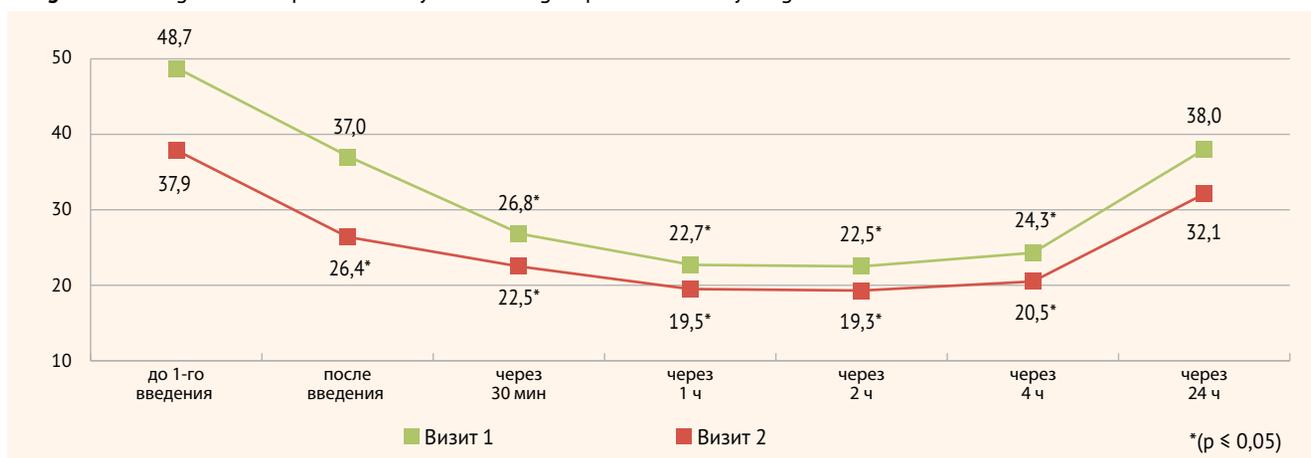
Аналогично показателям в группе 1 уже через 30 мин после введения было достигнуто достоверное снижение ($p \leq 0,05$) интенсивности боли с $56,5 \pm 9,8$ мм (показатель НОШ перед введением препарата) до $34,0 \pm 10,5$ мм, которое в дальнейшем продолжалась более 4 ч, а после введения 2-й дозы достигло $29,8 \pm 10,2$ мм, что в 2 раза ниже исходного показателя на скрининге ($60,3 \pm 10,6$ мм). Несмотря на проведение 2-го сеанса ЛТ в группе 2 на вторые сутки усредненные показатели интенсивности боли продолжали снижаться на фоне введения повторной дозы препарата, при этом минимальные значения отмечались через 30 и 60 мин после инфузии (рис. 3).

Эффективность разового введения препарата оценивалась по количеству пациентов, ответивших на лечение (снижение боли по НОШ $\geq 20\%$), среди них оценивалось число больных, имевших клинически значимое (уменьшение показателя НОШ $\geq 30\%$) снижение боли и высоко значимое снижение боли (уменьшение показателя НОШ $\geq 50\%$).

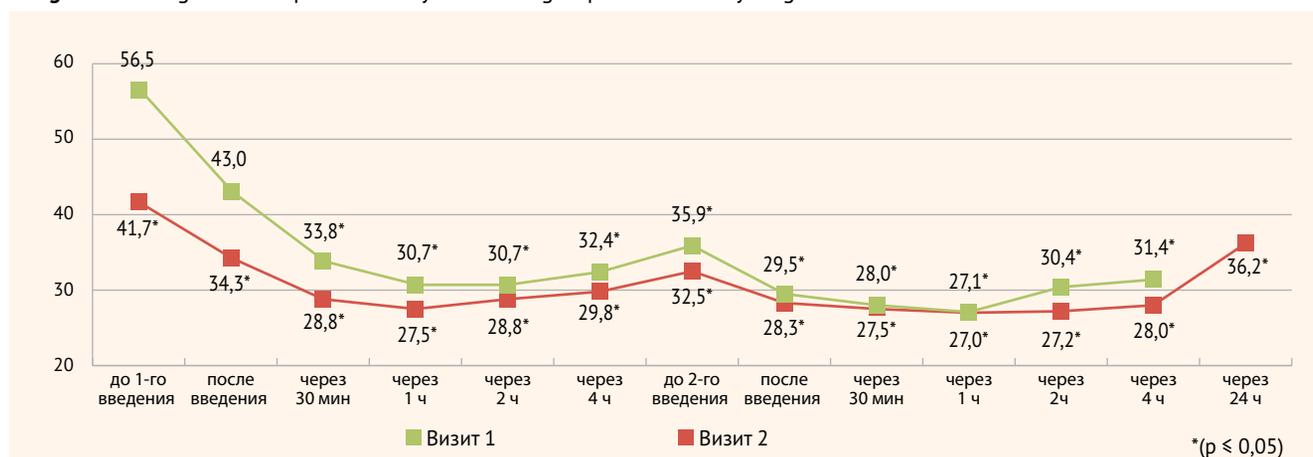
Подавляющее большинство пациентов группы 1 (93,3%) отметили снижение интенсивности боли на 20% и более сразу после первого введения препарата. Из них 80% пациентов (24 чел.) имели клинически значимое уменьшение боли, высоко значимого снижения интенсивности боли достигли 17 пациентов (56,7%). К концу первых суток после введения препарата число больных с клинически значимым анальгетическим эффектом и с высоко значимым эффектом снизилось в 2 раза до 13 (43,3%) и 8 (26,7%) соответственно, таким образом, достигнутый выраженный анальгетический имел тенденцию к постепенной редукцией к концу суток после введения препарата (рис. 4).

В группе 2 результаты оценки эффективности разовых введений препарата в первые сутки показали, что первое разовое введение, выполненное до сеанса ЛТ, дало сопоставимый результат, достигнутый в группе 1 (рис. 4, 5). Через 30 мин после окончания инфузии препарата число больных с клинически значимым снижением боли достигло 25 (83,3%), далее оно повысилось до 28 (93,3%). Количество пациентов, не ответивших на лечение, прогрессивно снижалось от 16 до 1–3 пациентов на разных этапах наблюдения. Не ответила на лече-

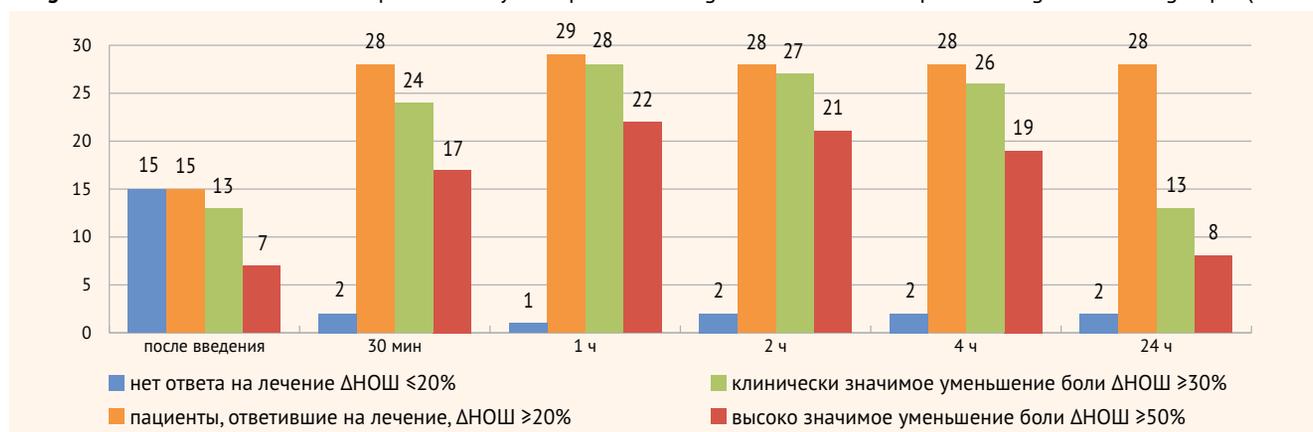
- **Рисунок 2.** Динамика интенсивности боли по НОШ в группе 1 на этапах исследования
- **Figure 2.** Changes in NRS pain intensity indices in group 1 at the study stages



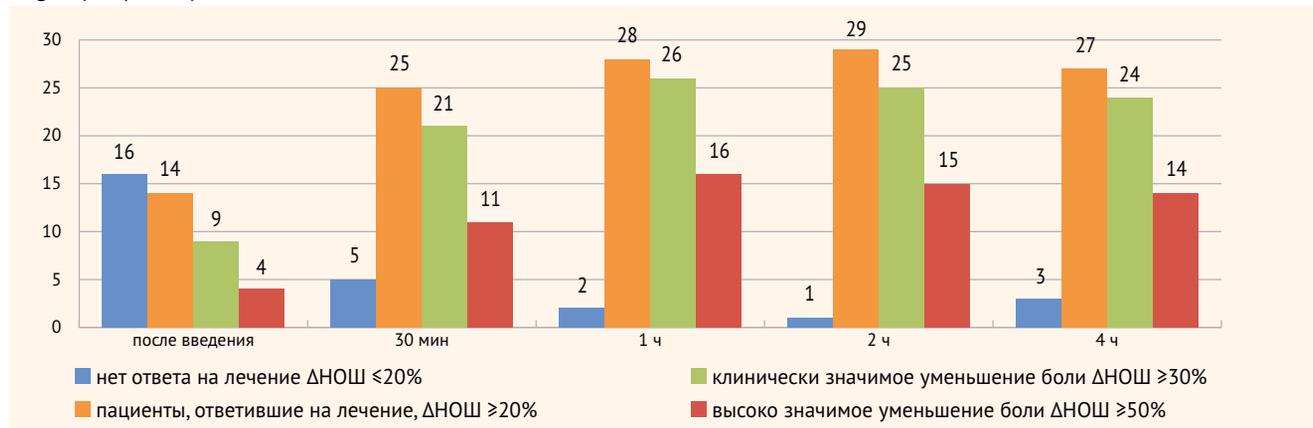
● **Рисунок 3.** Динамика интенсивности боли по НОШ в группе 2 на этапах исследования
 ● **Figure 3.** Changes in NRS pain intensity indices in group 2 at the study stages



● **Рисунок 4.** Клиническая оценка интенсивности боли в ответ на разовое введение Неодолпасе в течение суток в группе 1 (n = 30)
 ● **Figure 4.** Clinical assessment of the pain intensity in response to a single infusion of Neodolpasse during 24 hours in group 1 (n = 30)



● **Рисунок 5.** Клиническая оценка интенсивности боли в ответ на первое разовое введение Неодолпасе в течение 1 суток в группе 2 (n = 30)
 ● **Figure 5.** Clinical assessment of the pain intensity in response to the first single infusion of Neodolpasse during the first day in group 2 (n = 30)



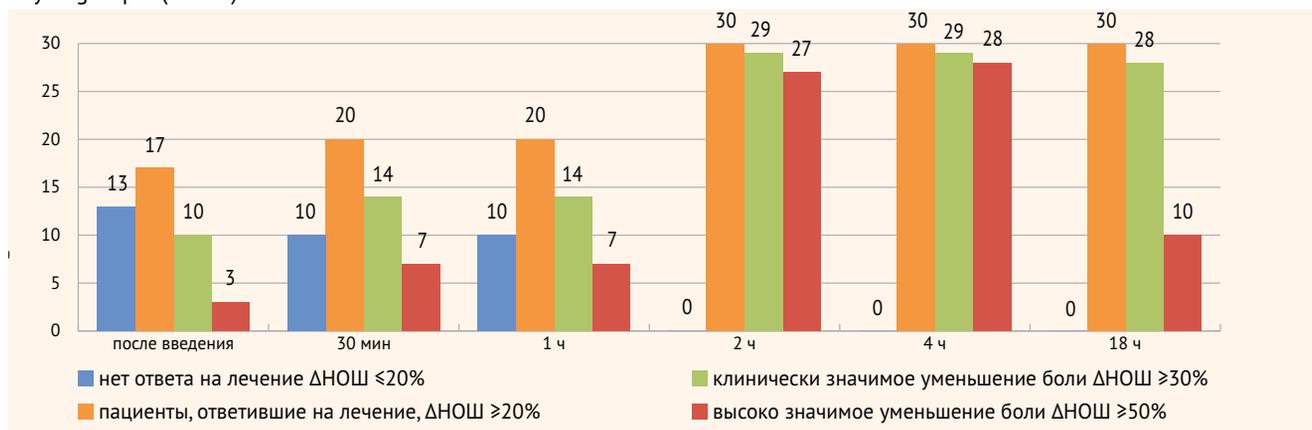
ние в течение 2 ч после первого введения 1 пациентка (3,3%), у которой показатель НОШ оставался в пределах 40–50 мм, несмотря на инфузию и прием перорального морфина 60 мг. Ответ на лечение в этом случае был достигнут только после 2-й инфузии. Число пациентов с высоко значимым уменьшением боли повышалось

от 4 пациентов (13,3%) сразу после введения до 16 (53,3%) – через 1 ч после введения, а через 4 ч их количество составляло 14 пациентов.

Повторное введение препарата, выполненное через 6–8 ч после первого введения, а также после окончания сеанса ЛТ закрепило достигнутый результат (рис. 6). Через

● **Рисунок 6.** Клиническая оценка интенсивности боли в ответ на повторное разовое введение Неодолпассе в течение 1 суток в группе 2 (n = 30)

● **Figure 6.** Clinical assessment of the pain intensity in response to the repeated single infusion of Neodolpasse during the first day in group 2 (n = 30)



30 мин 2/3 пациентов (66,6%) ответили на лечение, но уже через 2 и 4 ч их численность выросла до максимальных значений (30 пациентов – 100%), при этом подавляющее большинство из них (27–28 чел. – 90–93,3%) показали высоко значимое уменьшение боли (снижение НОШ $\geq 50\%$) после второго введения препарата. Эффект сохранялся и на следующий день на визите 2 до введения препарата (через 18 ч).

ДИНАМИКА СУТОЧНЫХ ДОЗ АНАЛЬГЕТИКОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ПАЦИЕНТАМИ В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе 1 большинство пациентов из тех, кто получал опиоидные анальгетики, продолжали прием препаратов в прежней дозе (21 из 28 пациентов). Снизил дозы опиоидов в 2,5 раза 4 пациента, отменили их прием – 3 пациента. Таким образом, средняя эквивалентная доза опиоидов на визите завершения в группе 1 составила $42,80 \pm 40,28$ мг при исходной $45,5 \pm 37,7$ мг/сут, хотя на фоне проведения курсов ЛТ в связи с нарастанием болей обычно требуется эскалация доз анальгетиков.

Подавляющее большинство пациентов группы 2 (n = 25, 83,3%) продолжили прием опиоидов в прежней дозе, 4 пациента уменьшили прием опиоидов, у одного пациента доза перорального оксикодона была повышена в 1,5 раза (с 20 до 30 мг). Средние эквивалентные дозы опиоидов на визите завершения в группе 2 составили $56,7 \pm 47,4$ при исходных значениях $57,6 \pm 48,5$ мг/сут.

Оценка общей удовлетворенности лечением проводилась на визите 3 при использовании шкалы «Общая оценка изменений самочувствия пациента» (Patient Global Impression of Change, PGIC, Scale) [28, 29]. В группе 1 при оценке общей удовлетворенности пациентов проведенным лечением 23 пациента (76,7%) оценили изменения своего самочувствия как положительные. Так, 6 пациентов охарактеризовали свое состояние после терапии как «лучше», 6 пациентов – «отчетливо лучше», 11 – «значительно лучше». В группе 2 26 пациентов (86,7%) дали положительную оценку проведенной терапии. Удовлетворен-

ность лечением не отличалась от показателей группы 1 по количеству пациентов, достигших ответа на терапию (5–7 баллов), хотя оценок «значительное улучшение (7 баллов)» в группе 1 было в 2 раза больше (табл. 4).

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА

За время исследования были зарегистрированы 2 неблагоприятных явления, которые проявлялись в легкой степени тяжести, оба в группе 1. Серьезных НЯ не отмечалось. В одном случае у пациентки 64 лет возникла тошнота через 3 ч после введения препарата, что соответствовало интервалу в 30 мин после проведения

● **Таблица 4.** Показатели удовлетворенности терапией боли по шкале «Общая оценка изменений самочувствия пациента» (PGIC)

● **Table 4.** Pain management satisfaction scores as assessed by the Patient Global Impression of Change (PGIC) scale

Варианты оценки самочувствия пациентами		число оценок в группе 1 (n = 28)	число оценок в группе 2 (n = 30)
Баллы	Характеристика состояния		
1	без изменений или состояние ухудшилось*	0	0
2	почти тоже самое, почти нет перемен*	0	0
3	немного лучше, но без заметных изменений*	2	1
4	несколько лучше, но изменения незначительные, хотелось бы лучше*	3	3
5	умеренно лучше, небольшое, но заметное улучшение**	6	8
6	лучше, очевидное улучшение, реальные и полезные изменения**	6	12
7	значительно лучше, ощущая значительное улучшение**	11	6

* У пациентов, которые не достигли ответа на терапии, оценка составляет 1–4 балла.

** У пациентов, которые достигли ответа на терапии, оценка составляет 5–7 баллов.

● **Таблица 5.** Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧД) до и после введения Неодолпассе у пациентов группы 1

● **Table 5.** The primary vital signs (BP, heart rate, respiratory rate) before and after infusion of Neodolpasse in patients of group 1

		ЧСС	АД сис.	АД диас.	ЧД
Визит 1	до инфузии	83,4 ± 8,3	128,1 ± 11,8	85,1 ± 9,6	14,9 ± 0,8
	после	81,3 ± 8,6	124,3 ± 11,0	82,8 ± 8,6	14,8 ± 0,7
Визит 2	до инфузии	83,2 ± 7,3	126,3 ± 9,2	84,6 ± 12,9	14,79 ± 0,8
	после инфузии	79,1 ± 6,9	123,7 ± 8,9	82,3 ± 9,3	14,8 ± 0,6

● **Таблица 6.** Основные показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС, ЧД) до и после введения Неодолпассе у пациентов группы 2

● **Table 6.** The primary vital signs (BP, heart rate, respiratory rate) before and after infusion of Neodolpasse in patients of group 2

		ЧСС	АД сис.	АД диас.	ЧД
Визит 1	до первой инфузии	87,1 ± 6,5	126,8 ± 10,6	84,5 ± 9,4	15,9 ± 0,8
	после первой инфузии	84,7 ± 7,2	123,3 ± 11,5	84,0 ± 8,9	16,8 ± 0,5
Визит 1	до второй инфузии	84,7 ± 7,5	125,3 ± 8,1	85,8 ± 9,0	14,7 ± 0,6
	после второй инфузии	84,2 ± 8,0	123,8 ± 10,5	82,7 ± 7,9	14,6 ± 0,6
Визит 2	до первой инфузии	85,4 ± 7,2	125,4 ± 8,6	99,2 ± 18,5	14,8 ± 0,7
	после первой инфузии	84,2 ± 8,0	123,8 ± 10,5	82,7 ± 7,9	14,6 ± 0,6
Визит 2	до второй инфузии	84,7 ± 7,5	125,3 ± 8,1	85,8 ± 9,0	14,7 ± 0,6
	после второй инфузии	83,4 ± 6,5	123,9 ± 8,2	84,6 ± 8,7	14,4 ± 0,6

сеанса ЛТ. Тошнота была умеренно выражена и купировалась приемом метоклопрамида перорально в дозе 20 мг. В другом случае у пациентки 61 года возникла слабость, которая вероятно была связана со снижением артериального давления с 140/91 до 122/88 мм рт. ст. при нормальных показателях ЧСС (82 и 78 ударов в 1 мин), зафиксированных после окончания введения препарата. Обе пациентки приняли решение выйти из исследования. Анализ гемодинамических показателей не выявил клинически значимых отклонений ни в одной из групп (табл. 5, 6).

Таким образом, представленный анализ подтверждает высокий профиль безопасности при в/в применении фиксированной комбинации диклофенака и орфенадрин (раствор для инфузий Neodolpasse®) у пациентов с болевым синдромом, обусловленным метастатическим поражением костей скелета на фоне проведения сеансов паллиативной ЛТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование показывает, что т. н. «раковая боль» у онкологических пациентов многообразна и требует персонализированного подхода при ее лечении. Общеизвестно, что ЛТ сопровождается усилением болевого синдрома в первые дни после ее проведения у 39–41% больных, что приводит к повышению опиоидной нагрузки у этой категории пациентов, особенно у тех, кто исходно принимал сильнодействующие анальгетики [30]. В основном обострение боли наступает в первые 5 дней после первого сеанса облучения (88%) и длится около 3 дней [25, 31].

Боль, обусловленная костными метастазами, как правило, хорошо реагирует на введение стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, поскольку в ее основе лежит перифокальное воспаление, а НПВП в этом случае являются патогенетическими анальгетиками, и их эффективность при этом типе боли неоспорима. У пациентов с компрессионными изменениями в телах позвонков и, как следствие, с постоянным скелетно-мышечным болевым синдромом, сопровождающимся болезненным спазмом мышечных волокон, в комплексной терапии необходимо включать мышечные релаксанты, одним из которых является орфенандрин [32–35].

После публикаций ряда исследований, доказывающих высокую эффективность фиксированной комбинации диклофенака с орфенандрином при скелетно-мышечной неонкологической боли, было сделано предположение, что этот препарат, несомненно, будет эффективен и у онкологических пациентов с болью, обусловленной метастатическим поражением костей на этапе проведения ЛТ. Результаты исследований показали, что первичная конечная точка исследования в обеих группах достоверно отличается от исходного значения на скрининге, редукция интенсивности боли по НОШ составила 22,8 мм в группе 1 и 28,9 мм в группе 2 соответственно. Даже однократное введение комбинации диклофенака и орфенадрин внутривенно до сеанса ЛТ достоверно снижало интенсивность боли уже через 30 мин после окончания инфузии, а анальгетический эффект длился до следующих суток. Пациенты после инфузии препарата спокойно переносили сеанс лучевой терапии без дотации анальгетиков. Повторная инфузия препарата через 3–4 ч после ЛТ закрепила достигнутый эффект обезболивания, как показали результаты в группе 2, интенсивность боли по НОШ на вторые сутки была достоверно ниже исходной, чего нельзя сказать о сопоставимом показателе в группе 1. В обеих исследуемых группах не было выявлено усиления болевого синдрома, который по данным литературы наблюдается у 40% больных, получавших ЛТ при костных метастазах. Анальгетический эффект разовой дозы препарата был весьма значительным. В группе 1 через 1 ч после первого введения 93,3% пациентов показали клинически значимое снижение интенсивности боли (ΔНОШ ≥30%), из них высоко значимое снижение интенсивности боли (ΔНОШ ≥50%) выявлено у 73,3%. В группе 2 результаты первого введения были сопоставимы с результатами

в группе 1, однако после повторного введения клинически значимый эффект обезболивания и высоко значимый эффект были достигнуты у большего числа пациентов: 96,7% и 93,3% соответственно. Такие показатели, как правило, наблюдаются при использовании опиоидных анальгетиков.

Следует отметить, что дозы опиоидных анальгетиков, которые пациенты получали исходно оставались стабильными и даже в отдельных случаях снижались. Только один пациент (группа 2) из 58 завершивших исследования увеличил дозу оксикодона с 20 мг до 30 мг (перорально) и отметил недостаточный эффект проводимого лечения. Средние эквивалентные дозы опиоидов оставались без значимых изменений на протяжении всего исследования, что свидетельствует о выраженном профилактическом действии Неодолпассе на «волну» обострения боли после ЛТ.

Удовлетворенность терапией по шкале PGIC показала, что большинство больных отмечают улучшение от проведенного лечения: 23 пациента (76,7%) в группе 1 и 26 пациентов (86,7%) в группе 2. «Значительное улучшение» отметили 11 больных группы 1 и только 6 больных группы 2, что можно объяснить более обширными метастатическими изменениями у пациентов этой группы и двойным лучевым воздействием на кости, которое было реализовано на 3-й сут.

Неблагоприятные явления, возникшие у 2 пациенток из 1-й группы, имели только временную связь с приме-

няемым препаратом, поэтому степень достоверности причинно-следственной связи была классифицирована как «возможная», хотя эти НЯ можно объяснить проведенным сеансом ЛТ, наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств. Оба НЯ были выражены умеренно и не требовали изменений в плане проводимой терапии. У остальных 58 пациентов наблюдался стабильный уровень показателей АД, ЧСС, ЧД, других НЯ не наблюдалось, что свидетельствует о хорошей переносимости и высоком уровне безопасности исследуемого препарата.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование показало, что фиксированная комбинация диклофенака и орфенадрин (раствор для инфузий Neodolpasse®) у пациентов с острой и хронической болью, причиной которой являются метастатические поражения костей скелета, позволяет полноценно и безопасно предотвращать обострение болевого синдрома, обусловленного сеансами паллиативной лучевой терапии, нивелировать эскалацию опиоидов и их возможные НЯ, повысить качество жизни онкологических больных.



Поступила / Received 12.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2022
Принята в печать / Accepted 08.04.2022

Список литературы / References

- Бычкова Н.М., Хмелевский Е.В. Особенности метастатического поражения костей при различных первичных опухолях и их значение для дистанционной лучевой терапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(6):12–20. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165612-20>.
- Bychkova N.M., Khmelevsky E.V. Features of metastatic bone involvement in different primary tumors and their implications for external beam radiotherapy. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(6):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20165612-20>.
- Fornetti J., Welm A.L., Stewart S.A. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. *J Bone Miner Res*. 2018;33(12):2099–2113. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3618>.
 - Johnson R.W., Suva L.J. Hallmarks of Bone Metastasis. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(2):141–151. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0362-4>.
 - Nazzani S., Bandini M., Marchioni M., Preisser F., Tian Z., Soulières D. et al. A contemporary analysis of radiotherapy effect in surgically treated retroperitoneal sarcoma. *Radiother Oncol*. 2018;127(2):318–325. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.027>.
 - Kougioumtzopoulou A., Zygogianni A., Liakouli Z., Kypraiou E., Kouloulas V. The role of radiotherapy in bone metastases: A critical review of current literature. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(6). <https://doi.org/10.1111/ecc.12724>.
 - Pituskin E., Fairchild A., Dutka J., Gagnon L., Driga A., Tachynski P. et al. Multidisciplinary team contributions within a dedicated outpatient palliative radiotherapy clinic: a prospective descriptive study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;26(6):e12724. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1698>.
 - Orecchia R. Tailoring radiotherapy according to cancer subtypes. *Breast*. 2017;34 Suppl 1:S91–S94. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.036>.
 - Gkantaifi A., Papadopoulos C., Spyropoulou D., Toumpourleka M., Iliadis G., Kardamakis D. et al. Breast Radiotherapy and Early Adverse Cardiac Effects. The Role of Serum Biomarkers and Strain Echocardiography. *Anticancer Res*. 2017;34(Suppl. 1):S91–S94. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13272>.
 - Clézardin P., Coleman R., Puppo M., Ottewill P., Bonnellye E., Paycha F. et al. Bone metastasis: mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiol Rev*. 2021;101(3):797–855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>.
 - Ryan C., Stoltzfus K.C., Horn S., Chen H., Louie A.V., Lehrer E.J. et al. Epidemiology of bone metastases. *Bone*. 2022;158:115783. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115783>.
 - Filippiadis D., Mavrogenis A.F., Mazioti A., Palialexis K., Megalioikonomos P.D., Papagelopoulos P.J., Kelekis A. Metastatic bone disease from breast cancer: a review of minimally invasive techniques for diagnosis and treatment. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2017;27(6):729–736. <https://doi.org/10.1007/s00590-017-1986-9>.
 - Lee J.H., Kim I.Y., Kim Y.D., Lee S.Y., Jung J.Y. Navigation-guided percutaneous pelvic cementoplasty for metastatic bone pain: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(15):e25521. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025521>.
 - Державин В.А., Бухаров А.В., Ядрина А.В., Ерин Д.А. Декомпрессионная ламинэктомия у пациентов с метастазами в позвоночник. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(4):57–63. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-57-63>.
 - Derzhavin V.A., Bukharov A.V., Yadrina A.V., Yerin D.A. Decompressive laminectomy in patients with spine metastasis. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-57-63>.
 - Бухаров А.В., Державин В.А., Ядрина А.В., Голубев П.В. Ортопедическое пособие при метастатическом поражении длинных костей. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(15):58. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ortopedicheskoe-posobie-pri-metastaticheskom-porazhenii-dlinnyh-kostey/viewer>.
 - Bukharov A.V., Derzhavin V.A., Yadrina A.V., Golubev P.V. Orthopedic aid for metastatic lesions of long bones. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(15):58. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ortopedicheskoe-posobie-pri-metastaticheskom-porazhenii-dlinnyh-kostey/viewer>.
 - Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрина А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(3):61–65. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020903161>.
 - Bukharov A.V., Aliev M.D., Derzhavin V.A., Yadrina A.V. Strategy for personalized surgical treatment of cancer patients with bone metastases. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(3):61–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2020903161>.
 - Lachgar A., Toulba A., Kebdani T., Elgueddari B.K., Benjaafar N. Radiotherapy in the management of painful bone metastases at The National Institute of Oncology in Morocco: data from one year follow-up of 86 patients. *Tunis Med*. 2015;93(8–9):574–577. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26815527/>.
 - Loi M., Klass N.D., De Vries K.C., Fleury E., Van Zwielen M., de Pree I., Nuytens J. Pain flare, complexity and analgesia in bone oligometastases

- treated with stereotactic body radiation therapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(6):e12915. <https://doi.org/10.1111/ecc.12915>.
17. MacLeod K., Laird B.J.A., Carragher N.O., Hoskin P., Fallon M.T., Sande T.A. Predicting Response to Radiotherapy in Cancer-Induced Bone Pain: Cytokines as a Potential Biomarker? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020;32(10):e203–e208. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.010>.
 18. McDonald R., Chow E., Rowbottom L., Bedard G., Lam H., Wong E. et al. Quality of life after palliative radiotherapy in bone metastases: A literature review. *J Bone Oncol*. 2014;4(1):24–31. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2014.11.001>.
 19. Neufeld N.J., Elnahal S.M., Alvarez R.H. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol*. 2017;13(9):833–841. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0423>.
 20. Kirou-Mauro A.M., Hird A., Wong J., Sinclair E., Barnes E.A., Tsao M. et al. Has pain management in cancer patients with bone metastases improved? A seven-year review at an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(1):77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.12.014>.
 21. McDonald R., Chow E., Rowbottom L., DeAngelis C., Soliman H. Incidence of pain flare in radiation treatment of bone metastases: A literature review. *J Bone Oncol*. 2014;3(3–4):84–89. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2014.10.001>.
 22. Chow E., Ling A., Davis L., Panzarella T., Danjoux C. Pain flare following external beam radiotherapy and meaningful change in pain scores in the treatment of bone metastases. *Radiother Oncol*. 2005;75(1):64–69. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.12.016>.
 23. Wang Y., Xing L. Role of Oxycodone Hydrochloride in Treating Radiotherapy-Related Pain. *Pain Res Manag*. 2020;2020:7565962. <https://doi.org/10.1155/2020/7565962>.
 24. Hird A., Chow E., Zhang L., Wong R., Wu J., Sinclair E. et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;7565962. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.044>.
 25. Fallon M., Giusti R., Aielli F., Hoskin P., Rolke R., Sharma M. et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 4):iv166–iv191. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>.
 26. Aglas F., Fruhwald F.M., Chlud K. Results of efficacy study with diclofenac/orphenadrine infusions in patients with musculoskeletal diseases and functional disorders. *Acta Med Austriaca*. 1998;25(3):86–90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9816400/>.
 27. Ионова Т.И., Анчукова Л.В., Виноградова О.Ю., Гриценко Т.А., Евсеев А.В., Козлова Л.К. и др. Качество жизни и спектр симптомов у больных миелофиброзом на фоне терапии: данные клинической практики. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(1):17–25. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25>.
 28. Ionova T.I., Anchukova L.V., Vinogradova O.Yu., Gritsenko T.A., Evseev A.V., Kozlova L.K. et al. Quality of life and symptom profile in patients with myelofibrosis undergoing treatment: Data of clinical practice. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2016;61(1):17–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-1-17-25>.
 29. Hurst H., Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004;27(1):26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2003.11.003>.
 30. Goldfinch R., White N. An investigation into the incidence of pain flare in patients undergoing radiotherapy for symptomatic bone metastases. *Radiography (Lond)*. 2018;24(3):192–195. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2018.01.010>.
 31. Gomez-Iturrriaga A., Cacicado J., Navarro A., Morillo V., Willisch P., Carvajal C. et al. Incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: multicenter prospective observational study. *BMC Palliat Care*. 2015;14:48. <https://doi.org/10.1186/s12904-015-0045-8>.
 32. Chou R., Peterson K., Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(2):140–175. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002>.
 33. Yazicioğlu D., Caparlar C., Akkaya T., Mercan U., Kulaçoğlu H. Tizanidine for the management of acute postoperative pain after inguinal hernia repair: A placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(3):215–222. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000371>.
 34. Fry E.N. Orphenadrine and postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1978;50(2):205. <https://doi.org/10.1093/bja/50.2.205-a>.
 35. Hunskaar S., Donnell D. Clinical and pharmacological review of the efficacy of orphenadrine and its combination with paracetamol in painful conditions. *J Int Med Res*. 1991;19(2):71–87. <https://doi.org/10.1177/030006059101900201>.

Информация об авторах:

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., руководитель центра паллиативной помощи онкологическим больным, 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; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; niiozmm@zdrav.mos.ru

Сарманаева Регина Рашитовна, врач центра паллиативной помощи онкологическим больным, 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; ассистент кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; r.sarm@mail.ru

Кузнецов Станислав Владимирович, младший научный сотрудник, врач-невролог центра паллиативной помощи онкологическим больным, 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; kuznetsov-mnioi@yandex.ru

Бычкова Наталия Михайловна, к.м.н., заведующая дневным стационаром отдела лучевой терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3, стр. 2; bychkovanm@mail.ru

Бражникова Юлия Валерьевна, врач-онколог отделения комбинированных методов лечения, 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; yulia_mitronkina@mail.ru

Information about the authors:

Guzal R. Abuzarova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Palliative Care Centre for Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; niiozmm@zdrav.mos.ru

Regina R. Sarmanavaeva, Physician at the Palliative Care Center for Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Assistant of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; r.sarm@mail.ru

Stanislav V. Kuznetsov, Junior Researcher, Neurologist at the Palliative Care Center for Oncology, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; kuznetsov-mnioi@yandex.ru

Natalya M. Bychkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital of the Radiotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; bychkovanm@mail.ru

Yuliya V. Brazhnikova, Oncologist at Departments of Combined Methods of Treatment, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; yulia_mitronkina@mail.ru

Ниволумаб с ипилимумабом в лечении рефрактерного гепатоцеллюлярного рака

М.Н. Хагажеева , <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>, khagazheeva.madina@mail.ru

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

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

Гепатоцеллюлярный рак принято считать рефрактерным, когда речь идет о прогрессировании на фоне лечения с ИТК (сорафениб, ленватиниб). Комбинация иммунотерапии ниволумаба с ипилимумабом изучалась в исследовании CheckMate-040, в одной из когорт, за исключением пациентов, не получавших ранее иммунотерапию. Вопрос выбора варианта иммунотерапии при наличии нескольких опций остается открытым. Отдельной задачей остается перспектива применения иммунотерапевтических комбинаций после прогрессирования на иммунотерапии. Мы представляем длительную историю лечения пациента с распространенным гепатоцеллюлярным раком, который на протяжении 8 лет наблюдается в ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина. На примере данного клинического наблюдения виден результат работы мультидисциплинарного индивидуального подхода к терапии распространенного гепатоцеллюлярного рака на фоне вируса гепатита С без цирроза печени (классификация Чайлда – Пью), стадия BCLC-C. За этот период времени пациент получил пять линий противоопухолевой терапии, которые неоднократно дополнялись процедурами ТАХЭ, лучевой терапией и хирургическим лечением, при олигометастатическом прогрессировании. Наиболее длительный период терапии без прогрессии был зарегистрирован при использовании ниволумаба 240 мг в 3-й линии в течение 18 мес. без клинически значимой токсичности. Болезнь прогрессировала с поражением вещества головного мозга, что стало причиной выполнения одномоментного микрохирургического удаления метастазов с последующей ДЛТ. Терапия ИТК в 4-й линии не была длительной. В связи с отсутствием потенциальной опции терапии было рекомендовано возобновить терапию с анти-PD-1 с присоединением анти-CTLA-4, что дало свой объективный эффект. С ноября 2021 г. получил четыре курса ниволумаба 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг 1 раз в 3 нед., достигнут частичный эффект (-42% по RECIST 1.1), далее – ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед., который продолжают вводить пациенту в настоящее время.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ниволумаб, ипилимумаб, иммунотерапия, пятая линия терапии

Для цитирования: Хагажеева М.Н., Джанян И.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Ниволумаб с ипилимумабом в лечении рефрактерного гепатоцеллюлярного рака. *Медицинский совет.* 2022;16(9):157–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-157-162>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nivolumab with Ipilimumab in the treatment of refractory hepatocellular carcinoma

Madina N. Khagazheeva , <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>, khagazheeva.madina@mail.ru

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

Konstantin K. Laktionov, <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>, lkoskos@mail.ru

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

Abstract

HCC is considered refractory when it comes to progression during treatment with TKIs (sorafenib, lenvatinib). The combined immunotherapy of nivolumab with ipilimumab was studied in the one cohort of CheckMate-040 study, excluding immunotherapy-naive patients. The question of choosing an immunotherapy option in the presence of several options remains open. Like separate issue remains the prospect of using immunotherapeutic combinations after progression on immunotherapy. We present a long history of treatment of a patient with advanced HCC, which has been observed for 8 years at the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The example of this clinical observation shows the result of a multidisciplinary individual approach to the treatment of advanced HCC with the background of hepatitis C virus without liver cirrhosis (Child – Pugh A), stage BCLC-C. During this period of time, the patient received 5 lines of antitumor therapy, which were repeatedly supplemented with TACE procedures, radiation therapy and surgical treatment, with oligometastatic progression. The longest period of therapy without progression was recorded with the use of Nivolumab 240 mg in the 3rd line for 18 months, without clinically significant toxicity. The disease progressed with damage of the brain substance, one-stage microsurgical removal

of metastases was performed, followed by EBRT. 4-line TKI therapy was not long-term. Due to the lack of a potential therapy option, it was recommended to resume therapy with anti-PD-1 with the addition of anti-CTLA-4, which gave its objective effect. Since November 2021 patient received 4 courses of Nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg once every 3 weeks, and a partial effect was achieved (-42% according to RECIST 1.1). Then we performed nivolumab 240 mg IV every 2 weeks – which the patient continues to the present time.

Keywords: hepatocellular cancer, nivolumab, ipilimumab, immunotherapy, fifth line

For citation: Khagazheeva M.N., Dzhanyan I.A., Breder V.V., Laktionov K.K. Nivolumab with Ipilimumab in the treatment of refractory hepatocellular carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):157–162. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-157-162>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день для терапии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) используются несколько групп препаратов: механизм действия реализуется за счет антипролиферативного и антиангиогенного воздействия; иммунотерапия моноклональными антителами (МКА), блокирующими рецепторы иммунотолерантности PD1/PD-L1 и CTLA4 и МКА.

Иммунотерапия ГЦР представлена несколькими препаратами, из которых комбинация PD-L1-ингибитора атезолизумаба с моноклональным антиVEGF-антителом бевацизумабом зарегистрирована в качестве первой линии терапии при распространенном процессе.

Также в первой линии в качестве альтернативы при наличии противопоказаний к использованию ингибиторов протеинкиназ (сорафениб и ленватиниб, рекомендуемые в 1-й линии лечения при наличии противопоказаний к иммунотерапии) и начальных признаках декомпенсации цирроза печени применяется моноклональное антитело к PD-1 ниволумаб, который зарегистрирован как в монорежиме, так и в комбинации с ипилимумабом во второй и последующих линиях терапии ГЦР [1].

Данный клинический случай описывает историю болезни пациента с распространенной гепатоцеллюлярной карциномой BCLC C класса A по шкале Чайлда – Пью в исходе хронического вирусного гепатита С, который прошел множество этапов лечения и имеет довольно длительный анамнез заболевания. В сравнении со всеми лекарственными опциями лечения самое длительное время без прогрессирования было зафиксировано при применении иммунопрепарата ниволумаб, который пациент получал в 3-й линии и был реиндуцирован в 5-й линии в комбинации с ипилимумабом. Более того, у пациента улучшилось общее самочувствие, появилась прибавка в весе и исчез болевой синдром.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М. 1967 года рождения. 26 августа 2014 г. по экстренным показаниям на фоне кишечного кровотечения выполнена лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия, колостомия по м/ж.

При ревизии в левой доле печени выявлены плотные узлы, выполнена биопсия.

ГИ: высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль. Проведено четыре курса химиотерапии по схеме «этопозид + цисплатин».

В апреле 2015 г. самостоятельно обратился в Российский научный центр рентгенорадиологии, при пересмотре ГИ – гепатоцеллюлярный рак.

Выполнена лапароскопическая резекция S2, S3 сегментов печени, ГИ – гепатоцеллюлярный рак.

В декабре 2016 г. направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где при обследовании выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастаза в правом надпочечнике, 27.01.2016 г. выполнена адреналэктомия справа. ГИ: метастаз гепатоцеллюлярного рака в надпочечнике.

По данным МРТ ОБП 24.06.2017 г. диагностировано прогрессирование заболевания в виде появления нового узла в области S8 правой доли печени размерами 1,7 × 1,4 см (*табл.*).

НАБЛЮДЕНИЕ И ИСХОД

С ноября 2021 г., учитывая увеличение очага в печени (*рис. 1*), забрюшинных лимфоузлов, проведено 4 курса комбинированной терапии ниволумабом 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг 1 раз в 3 нед., далее ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед. В декабре 2021 г. на 7-е сут. после второго курса повышение трансаминаз в четыре раза, вероятно, обусловлено иммуноопосредованным гепатитом. Терапия ниволумабом и ипилимумабом была прервана, назначена системная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – метилпреднизолон 1 мг/кг. Достигнута нормализация уровней трансаминаз в течение одной недели, постепенное снижение дозы ГКС в течение 14 дней.

После 4 курсов, по данным КТ в марте 2022 г., достигнута частичная регрессия (-42%) опухолевого процесса (RECIST 1.1) (*рис. 2*). По данным МРТ головного мозга, картина послеоперационных изменений без отрицательной динамики (*рис. 3, 4*).

Пациент на фоне терапии анти-PD-1 с присоединением анти-CTLA-4 отмечает улучшение самочувствия, прибавку в весе. После возобновления терапии клинически значимой токсичности более не отмечалось.

Мы проследили динамику уровня АФП за несколько лет (*рис. 5*). Обращаем внимание, что меняются лабораторные признаки опухоли: из негативной стала АФП по-

- **Таблица.** Клинические данные пациента
- **Table.** Clinical characteristics of a patient

BCLC	Чайлд – Пью	HCV РНК	ВБП	
С	А	2,0	16 мес.	<p>Локальные методы лечения</p> <p>06.2016 г. – ТАХЭ с доксорубицином опухолевого очага на границе S8 и S4 печени.</p> <p>01.2017 г. – МРТ ОБП: выявлен метастаз 2,0 x 1,7 см в единственном левом надпочечнике.</p> <p>01.2017 г. – химиоэмболизация левой средней и верхней надпочечниковых артерий.</p> <p>09.2017 г. – МРТ ОБП: продолженный рост мтс в левом надпочечнике до 3,0 x 2,4 см.</p> <p>17.10.2017 г. – адrenaлэктомии слева. При гистологическом исследовании в надпочечнике метастаз гепатоцеллюлярного рака с участками некроза (около 10%).</p> <p>01.2018 г. – КТ ОГК и ОБП: прогрессирование в виде увеличения забрюшинных л/у.</p> <p>Противовирусная терапия: Нерсинат + LP по 1 табл. в день, рибавирин 200 x 4 р/день.</p> <p>Длительность терапии 6 мес., при контрольном анализе HCV РНК – 0 копии</p>
	Сорафениб 07.2016–10.2017			
С	А	0	5 мес.	<p>В июле 2018 г. отмечалась кожная токсичность 3-й степени СТСАЕ v4.03.</p> <p>В сентябре 2018 г. по данным КТ ОГК и ОБП: продолженный рост забрюшинных лимфоузлов, появление узла 1,7 x 1,1 см в ложе удаленного левого надпочечника</p>
	Регорафениб + альфа-ИН 02.2018–07.2018			
С	А	0	19 мес.	<p>Декабрь 2019 г. – КТ ОГК и ОБП, разнонаправленная динамика: увеличение в размерах очагов в S4, S8 правой доли печени, забрюшинных лимфоузлах, уменьшение размеров лимфоузлов в средостении.</p> <p>Локальные методы лечения:</p> <p>01.2020 г. – 2-й курс ТАХЭ с доксорубицином опухолевого очага на границе S4 и S8 печени.</p> <p>03.2020 г. – МРТ ГМ: выявлены метастазы в правой лобной и правой теменной долях головного мозга.</p> <p>03.2020 г. – одномоментное микрохирургическое удаление метастазов в лобной и теменной области справа. ДЛТ на ложе удаленных метастазов головного мозга</p>
	Ниволумаб 09.2018–03.2020			
С	А	0	6 мес.	<p>Терапия с длительным интервалом в связи с отсутствием препарата по месту жительства.</p> <p>По данным контрольного обследования от сентября 2021 г. – отрицательная динамика: увеличение очага в S7-8 правой доли печени (рис. 1), забрюшинных лимфоузлов (+32% по RECIST 1.1)</p>
	Кабозантиниб 05.2020–08.2021			
С	А	0	6 мес. +	<p>С 11.2021 г. получил 4 курса комбинированной иммунотерапии по схеме «ниволумаб 1 мг/кг + ипилимуаб 3 мг/кг 1 раз в 3 нед.», далее ниволумаб 240 мг в/в каждые 2 нед., по настоящее время.</p> <p>12.2021 г. – КТ ОГК и ОБП: стабилизация заболевания (-27% по RECIST 1.1).</p> <p>03.2022 г. – КТ ОГК и ОБП: частичный эффект (рис. 2).</p> <p>В декабре 2021 г. – повышение трансаминаз в 4 раза, вероятно обусловленное иммунопосредованным гепатитом. Назначена системная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – метилпреднизолон 1 мг/кг. Достигнута нормализация уровней трансаминаз в течение одной недели, постепенное снижение дозы ГКС в течение 14 дней</p>
	Ниволумаб + ипилимуаб			

зитивной. Меняется фенотип опухоли в процессе терапии, она приобретает черты менее дифференцированной и более агрессивной. Период наблюдения пациента с момента установки диагноза составляет 103,4 мес. (более 8,7 года), с начала терапии ниволумабом + ипилимуаб – 6 мес., лечение продолжено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические исследования показали, что иммунотерапия позволяет существенно улучшить непосредствен-

ные и отдаленные результаты лечения больных местнораспространенным и метастатическим ГЦР при управлении профиле токсичности.

По результатам клинического исследования CheckMate 040 ниволумаб одобрен к применению у больных с ГЦР, рефрактерных или не переносящих сорафениб (FDA – 22 сентября 2017 г., РФ – август 2018 г.).

В настоящий момент предикторы эффективности иммунотерапии ГЦР не найдены, и это подтверждают такие исследования, как CheckMate-459, CheckMate-040,

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов брюшной полости от 16.11.2021 г.

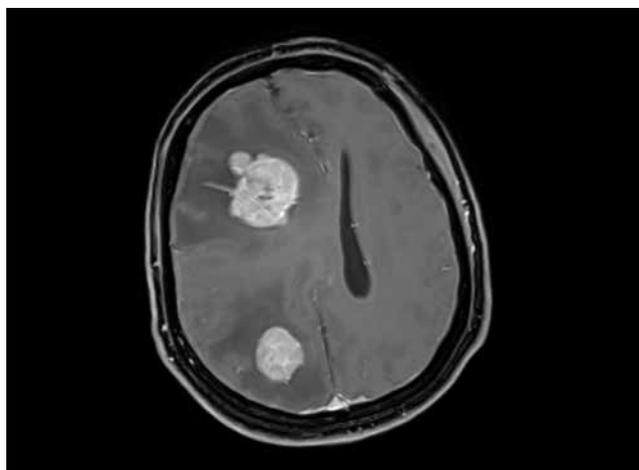
● **Figure 1.** Abdomen CT imaging dated November 16, 2021



Прогрессирование на фоне 4-й линии терапии (кабозантиниб)

● **Рисунок 3.** Магнитно-резонансная томография головного мозга от 18.03.2020 г.

● **Figure 3.** Magnetic resonance imaging of the brain dated March 18, 2020



Прогрессирование на фоне ниволумаба в 3-й линии

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов брюшной полости от 18.03.2022 г.

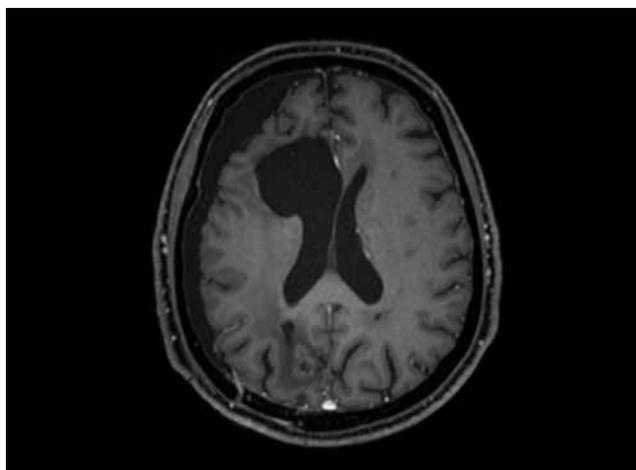
● **Figure 2.** Abdomen CT imaging dated March 18, 2022



Частичный эффект, после 4 курсов терапии ниволумабом и ипилимумабом

● **Рисунок 4.** Магнитно-резонансная томография головного мозга от 10.03.2022 г.

● **Figure 4.** Magnetic resonance imaging of the brain dated March 10, 2022



Без прогрессирования на фоне терапии ниволумабом + ипилимумаб

KEYNOTE-224, KEYNOTE-240, IMMUTACE. Различный ответ на иммунотерапию, очевидно, обусловлен гетерогенностью ГЦР [2–11]. В исследовании CheckMate-040 в когорте 1 и 2 при медиане прослеженности 62,8 мес. ЧОО, по оценке исследователя (одна из первичных конечных точек), составила 20%, полных ответов было 3%, медиана времени до ответа составила 2,8 мес., медиана длительности ответа составила 39,7 мес.

По данным CheckMate-040, в когорте 4 комбинированной иммунотерапии ЧОО составила 32%, полных ответов – 8%, медиана времени до ответа – 2 мес., медиана длительности ответа – 17,5 мес. (при минимальном периоде наблюдения 44 мес.), 3-летняя ОВ составила 42% [12–19].

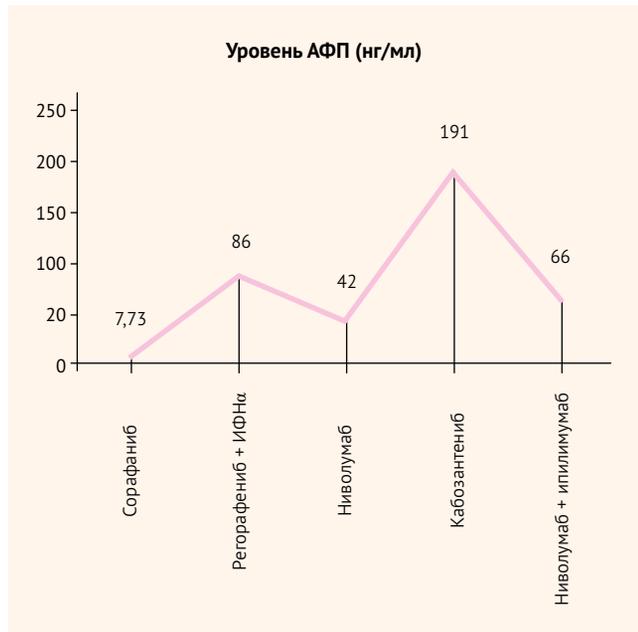
Иммунотерапия ниволумабом в монорежиме и в комбинации с ипилимумабом внесена в клинические рекомендации и показала длительный эффект. У конкретного

пациента в 3-й линии терапия ниволумабом в монорежиме заняла более полутора лет, в комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» в 5-й линии – более полугода с частичным эффектом, которую пациент продолжает.

По данным CheckMate-040, в когорте 4-й комбинированной иммунотерапии ЧОО составила 32%, полных ответов – 8%, медиана времени до ответа – 2 мес., медиана длительности ответа – 17,5 мес. (при минимальном периоде наблюдения 44 мес.), 3-летняя ОВ составила 42% [12–19].

Следует отметить исследование, опубликованное в журнале Wong JSL [20]. Особенность этого случая в том, что мы получили объективный эффект при возвращении к иммунотерапии с добавлением CTLA-4, что согласуется с данными из исследования, подтверждающими возможности хорошего контроля заболевания при использовании такой стратегии: эффективность в т. ч. и при пораже-

- **Рисунок 5.** Динамика уровня альфа-фетопroteина на фоне противоопухолевой терапии
- **Figure 5.** Changes in alfa-fetoprotein levels during anticancer therapy



нии вещества головного мозга. Пациент получал длительное лечение, включавшее локальные методы химиоэмболизации, адrenaлэктомию, удаление метастазов из головного мозга с последующей ДЛТ при олигометастатическом прогрессировании. Обоснованная тактика лечения с использованием всех доступных опций позволяет получить такой результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем клиническом случае ниволумаб в комбинации с ипилимумабом показал высокую эффективность в лечении рефрактерного ГЦР у пациента в 5-й линии лечения, уже прогрессирующего на моноиммунотерапии.

Важно также отметить, что сочетание иммунотерапии с другими методами локального лечения привело к улучшению ВБП. Низкая токсичность и отсутствие связи развития течения вирусных гепатитов, вероятность пролонгированного противоопухолевого ответа делают ингибиторы контрольных точек иммунного пути опцией выбора для категории пациентов, ранее получавших иммунотерапию.

Поступила / Received 17.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 04.05.2022
Принята в печать / Accepted 06.05.2022



Список литературы / References

1. 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*. 2021;11(3s2-1): 431–451. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-25>.
2. Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Petkau V.V. Practical recommendations for drug treatment of patients with hepatocellular cancer. *Malignant Tumors*. 2021;11(3s2-1):431–451. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-25>.
3. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6).
4. 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>.
5. Breder V.V., Laktionov K.K. Second-line treatment of hepatocellular carcinoma: from theory to practical issues. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(19):30–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-19-30-36>.
6. Larkin J.M.G., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Laoet C. et al. 5-year survival outcomes of the CheckMate 067 phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) combination therapy in advanced melanoma ESMO, 2019. *Ann Oncol*. 2019;30(5 Suppl.):v851–v934. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>.
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](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. Yau T., Kang Y.-K., Kim T.-Y., El-Khoueiry A.B., Santoro A., Sangro B. et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):e204564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564>.
12. 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>.
13. Kazantseva M.A., Breder V.V., Laktionov K.K. Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(10):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-15-21>.
14. 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>.
15. 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*. 2019;(10):10–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>.
16. 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 3 RESORCE trial. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):353–358. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.04.010>.
17. Sternschuss M., Peled N., Allen A.M., Dudnik E., Rotem O., Kurman N. et al. Can ipilimumab restore immune response in advanced NSCLC after progression on anti-PD-1/PD-L1 agents? *Thorac Cancer*. 2020;11(8): 2331–2334. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13502>.
18. 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>.
19. Antonia S.J., López-Martin J.A., Bendell J., Patrick A.O., Matthew T., Joseph P. et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883–895. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30098-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30098-5).
20. Kudo M., Matilla A., Santoro A., Ignacio M., Antonio C.G., Mirelis A.-R. et al. Checkmate-040: nivolumab (NIVO) in patients (PTS) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. *J Clin Oncol*. 2019;37:327–327. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.

17. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31046-2).
18. Janjigian Y.Y., Bendell J., Calvo E., Kim J.W., Ascierto P.A., Sharma P. et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2836–2844. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6212>.
19. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D. et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373(1):23–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504030>.
20. Wong J.S.L., Kwok G.G.W., Tang V., Li B.C.W., Leung R., Chiu J. et al. Ipilimumab and nivolumab/pembrolizumab in advanced hepatocellular carcinoma refractory to prior immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(2):e001945. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001945>.

Согласие пациентов на публикацию. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent. Patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Хагазеева Мадина Назировна, 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; khagazheeva.madina@mail.ru

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

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:

Madina N. Khagazheeva, Oncologist, Oncological Department of Oncological Research (Chemotherapeutic Department No. 17), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; khagazheeva.madina@mail.ru

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

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher at the Department of Chemotherapy No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; vbreder@yandex.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, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lkoskos@mail.ru

Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы с метастатическим поражением головного мозга: клиническое наблюдение

Н.С. Призова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Л.В. Болотина, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

А.Л. Корниецкая, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Метастатическое поражение головного мозга (ГМ) ассоциируется с неблагоприятным течением заболевания и значимо влияет на качество и продолжительность жизни пациентов с раком молочной железы (РМЖ), а сложности в терапии обусловлены низкой способностью большинства лекарственных препаратов к преодолению гематоэнцефалического барьера. Гормонопозитивный HER2-негативный РМЖ в ряде случаев обладает торпидным течением по сравнению с другими подтипами и чаще других встречается в популяции. Достигнутый в последние годы прорыв в лечении гормонопозитивного HER2neu-негативного метастатического РМЖ (мРМЖ) напрямую связан с появлением и широким применением в клинической практике ингибиторов CDK4/6, что достоверно улучшило не только выживаемость без прогрессирования (ВБП), но и общую выживаемость (ОВ), в т. ч. и у пациентов с метастатическим поражением головного мозга. В статье представлены результаты III фазы крупных рандомизированных исследований (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7 и Completion-1), доказывающих эффективность терапии рибоциклибом в сочетании с эндокринными партнерами и обсуждается клиническое наблюдение пациентки с гормонопозитивным HER2-негативным РМЖ с метастатическим поражением ГМ, печени и костей при применении данной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы CDK4/6, рибоциклиб, метастатическое поражение головного мозга, комбинированная гормональная терапия

Для цитирования: Призова Н.С., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л. Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы с метастатическим поражением головного мозга: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2022;16(9):164–170. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-164-170>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ribociclib in patient with hormone-positive HER2-negative breast cancer with brain metastases: a case report

Natalia S. Prizova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>, sonrisa3n@mail.ru

Larisa V. Bolotina, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Brain metastases (BM) are associated with poor prognosis, short overall survival, and severely compromised quality of life in patients with advanced breast cancer (BC). BM create therapeutic challenges in BC due to the difficulty for the majority of drugs to cross the blood–brain barrier. Hormone-positive HER2-negative breast cancer usually progresses slowly compared to other subtypes and it is the most common subtype among patients with BC. The cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors have rapidly transformed breast cancer treatment landscape within past few years. Integrating CDK4/6 inhibitors in clinical practice significantly improved both progression-free and overall survival in all patient population, including patients with BM. In this article we summarize the results of phase III randomized controlled trials (MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7, and Completion-1), suggesting the efficacy of the combination of ribociclib with various endocrine therapies, and present a clinical case discussion of a patient with advanced hormone-positive HER2-negative BC with brain, hepatic and bone metastases treated with combined targeted and endocrine therapy.

Keywords: breast cancer, CDK4/6 inhibitors, ribociclib, brain metastases, endocrine therapy

For citation: Prizova N.S., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L. Ribociclib in patient with hormone-positive HER2-negative breast cancer with brain metastases: a case report. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):164–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-164-170>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения как России, так и большинства других стран мира рак молочной железы (PMЖ) продолжает занимать лидирующую позицию. Так, по данным официальной российской статистики, в 2020 г. PMЖ являлся ведущей онкологической патологией у женского населения (21,7%). За последние 10 лет отмечается рост заболеваемости PMЖ, что в первую очередь связано с внедрением программ скрининга и ранней диагностики. Однако, несмотря на это, у 30% больных выявляется местнораспространенный или метастатический PMЖ (mPMЖ) [1]. В общей сложности у 30–40% больных mPMЖ в процессе течения заболевания реализуется метастатическое поражение головного мозга [2]. И хотя наибольший риск метастатического поражения ГМ отмечается у пациенток с HER2-позитивным и трижды негативным молекулярно-биологическим подтипом PMЖ, в количественном отношении доля больных с люминальным HER2неу-негативным PMЖ существенно выше. Так, согласно результатам ретроспективного анализа данных 3 453 больных PMЖ с метастазами в головной мозг, у 45,3% пациентов был именно люминальный HER2-негативный подтип PMЖ [3]. Это связано с преобладающей частотой встречаемости люминальных подтипов PMЖ в популяции, на долю которых приходится 63% всех выявленных случаев PMЖ в России.

На сегодняшний день постулатом лекарственного лечения пациентов с люминальным mPMЖ без висцерального криза и отсутствием признаков гормонорезистентности является необходимость начала лечения с проведения гормонотерапии (ГТ). Подобный подход оправдан как с точки зрения улучшения отдаленных онкологических результатов: увеличение медианы ОВ – 60,78 мес. против 49,64 мес. при проведении ХТ, 95% CI 0,863–1,030, $p = 0,19$ [4], так и с точки зрения возможности сохранения более высокого качества жизни пациентов, поскольку ГТ демонстрирует значимо более благоприятный профиль токсичности.

Фундаментальные исследования в области биологии позволили более детально изучить различные причины и механизмы развития эндокринорезистентности, которые включают мутации в гене *ESR1*, перекрестные помехи между передачей сигналов ER и факторов роста, активацию пути PI3K-Akt-mTOR, нарушение регуляции развития клеточного цикла и эпигенетические модификации ингибиторов гистондеацетилазы HDAC [5, 6]. Утрата контроля клеточного цикла является характерной особенностью опухолевого роста. Регуляция клеточного цикла осуществляется белками – циклинами, роль кото-

рых заключается в активации ферментов циклинзависимых киназ (cyclin-dependent kinase, CDK). Гиперактивация CDK 4-го и 6-го типов (CDK4/6) приводит к инициации пролиферации путем гиперфосфорилирования белка ретинобластомы (retinoblastoma protein, pRB) с последующим высвобождением ранее заблокированных транскрипционных факторов (фактора транскрипции E2F) и переходом от фазы роста (G1) к фазе репликации (S) ДНК и итоговой клеточной прогрессии [7]. За научное открытие патогенеза данных сигнальных путей Л. Хартвелл в 2001 г. удостоился Нобелевской премии в области медицины. Данное открытие позволило создать лекарственные препараты нового класса (ингибиторы CDK 4/6), которые благодаря синергизму с препаратами, блокирующими сигнальные пути рецепторов эстрогенов, привели к прорыву в лечении пациенток с mPMЖ [7].

Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрено три низкомолекулярных ингибитора CDK4/6 – рибоциклиб, палбоциклиб и абемациклиб. Уникальной особенностью этих препаратов является их блокирующая активность в отношении большинства известных мембранных белков-транспортёров, которые экспрессируются в печени, почках, кишечнике, плаценте, надпочечниках, ткани яичек, эндотелиальных клетках, формирующих гематоэнцефалический барьер [8]. Функция белков-транспортёров заключается в обнаружении и выведении чужеродных молекул из тканей, в т. ч. противоопухолевых лекарственных агентов. Таким образом, механизм блокировки белков-транспортёров позволяет преодолеть развитие лекарственной резистентности. Основным отличием рибоциклиба от других представителей класса ингибиторов CDK4/6 является высокая активность в отношении белков-транспортёров, экспрессируемых печенью и эндотелиальными клетками гематоэнцефалического барьера: P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BSEP, MATE1 [8]. Эта особенность обеспечивает тропность рибоциклиба к метастатическим очагам в печени и головном мозге, что приводит к высокой противоопухолевой активности при данных видах метастазирования [9, 10]. Необходимо отметить, что развитие гепатотоксичности (повышение уровня печеночных ферментов: АЛТ, АСТ и билирубина) как наиболее частого побочного действия рибоциклиба также является следствием блокады белков-транспортёров [11].

ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эффективность рибоциклиба была доказана в целой серии рандомизированных исследований во всех подгруппах больных независимо от возраста, характера метастазирования и предшествующего лечения. Так, в исследо-

вании MONALEESA-2 у женщин в менопаузе комбинация рибоциклиба и летрозола привела к статистически и клинически значимому увеличению ОВ с 51,4 до 63,9 мес., $OR = 0,76$; 95% ДИ: 0,63–0,93; $p = 0,004$, что соответствует снижению относительного риска смерти на 24% [12]. Медиана наблюдения составила более 6,5 лет и является самой длительной среди всех исследований ингибиторов CDK4/6 на сегодняшний день. Первичная конечная точка исследования – выживаемость без прогрессирования (ВБП) – была достигнута в первичном анализе (медиана ВБП; 95% ДИ (19,3 мес. – не достигнут) против 14,7 мес. (13,0–16,5 мес.); $HR = 0,556$; $p = 0,00000329$) [13].

Результаты клинического исследования MONALEESA-3 продемонстрировали, что комбинация рибоциклиба и фулвестранта увеличивает ОВ у женщин постменопаузального периода с HR+HER2neu-мПМЖ: медиана ОВ в экспериментальной группе не достигнута против 40,0 мес. на монотерапии фулвестрантом; $OR = 0,724$; 95% ДИ: 0,568–0,924; $p = 0,00455$. Через 42 мес. выживаемость составила 58% при назначении комбинации и 46% в контрольной группе, мВБП достигла 33,6 мес. и 19,2 мес. ($OR = 0,546$; 95% ДИ: 0,415–0,718) соответственно [14]. На конгрессе ASCO 2021 были представлены обновленные данные по оценке ОВ. При сроке наблюдения 56,3 мес. было показано значимое увеличение медианы ОВ в группе комбинированной ЭТ с рибоциклибом (53,7 мес. против 41,5 мес. в группе моноэндокринотерапии, $\Delta 12,2$ мес. ($OR 0,726$; 95% ДИ: 0,588–0,897) [15].

В исследовании 3-й фазы MONALEESA-7 оценивался рибоциклиб в комбинации с эндокринной терапией (гозерелин + ингибитор ароматазы либо тамоксифен) по сравнению с моноэндокринотерапией у пре- и перименопаузальных женщин с HR+/HER2-мПМЖ. Данное исследование стало первым, доказавшим значимое преимущество комбинированной гормональной терапии в увеличении продолжительности жизни пациенток молодого возраста. Частота общей выживаемости у всех пациенток, получавших лечение ($n = 672$), к 42 мес. наблюдения составила 70,2% при комбинированной терапии с рибоциклибом по сравнению с 46,0% при моноэндокринотерапии. Важно отметить, что преимущество в ОВ отмечено во всех клинических группах, включая пациенток с висцеральными метастазами. Результаты анализируемой подгруппы показали, что при приеме рибоциклиба в комбинации с ингибитором ароматазы риск развития смертельного исхода снижается на 30,0%, при приеме рибоциклиба в сочетании с тамоксифеном риск смерти снижается на 20,9%. На конференции SABCS 2020 были представлены обновленные данные по оценке ОВ. При сроке наблюдения 54 мес. показано значимое увеличение медианы ОВ в группе комбинированной ЭТ с рибоциклибом (58,7 мес. против 48 мес. в группе моноэндокринотерапии, $\Delta 10,7$ мес., $OR 0,763$) [16, 17].

Показательной для реальной клинической практики является исследование IIIb-фазы Complementary-1 с участием 3 246 пациентов, в рамках которого оценивали комбинацию рибоциклиба с летрозолом в расширенной и разнообразной популяции, включая пациентов с ECOG-

статусом от 0 до 2, метастатическим поражением головного мозга, висцеральными метастазами, предшествующей химиотерапией, что обычно является критериями исключения из рандомизированных клинических исследований; именно эта группа больных имеет самый неблагоприятный прогноз течения заболевания. Так, пациенты с ECOG > 1 были исключены из III фаз клинических испытаний различных ингибиторов CDK4/6, включая PALOMA-3, MONARCH-3, MONALEESA-7 и MONALEESA-3 [18–21]. Критериями исключения из исследований MONARCH-3 и MONALEESA-3 являлись пациенты, ранее получавшие системную терапию [18, 19], а пациенты с метастазами в ЦНС были исключены из исследований MONARCH-3 и MONALEESA-7. Именно поэтому можно с уверенностью сказать о том, что данные наблюдательного исследования в реальной клинической практике наиболее близки к результатам, которые можно получить в совокупной популяции [22]. Из 3 246 пациентов, включенных в исследование, у 51 было метастатическое поражение головного мозга, 194 получали предшествующую химиотерапию, у 112 отмечался сниженный функциональный статус, соответствующий ECOG 2, у 146 – наличие висцеральных метастазов плюс предшествующая химиотерапия и у 77 – висцеральные метастазы в сочетании с низким функциональным статусом. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 25,4 мес. Сроки комбинированной гормональной терапии (рибоциклиб + летрозол) варьировали в разных подгруппах. Пациенты с метастазами в головной мозг дольше других получали терапию (медиана 16,8 мес.) в отличие от пациентов с висцеральными метастазами и наличием предшествующей химиотерапии (9,5 мес.). По сравнению с общей исследуемой популяцией нежелательные явления, связанные с лечением, встречались реже у пациентов с метастазами в головной мозг, что требует более детального изучения. Несмотря на более тяжелую популяцию пациентов, результаты исследования Complementary-1 соответствовали тем, которые были получены в исследованиях MONALEESA, включая медиану до прогрессирования 27,1 мес. (95% ДИ: 25,7–НД) и частоту общего ответа 43,6% (95% ДИ: 41,5–45,8%) [23]. У пациентов с метастазами в головной мозг время до прогрессирования было сопоставимо с общей исследуемой популяцией, тогда как время до прогрессирования у пациентов других подгрупп было короче (медиана колебалась от 13,7 до 19,5 мес.). Преимущества общей частоты ответа (oЧО) и клинической пользы, наблюдаемые у пациентов с метастазами в ЦНС, соответствовали таковым в общей популяции (oЧО у пациентов с метастазами в ГМ – 42,9%, в общей популяции – 43,6%). В исследовании MONALEESA-3 была проанализирована небольшая подгруппа пациентов с метастазами в ЦНС. Из 5 пациентов, получавших рибоциклиб, у 3 пациентов был достигнут частичный ответ; у 2 пациентов наблюдалась отрицательная динамика. У 2 из пациентов с метастазами в ЦНС в группе плацебо было прогрессирование опухолевого процесса [10]. Заслуживает внимание клиническое наблюдение, опубликованное Radke et al. в 2020 г. У пациентки с HR+, HER2-PMЖ с метастатическим поражением голов-

ного мозга, приведшее к правосторонней слепоте, комбинированное применение рибоциклиба с анастрозолом привело к быстрому, полному ответу на лечение продолжительностью 9 мес. [24]. Однако для обоснования потенциальной пользы рибоциклиба у пациентов с метастазами в ЦНС необходимы дополнительные исследования на более крупной целевой популяции больных.

Для иллюстрации эффективности комбинированной гормональной терапии на основе рибоциклиба приводим клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 1980 г. р. обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена в апреле 2017 г. По данным обследования диагностирован рак левой молочной железы cT4bN1M0, IIIB ст. По результатам гистологического исследования: инвазивный рак неспецифического типа II степени злокачественности. При иммуногистохимическом исследовании в реакции с антителами к рецепторам эстрогенов выявлена интенсивная экспрессия 95% ядер клеток опухоли (Allred Score 8 баллов), в реакции с антителами к рецепторам прогестерона умеренная экспрессия 80% ядер клеток опухоли (Allred Score 7 баллов), экспрессия онкопротеина *erbB-2* (HER2/neu) +1. Индекс пролиферативной активности Ki-67 – 70%. При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, не выявлено мутаций 185delAG, 3819delGTAA, 3875delGTCT, 5382insC, T300G, 4153delA, 2080delA гена *BRCA1*, мутации 6174delT гена *BRCA2* и мутации 1100delC гена *CHEK2*. Пациентке выработан план комбинированного лечения. С 18.05.2017 по 14.10.2017 г. проведена неоадьювантная полихимиотерапия (4 курса по схеме AC + 4 курса МХТ препаратом Доцетаксел) с положительной динамикой в виде частичной резорбции опухоли. Вторым этапом 16.11.2017 выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии слева. 25.11.2017 редукционная маммопластика справа с эстетической целью. При плановом гистологическом исследовании: на границе верхних квадрантов в молочной железе обнаруживаются комплексы клеток инвазивной протоковой карциномы. В 7 лимфатических узлах очаговый фиброз и липоматоз. Резекция в пределах здоровых тканей. Заключение: инвазивная карцинома молочной железы неспецифического типа строения с лечебным патоморфозом 3-й ст. ИГХ на послеоперационном материале: клеточные элементы опухоли экспрессируют рецепторы эстрогенов, сумма баллов по Allred 8 (5 + 3), рецепторы прогестерона, сумма баллов по Allred 5 (3 + 2). HER2-статус отрицательный (1+). Пролиферативная активность (Ki-67) 62%. С 30.11.2017 г. начата терапия тамоксифеном 20 мг/сут, с 12.12.2017 медикаментозное выключение функции яичников золадексом. С учетом первичной распространенности опухоли с 10.01.2018 г. по 04.02.2018 г. проведен послеоперационный курс лучевой терапии на переднюю грудную стенку слева РОД 2,5 Гр до СОД 45 Гр (50,6 иГр), регионарные зоны слева РОД 2,5 Гр

до СОД 45 Гр. Через 4 мес. после завершения первичного лечения, в связи с периодическими головными болями пациентка самостоятельно в рамках дообследования 18.06.2018 г. выполнила МРТ головного мозга с в/в контрастированием. Выявлен солитарный метастаз в левую затылочную область размерами 1,2 x 0,8 x 1,1 см. Учитывая локальный характер метастазирования, 07.07.2018 проведена стереотаксическая лучевая терапия. МГИ от 22.07.2018 г.: при исследовании ДНК, выделенной из образца опухолевой ткани, полученного из срезов парафинового блока (№ АЖ-831234) набором Cobas® DNA Sample Preparation Kit под контролем патоморфолога, в 9-й и 20-й экзонах гена *PI3KCA* соматических мутаций не выявлено. *BRCA 1/2* NGS – в исследуемом образце мутация не выявлена. По данным скintiграфии костей скелета – без существенной динамики в сравнении с результатами исследования от 16.10.2017. Убедительных признаков вторичного очагового поражения костей не выявлено. По данным КТ органов грудной и брюшной полостей от 12.07.2018 данных за очаговое поражение легких, печени не получено. Послеоперационные изменения передней грудной стенки, левой аксиллярной области. Принимая во внимание олигометастатическое поражение головного мозга, а также проведенную стереотаксическую лучевую терапию, пациентке рекомендовано проведение гормональной терапии ингибиторами ароматазы на фоне дальнейшей овариальной супрессии (предпочтительно хирургической). С 15.09.2018 г. начат прием летрозол 2,5 мг/сут. Пациентка регулярно проходила обследование и через год, в октябре 2019 г., выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде появления новых метастатических очагов в головном мозге, а также в костях и печени. По данным КТ от 17.10.2019 в легочной ткани без очаговой патологии. В ткани печени определяются полиморфные гиподенсивные очаги (не менее 3) с неровными нечеткими контурами, наиболее крупный очаг расположен в S4 размерами 37 x 27 мм. В левых отделах тела Th4- позвонка очаг разрежения трабекулярной структуры размерами 10 x 6 мм, ограниченный зоной остеосклероза, с незначительной деформацией латерального контура позвонка, кортикальный слой сохранен, в теле и дужке L1 очаги деструкции размерами 5 x 5 мм и 12 x 10 мм с плотным контуром. Выполнена биопсия мтс-очага печени. ИГХ: РЭ – 8 баллов, РП – 0 баллов, HER2neu отр., Ki-67 – 80%. Также по данным МРТ головного мозга от 30.10.2019 отмечалось увеличение в размерах выявленного ранее образования в левой затылочной доле до 1,3 x 1,1 x 1,2 см, с явлениями перифокального отека вещества мозга общими размерами до ~ 3,2 x 3,6 x 3,0 см. Образования с аналогичными сигнальными характеристиками определялись в левой лобной доле, в кортикальных отделах размерами до 0,3 x 0,3 x 0,3 см, в задних субкортикальных отделах правой теменной доли размерами до 0,4 x 0,3 x 0,4 см. Кроме того, на постконтрастных сериях выявлялось образование в кортикальных отделах правой затылочной доли размерами до 0,3 x 0,3 x 0,25 см,

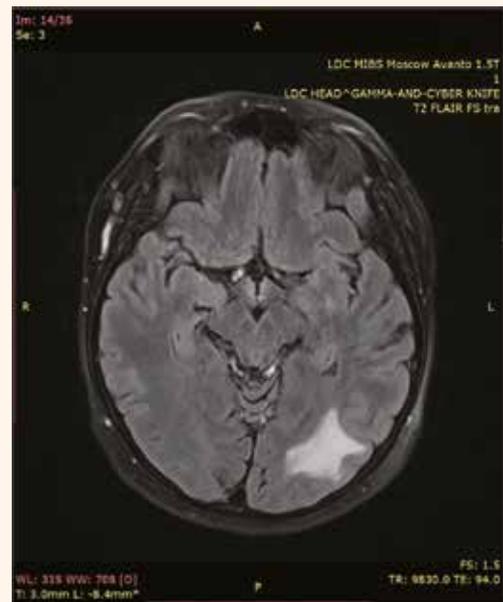
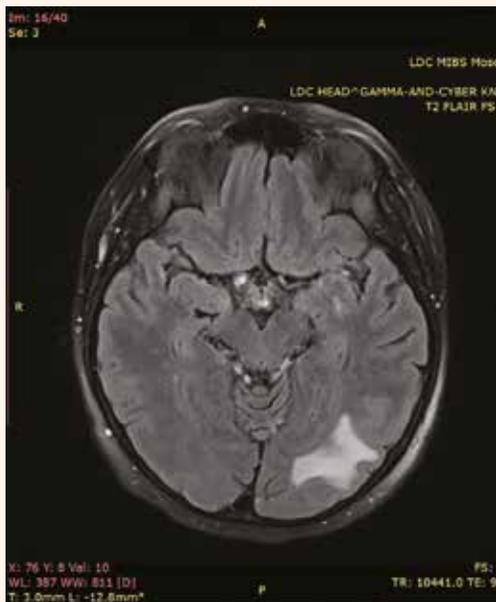
мелкое образование в верхних отделах левой затылочной доли размерами до 0,2 x 0,2 см. Учитывая отсутствие признаков висцерального криза, с 11.2019 начато проведение терапии фулвестрантом 500 мг внутримышечно ежемесячно (в первый месяц по 500 мг в 1-й и 15-й дни) в комбинации с рибоциклибом. Учитывая наличие метастатических очагов в Th4- и L1- позвонках, к терапии добавлены бисфосфонаты. Пациентка регулярно, с трехмесячной периодичностью проходила контрольные обследования, на которых отмечалась положительная динамика в виде частичной резорбции опухоли. Так, при очередном контрольном обследовании в апреле 2022 г. по данным МРТ головного мозга в левой затылочной

доле субкортикально определяется объемное образование гиперинтенсивного сигнала по T2 и программе Flair, изогипоинтенсивного по T1, без четкого контура, интенсивно накапливающее контрастное вещество размером до 1,3 x 1,1 x 1,0 см, с явлениями перифокального отека вещества мозга общими размерами до 3,2 x 3,6 x 3,0 см (рис. 2). Образования в левой лобной доле, в задних субкортикальных отделах правой теменной доли, в кортикальных отделах правой затылочной доли и в верхних отделах левой затылочной доли при настоящем исследовании не определяются. На КТ органов грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием от 15.03.2022 в легочной ткани без очаго-

- **Рисунок 1.** Изменение размеров мтс-очага в S4 печени на фоне комбинированной терапии фулвестрантом + рибоциклиб
- **Figure 1.** Changes in the size of the metastatic lesion in S4 hepatic segment during combined fulvestrant + ribociclib therapy



- **Рисунок 2.** Стабилизация мтс-очага в левой затылочной доле головного мозга на фоне терапии фулвестрантом + рибоциклиб
- **Figure 2.** Stabilization of the metastatic lesion growth in the left occipital lobe of the brain during fulvestrant + ribociclib therapy



вой патологии. В ткани печени очаг расположен в S4 размерами 15 x 14 мм (рис. 1). Новых очагов не появилось. В костях в зоне сканирования сохраняются ранее визуализируемые очаги без существенной динамики: в теле и дужке L1 очаги деструкции размерами соответственно 5 x 5 мм и 12 x 10 мм с плотным контуром. В левых отделах тела Th4-позвонка очаг при настоящем исследовании не визуализируется. Пациентка продолжает гормональную терапию, очередное контрольное обследование назначено на июль 2022 г. Пациентка продолжает вести активный образ жизни, работает.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении длительность гормональной терапии препаратами фулвестрант и рибоциклиб у молодой пациентки метастатическим гормоночувствительным Her2-негативным РМЖ с поражением печени, костей и головного мозга на сегодняшний момент составляет более 29 месяцев, что соответствует результатам крупного рандомизированного исследования III фазы MONALEESA-3, в котором мВБП достигла 33,6 месяца в группе комбинированной гормональной терапии и 19,2 месяцев на монотерапии Фулвестрантом [14]. На фоне лечения клинически значимой токсичности не наблюдалось. Гематологическая токсичность не превышала 1 степень и проявлялась в лейкопении и увеличении уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) не более 2,5 раз от верхней границы нормы. Негематологической токсичности отмечено не было. Благодаря современной противоопухолевой терапии, а также тропности рибоциклиба к метастатическим очагам в печени и головном

мозге [9, 10] в сложной клинической ситуации удалось достигнуть положительной динамики в виде частичной регрессии опухолевых очагов и длительного контроля над заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении длительность гормональной терапии препаратами фулвестрант и рибоциклиб у молодой пациентки с метастатическим гормоночувствительным HER2-негативным РМЖ с поражением печени, костей и головного мозга на сегодняшний момент составляет более 29 мес., что соответствует результатам крупного рандомизированного исследования III фазы MONALEESA-3, в котором мВБП достигла 33,6 мес. в группе комбинированной гормональной терапии и 19,2 мес. на монотерапии Фулвестрантом [14]. На фоне лечения клинически значимой токсичности не наблюдалось. Гематологическая токсичность не превышала 1-й ст. и проявлялась в лейкопении и увеличении уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) не более 2,5 раз от верхней границы нормы. Негематологической токсичности отмечено не было. Благодаря современной противоопухолевой терапии, а также тропности рибоциклиба к метастатическим очагам в печени и головном мозге [9, 10] в сложной клинической ситуации удалось достигнуть положительной динамики в виде частичной регрессии опухолевых очагов и длительного контроля над заболеванием.



Поступила / Received 13.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2022
Принята в печать / Accepted 05.05.2022

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2021. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf.
- Lin N.U., Gaspar L.E., Soffiotti R. Breast cancer in the central nervous system: multidisciplinary considerations and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:45–56. https://doi.org/10.1200/EDBK_175338.
- Darlix A., Louvel G., Fraisse J., Jacot W., Brain E., Debled M. et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on the incidence, kinetics and prognosis of central nervous system metastases in a large multicentre real-life cohort. *Br J Cancer*. 2019;121(12):991–1000. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0619-y>.
- Jacquet E., Lardy-Cléaud A., Pistilli B., Franck S., Cottu P., Delaloue S. et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018;95:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.03.013>.
- Zelman A.B., Oregon R.M. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):e56–e64. <https://doi.org/10.6004/jcn.2015.13.8>.
- Gumusay O., Vitiello P.P., Wabl C., Corcoran R.B., Bardelli A., Rugo H.S. Strategic combinations to prevent and overcome resistance to target therapy in oncology. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:e292–e308. https://doi.org/10.1200/EDBK_280845.
- Choi Y.J., Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases. *Oncogene*. 2014;33(15):1890–1903. <https://doi.org/10.1038/nc.2013.137>.
- Bellet M., Faten A., Villanueva R., Valdivia C., Palomino-Doza J. et al. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919833867. <https://doi.org/10.1177/1758835919833867>.
- Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fashing P., De Laurentis M., Im S. et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>.
- Yardley D., Nusch A., Yap Y., Harbeck N., Colleoni M., Frake F. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML)-3 and -7 trials. *J Clin Oncol*. 2020;38(15):1054. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.
- Spring L.M., Zangardi M., 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>.
- Hortobagyi G., Stemmer S.M., Burris III H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L. et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA (ML)-2 trial of postmenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. *Ann Oncol*. 2021;32(5 Suppl):S1283–S1346. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-monaleesa-2-ml-2-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-human-epi>.
- Hortobagyi G., Stemmer S., Burris H., Yap Y., Sonke G., Paluch-Shimon S. et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–1748. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709>.

14. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P., De Laurentiis M., Im S. et al. Overall survival (OS) results of the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 5):v851-v934. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Overall-survival-OS-results-of-the-Phase-III-MONALEESA-3-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-HR-human-epidermal-growth-factor-2-negative-HER2-advanced-breast-cancer-ABC-treated-with-fulvestrant-FUL-ribociclib>.
15. Slamon DJ., Neven P., Stephen K.L., Chia S., Jerusalem G.H.M., De Laurentiis M. et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL)- ± ribociclib (RIB). *J Clin Oncol.* 2021;39(15 Suppl.):1001. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001.
16. Hurvitz S., Seock-Ah I., Lu Y.Sh., Colleoni M., Franke F.A., Bardia A. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1008. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.18_suppl.LBA1008.
17. Kolyadina I.V. Ribociclib in the treatment of HR+ Her2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized trials and their role in the clinical practice. *Tumors of female reproductive system.* 2021;17(2):58-67. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67>.
18. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J. et al. Monarch 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-3646. <https://doi.org/10.1200/JCO2017.75.6155>.
19. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S. 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>.
20. Tripathy D., Im S., 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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
21. Turner N.C., Ro J., Andre F., Loi S., Verma S., Iwata H. et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(3):209-219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270>.
22. Cottu P., Ring A., Abdel-Razeq H., Marchetti P., Cardoso F., Boffill J.-S. et al. Ribociclib plus letrozole in subgroups of special clinical interest with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Subgroup analysis of the phase IIIb CompLEEment-1 trial. *Breast.* 2022;62:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.016>.
23. De Laurentiis M., Borstnar S., Campone M., Warner E., Boffill J.S., Jacot W. et al. Updated Results From the Phase IIIb CompLEEment-1 Study of Ribociclib (RIB) PlusLetrozole (LET) in the Treatment of HR+, HER2-Advanced Breast Cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2020;38(15 suppl):1055-1055.
24. Radke I., von Wahlde M.K., Schulke C., Tio J. Ribociclib in breast cancer brain metastases: a case report. *Breast Care (Basel).* 2020;15(5):543-547. <https://doi.org/10.1159/000504405>.

Информация об авторах:

Призова Наталья Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 9563-3579; sonrisa3n@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

Information about the authors:

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; sonrisa3n@mail.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; kornietskaya@mail.ru

Длительный контроль за болезнью у пациентки с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого

Г.И. Березина^{1✉}, docgalina369@yandex.ru, К.К. Лактионов², Е.В. Реутова², М.С. Ардзинба², Т.Н. Борисова², В.Л. Уткина²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

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

Резюме

Немелкоклеточный рак легкого – очень гетерогенная группа заболеваний. При выборе эффективной тактики ведения пациента онколог ориентируется на распространенность заболевания, морфологическую форму опухоли, а также на ее молекулярно-генетический портрет. Сегодня большинство таргетируемых мутаций рака легкого приходится именно на аденокарциному. Стандартом при выявлении этого типа рака в 2022 г. является определение мутаций генов *EGFR* (18–21-е экзоны) и *BRAF* (V600E), транслокаций гена *ALK* и *ROS1*, определение PD-L1-статуса независимо от пола, возраста и анамнеза курения. Часто рак легкого выявляется уже на поздних стадиях, однако обнаружение транслокации гена *ALK* может дать пациенту высокие шансы на большую продолжительность жизни и длительный контроль над заболеванием. В данной статье на примере клинического случая пациентки с ALK-положительной аденокарциномой легкого продемонстрирован мультидисциплинарный подход к ведению онкологических больных, длительный контроль заболевания при применении таргетного препарата 2-го поколения алектиниба, а также варианты терапии при прогрессировании болезни.

Ключевые слова: аденокарцинома, метастазы, головной мозг, немелкоклеточный рак легкого, транслокация гена *ALK*, таргетная терапия, алектиниб, лорлатиниб

Для цитирования: Березина Г.И., Лактионов К.К., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Борисова Т.Н., Уткина В.Л. Длительный контроль за болезнью у пациентки с ALK-позитивным немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет*. 2022;16(9):172–177. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-172-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term disease control in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer

Galina I. Berezina^{1✉}, docgalina369@yandex.ru, Konstantin K. Laktionov², Elena V. Reutova², Merab S. Ardzinba², Tatiana N. Borisova², Veronika L. Utkina²

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg.1, Delegatskaya St., Moscow, 1127473, Russia

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

Abstract

Non-small cell lung cancer is a very heterogeneous group of diseases. When choosing an effective patient management strategy, an oncologist focuses on the stage of the disease, the morphological form of the tumor, as well as its molecular genetic markers. Most of the targeted mutations in lung cancer today are in adenocarcinoma. The standard for detecting this type of cancer in 2022 is the determination of mutations in the *EGFR* genes (18–21 exons) and *BRAF* (V600E), translocations of the *ALK* and *ROS1* genes, and determination of PD-L1 status regardless of gender, age, and history of smoking. Often, lung cancer is detected in the advanced stages, but the detection of *ALK* gene translocation can give the patient a high chance of a longer life expectancy and long-term control of the disease. In this article, on the example of a clinical case of a patient with ALK-positive lung adenocarcinoma, a multidisciplinary approach to the management of cancer patients, long-term control of the disease with the use of the second-generation targeted medication alectinib, as well as treatment options for disease progression are demonstrated.

Keywords: adenocarcinoma, metastasis, brain, non-small cell lung cancer, *ALK* translocation, targeted therapy, alectinib, lorlatinib

For citation: Berezina G.I., Laktionov K.K., Reutova E.V., Ardzinba M.S., Borisova T.N., Utkina V.L. Long-term disease control in a patient with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-172-177>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация в гене *ALK* встречается в 3–7% случаев НМРЛ [1–4] и чаще обнаруживается у молодых пациентов, преимущественно женщин, с небольшим стажем курения или без него. Именно этой группе больных стоит уделить особое внимание: провести все необходимые исследования для поиска вероятных генетических нарушений в опухоли, поскольку в арсенале онколога имеются таргетные препараты – ингибиторы *ALK*, способные обеспечить длительный контроль за болезнью. Мы хотели бы представить клинический случай длительного наблюдения и лечения пациентки с *ALK*-позитивным раком легкого.

Первым препаратом, одобренным к клиническому применению при *ALK*-позитивном раке легкого, был кризотиниб – препарат с мультикиназной активностью, который первоначально изучался в исследованиях как *MET*-ингибитор. Препарат обладает мощной селективной активностью в отношении клеток, экспрессирующих продукты слияния *ALK*, а также *EML4-ALK* и *NPM-ALK*, либо демонстрирующих амплификацию *ALK* или *MET* [5]. Клинические исследования показали явное преимущество кризотиниба перед стандартной схемой химиотерапии у пациентов с НМРЛ и перестройкой гена *ALK*.

Однако у большинства больных уже через год применения кризотиниба развивается лекарственная резистентность, чаще всего это происходит в результате вторичных мутаций киназного домена в активном центре тирозинкиназы *ALK*, а также активации других сигнальных путей (*EGFR*, амплификация *MET*, *BRAF V600E* мутация), а иногда трансформации в мелкоклеточный рак (как результат утраты функции, *p53* и *RB1*) [6]. Прогрессирование почти в 40% случаев сопровождается появлением метастазов в головной мозг [7]. У больных с активирующими мутациями центральной нервной системы (ЦНС) является наиболее частой локализацией для отдаленного метастазирования, а способность кризотиниба проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) весьма скромная. Концентрация кризотиниба в ликворе в 4 раза ниже, чем в плазме крови [8]. В исследованиях PROFILE 1005 и 1007 оценивалась эффективность препарата при стабильных метастазах в ЦНС с предшествующим локальным лечением или без него [9, 10]. В группе пациентов с проводившимся ранее локальным лечением метастазов частота и длительность интракраниального ответа составила 33%, контроль был достигнут у 62% больных на 12-й нед. лечения, а медиана времени до прогрессирования в ЦНС составила 13,2 мес., у 72% пациентов в группе с локальным лечением наблюдалось прогрессирование метастазов в ГМ [11].

Алектиниб, препарат второго поколения, ингибирующий аутофосфорилирование *ALK* и фосфорилирование *STAT3* при НМРЛ, способен ингибировать активные центры тирозинкиназы *ALK*, в частности при появлении добавочных мутаций резистентности после применения ИТК 1-го поколения [12, 13]. Он продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность на метастазы в головном мозге за счет лучшего проникновения через ГЭБ, его концентрация в ликворе сопоставима с концентрацией

в плазме крови [14]. В отличие от кризотиниба, алектиниб не является субстратом Р-гликопротеина, ключевого эффлюкс-транспортера, затрудняющего прохождение веществ через гематоэнцефалический барьер, и не выводится из ЦНС, что объясняет его свойства.

Высокая активность алектиниба убедительно подтверждена в ряде больших рандомизированных клинических исследований. Например, в японском исследовании III фазы J-ALEX, где сравнивался алектиниб и кризотиниб у больных, не получавших ранее терапию ингибиторами *ALK*, алектиниб продемонстрировал превосходство, увеличив период выживаемости без прогрессирования [15]. Основанием для внедрения препарата в клиническую практику в качестве первой линии стало исследование ALEX, в которое было включено 303 ранее не леченных пациента с прогрессирующим *ALK*-позитивным НМРЛ (в т.ч. с бессимптомным поражением ЦНС). У больных, получавших кризотиниб, ВБП составила 10,9 мес. (95% ДИ 9,1–12,9), пятилетняя выживаемость – 45,5% (95% ДИ 33,6–57,4), а медиана общей выживаемости – 57,4 мес. В группе с алектинибом результаты оказались значительно лучше: медиана ВБП составила 34,8 мес. (95% ДИ 17,7–НД), пятилетняя выживаемость – 62,5% (95% ДИ 54,3–70,8), а медиана общей выживаемости не была достигнута. Алектиниб достоверно ($p < 0,001$) снизил риск прогрессирования заболевания в ЦНС на 84% (ОР 0,16; 95% ДИ 0,10–0,28), что привело к увеличению времени до прогрессирования в ЦНС. Всего у 12% больных в группе алектиниба метастазы в ЦНС были первым проявлением прогрессирования заболевания по сравнению с 45% в группе кризотиниба (отношение рисков 0,16; 95% ДИ от 0,10 до 0,28; $P < 0,001$) [16]. 38% больных с метастатическим поражением ЦНС, получавших алектиниб, через 4 года от начала терапии не имели признаков прогрессирования болезни. Немаловажным фактом является и то, что алектиниб имеет меньшую частоту и выраженность побочных эффектов в сравнении с кризотинибом и химиотерапией [17]. Исследование ALUR показало преимущество ИТК 2-го поколения алектиниба перед химиотерапией во второй и последующих линиях при распространенном НМРЛ с транслокацией *ALK* после прогрессирования на фоне химиотерапии или кризотиниба [17].

Но даже при использовании столь эффективных и современных препаратов как ИТК 2-го поколения, формируется приобретенная резистентность. Это происходит вследствие подавления и элиминации чувствительных к терапии клонов клеток и, как следствие, прогрессирования заболевания за счет резистентных клонов, несущих в себе новые, чаще точковые мутации *ALK* в сайтах связывания препарата тирозинкиназного домена [18–20].

Таким образом, существует потребность в разработке новых киназных ингибиторов, которые бы смогли воздействовать на более широкий спектр вторичных мутаций домена киназы *ALK*, контролировать интракраниальное метастазирование болезни за счет лучшего проникновения через ГЭБ.

В данном клиническом случае будет рассмотрена история болезни пациентки с диагнозом «Периферический рак средней доли правого легкого с метастазами в пари-

етальную плевру и средостение, T1N2M1a (7-я версия классификации TNM, 2010 г.), IV стадия, G3, с транслокацией в гене *ALK*», длительно получающей ингибитор тирозинкиназы 2-го поколения алектиниб.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С. 1967 г. р. находится под наблюдением в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2012 г. В 2010 г. при проведении профилактической флюорографии у пациентки было выявлено образование в правом легком. После обследования было назначено лечение противотуберкулезными препаратами без эффекта. При проведении компьютерной томографии (КТ) в 2011 г. образование правого легкого оставалось без динамики. Был выставлен диагноз «Посттуберкулезный пневмосклероз правого легкого».

В августе 2012 г. при динамическом контроле по данным КТ отмечалось выраженное уплотнение инфильтрата в средней доле правого легкого, который стал определяться в виде неправильной формы с лучистыми контурами и неоднородной структуры очага размерами 2,0 x 1,5 см и локальным утолщением прилежащей костальной плевры (рис. 1). Пациентка обратилась за консультацией в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где была выполнена трансторакальная пункция образования в средней доле правого легкого. По результатам цитологического исследования нельзя было с полной уверенностью исключить аденокарциному легкого. Пациентка обсуждена на междисциплинарном консилиуме и принято решение о проведении оперативного вмешательства. 03.10.2012 г. выполнена паллиативная торакоскопическая средняя лобэктомия справа с биопсией прилежащей плевры.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала в паренхиме средней доли правого легкого определялся опухолевый узел, имеющий строение низкодифференцированной аденокарциномы с признаками прорастания в париетальную плевру, в 2 лимфатических узлах бифуркационной зоны определялись метастазы аденокарциномы. В краях резекции без признаков опухолевого роста. В биоптате с плевры – единичные комплексы клеток аденокарциномы. Проведенное имму-

● **Рисунок 1.** Увеличение размера образований в легких по данным КТ органов грудной клетки от 01.08.2012 г.

● **Figure 1.** The chest CT scan shows an increase in size of the lung nodules (August 1, 2012)



ногистохимическое исследование подтвердило гистологический диагноз аденокарциномы легкого. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии, в 2012 г. проведено определение активирующих мутаций в 18, 19 и 21 экзонах гена *EGFR* методом ПЦР и перестроек гена *ALK* методом FISH, результатом которого стало выявление реаранжировки 2p23 локуса 2 хромосомы в зоне локализации гена *ALK*.

Пациентке проведено 6 курсов условно-адьювантной полихимиотерапии по схеме пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + карбоплатин (AUC5) в 1-й день, каждые 3 нед. с 20.11.2012 г. по 19.04.2013 г. Лечение сопровождалось гепатотоксичностью 2–3-й степени, в связи с чем дозы цитостатиков были редуцированы на 20% от исходной дозы. С 2013 по 2019 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением онколога без признаков рецидива заболевания.

В конце сентября 2019 г. у больной появились головные боли, шаткость походки. 1 октября 2019 г. при проведении КТ было выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде появления большого количества метастатических очагов в паренхиме обоих легких, метастазов в регионарные лимфатические узлы, узловых уплотнений в клетчатке переднего кардиодиафрагмального угла справа, жидкости в правой плевральной полости до 5,0 см (рис. 2), а также по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) от 10 октября 2019 г. отмечено появление метастаза в правой лобной доле головного мозга размерами 3,3 x 2,5 x 3,0 см (рис. 3).

Проведен консилиум с участием радиотерапевта и химиотерапевтов. Опираясь на данные проведенных обследований, морфологический тип опухоли, распространенность процесса и наличие транслокации в гене *ALK*, пациентке рекомендована таргетная терапия алектинибом, прием которого начат 17 октября 2019 г., и курс стереотаксической дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на метастаз в правой лобной доле головного мозга. С 28 по 30 октября 2019 г. проведен курс ДЛТ на метастаз в правой лобной доле головного мозга (СОД 30 Гр, РОД 10 Гр) с положительной динамикой в виде уменьшения размеров образования в ГМ и отсутствием симптомов поражения ЦНС.

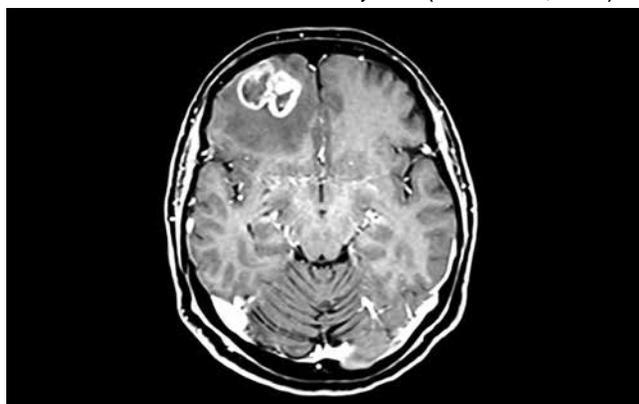
В июле 2020 г. после перенесенной коронавирусной инфекции пациентка стала отмечать ухудшение самочувствия в виде усиливающихся головных болей. Тогда же при контрольном обследовании от 02.07.2020 г. отмечено увеличение в размерах очага в правой лобной доле, что было расценено как постлучевой некроз (рис. 4). По данным КТ органов грудной клетки сохранялась стабилизация процесса.

20.07.2020 г. было выполнено микрохирургическое удаление очага в правой лобной доле головного мозга с применением нейрофизиологического мониторингирования. В удаленном препарате элементов опухоли не найдено, мозговое вещество с признаками ареактивного воспаления. За 3 дня до операции пациентка прекратила прием алектиниба и возобновила его через 7 дней. Неврологическая симптоматика полностью купирована. В январе 2021 г. при контрольной МРТ в правой лобной доле определялась зона накопления контрастного препарата до 2 x 2 x 2,5 см без

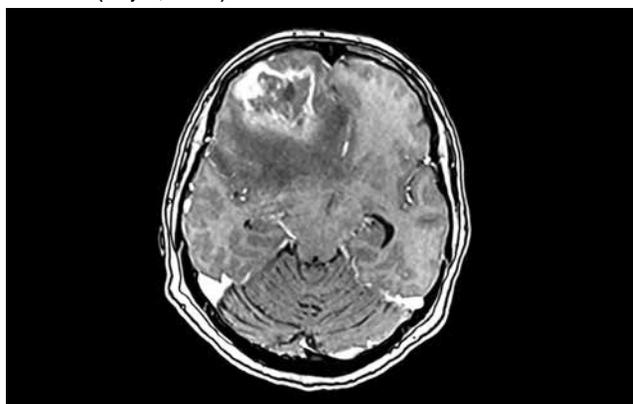
- **Рисунок 2.** Прогрессирование заболевания по данным КТ органов грудной клетки от 01.10.2019 г.
- **Figure 2.** The chest CT scan shows that the disease is in the progression phase (October 1, 2019)



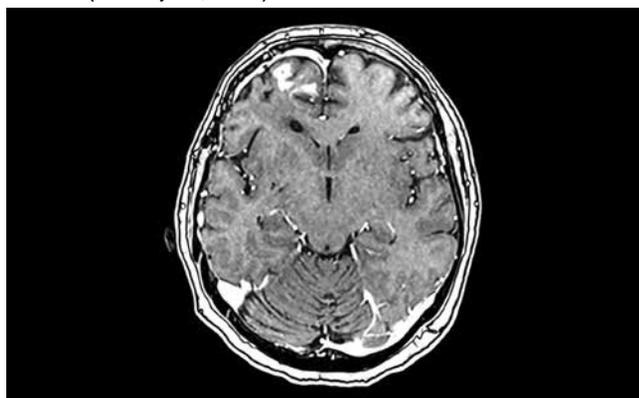
- **Рисунок 3.** Впервые выявленный метастаз в центральной нервной системе по данным МРТ головного мозга от 10.10.2019 г.
- **Figure 3.** The brain MRI scan shows a newly diagnosed metastasis in the central nervous system (October 10, 2019)



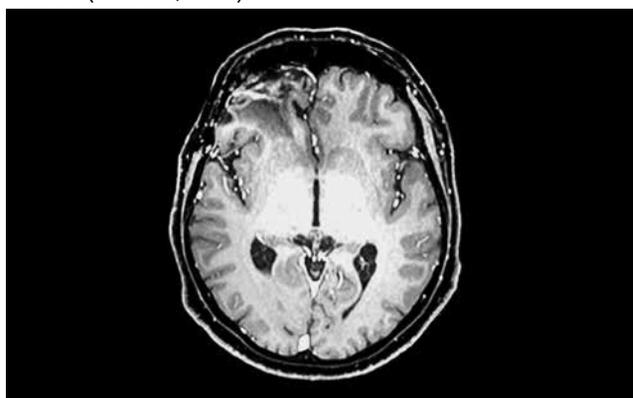
- **Рисунок 4.** Постлучевой некроз по данным МРТ головного мозга от 02.07.2020 г.
- **Figure 4.** The brain MRI scan shows a radiation-induced necrosis (July 2, 2020)



- **Рисунок 5.** Уменьшение образования по данным МРТ головного мозга от 11.01.2021 г.
- **Figure 5.** The brain MRI scan shows a decrease in size of the tumour (January 11, 2021)



- **Рисунок 6.** Уменьшение образования по данным МРТ головного мозга от 03.03.2022 г.
- **Figure 6.** The brain MRI scan shows a decrease in size of the tumour (March 3, 2022)



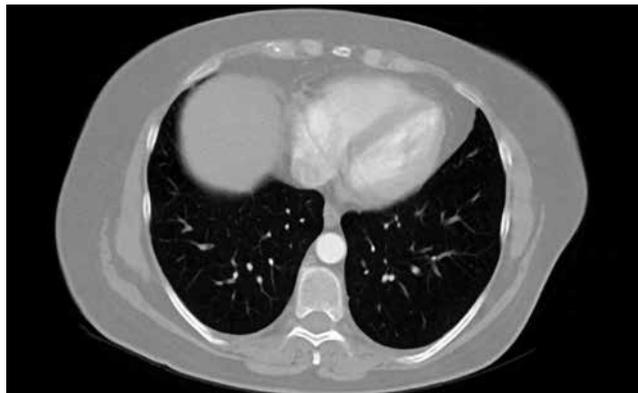
перифокального отека (рис. 5). В последующем она уменьшалась и при обследовании 03.03.2022 г. составила 1,8 x 1,3 см (рис. 6). Все ранее описанные опухолевые изменения в грудной клетке перестали определяться 27.07.2021 г. При обследовании в марте 2022 г. – без прогрессирования опухолевого процесса по данным КТ органов грудной клетки (рис. 7). Таким образом, достигнутый эффект можно расценить как полный. Пациентка хорошо переносит таргетную терапию. Длительность лечения алектинибом на сегодняшний день составила более 29 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

На данном клиническом примере мы можем проследить довольно длительный (12 лет) анамнез заболевания пациентки с IV стадией ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. Более 6 лет наблюдалась ремиссия болезни после проведения полихимиотерапии пеметрекседом и карбоплатином. Еще ранее, в ходе первых клинических исследований, была отмечена более высокая эффективность пеметрексед-содержащих режимов у ALK-

● **Рисунок 7.** Полный ответ по данным КТ органов грудной клетки от 04.03.2022 г.

● **Figure 7.** The chest CT scan shows complete response (March 4, 2022)



позитивных пациентов, и пример нашей пациентки еще одно тому подтверждение [21].

Выбор алектиниба при выявленном в 2019 г. прогрессировании опухолевого процесса был предопределен. Препарат в клинических исследованиях продемонстрировал наилучшие результаты по времени без прогрессирования и общей выживаемости (ALEX, J-ALEX), высокую интракраниальную активность. Время до прогрессирования в группе больных с метастазами в ЦНС в исследовании ALEX составило 25,4 мес., у нашей пациентки – уже более 29 мес. [22]. Возможно, это связано с одновременным проведением лучевой терапии на симптомный метастаз в головном мозге. В литературе есть данные, что комбинированный подход уже на первом этапе лечения – применение таргетной терапии и стереотаксической терапии на метастазы в головном мозге у больных с активирующими мутациями – может быть более эффективным, чем только таргетная терапия [23]. Однако следует напомнить, что ингибиторы тирозинкиназ второго-третьего поколений лучше проникают через гематоэнцефалический барьер, и в большинстве случаев это позволяет отложить проведение лучевой терапии, а следовательно, снизить риск возможных постлучевых осложнений. К сожалению, у нашей пациентки они реализовались в виде постлучевого некроза и сопровождались достаточно выраженной неврологической симптоматикой. Нейрохирургическое вмешательство позволило решить эту проблему и вернуть больной хорошее качество жизни. Этот пример наглядно демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода в ведении подобных пациентов – только так мы можем улучшить результаты лечения, повысить выживаемость.

К сожалению, эффект от применения алектиниба не бесконечен и нам придется решать, как действовать при прогрессировании болезни. Пока выбор дальнейшей тактики происходит эмпирически, исходя из клинических особенностей течения заболевания. Возможно, в будущем потребуется ребиопсия и молекулярно-генетическое тестирование для определения механизма резистентности по аналогии с EGFR-позитивным НМРЛ. Учитывая длительный контроль за болезнью на фоне таргетной терапии алектинибом, нам, в случае прогрессирования, наиболее привлекательным представляется продолжение таргетной терапии ингибитором ALK третьего поколения – лорлатинибом [24]. Есть и другие варианты: возврат к химиотерапии пеметрекседом, которая была также эффективна, или четырехкомпонентная схема атезолизумаб/бевацизумаб/паклитаксел/карбоплатин [25].

Таким образом, можно констатировать, что на современном этапе мы располагаем достаточно широкими возможностями для лечения ALK-позитивных пациентов НМРЛ, ранее считавшихся прогностически неблагоприятными больными с метастатическим поражением ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появление множества таргетных препаратов и обнадеживающие результаты клинических исследований, весомой проблемой остается развитие резистентности, неизбежное прогрессирование заболевания и ухудшение качества жизни пациентов. В связи с этим особое значение приобретает создание новых поколений препаратов с большим противоопухолевым спектром действия.

Прогресс движется в сторону поиска новых молекулярно-генетических особенностей клеток опухоли, их микроокружения и факторов, способных дать ключ к борьбе с заболеванием – все это ведет нас по пути развития персонализированной терапии. Сегодня становятся доступнее новые диагностические технологии, включая NGS, обнаруживаются новые мишени для создания эффективных препаратов, ежегодно регистрируется множество новых лекарств.

Рациональное и прицельное лечение может помочь нам в будущем рассматривать злокачественные новообразования не как смертельно опасную болезнь, а как длительно текущее хроническое заболевание с широким набором имеющихся опций контроля.



Поступила / Received 29.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2022

Принята в печать / Accepted 19.04.2022

Список литературы / References

- Demidova I., Grinevich V., Avdalian A., Imyanitov E., Gikalo M., Savelov N. et al. Detection of ALK rearrangements in 4002 Russian patients: The utility of different diagnostic approaches. *Lung Cancer*. 2017;103:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.11.001>.
- Chan B.A., Hughes B.G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(1):36–54. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01>.
- 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>.
- Shaw A.T., Yeap B.Y., Mino-Kenudson M., Digumarthy S.R., Costa D.B., Heist R.S. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247–4253. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.6993>.
- 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>.
- 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. Zhang I., Zaorsky N.G., Palmer J.D., Mehra R., Lu B. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):e510–e521. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00013-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00013-3).
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. Blackhall F., Ross Camidge D., Shaw A.T., Soria J.C., Solomon B.J., Mok T. et al. Final results of the large-scale multinational trial PROFILE 1005: efficacy and safety of crizotinib in previously treated patients with advanced/metastatic ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2017;2(3):e000219. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000219>.
10. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K., Seto T., Crinó L., Ahn M.J. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2385–2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
11. Смолен А.В., Крюкова Е.В. Принципы лечения метастатического поражения головного мозга при раке легкого. В: Лактионов К.К., Бредер В.В. (ред). *Рак легкого*. М.: Гранат; 2020. С. 121–131. Режим доступа: http://do.rsmu.ru/fileadmin/user_upload/lf/to/rak_legkogo_Kniga.pdf.
12. Kodama T., Tsukaguchi T., Satoh Y., Yoshida M., Watanabe Y., Kondohet O., Sakamoto H. Alectinib shows potent antitumor activity against RET-rearranged non-small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(12):2910–2918. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0274>.
13. Morcos P.N., Yu L., Bogman K., Sato M., Katsuki H., Kawashima K. et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of the ALK inhibitor alectinib: results from an absolute bioavailability and mass balance study in healthy subjects. *Xenobiotica.* 2017;47(3):217–229. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27180975>.
14. Burudpakdee C., Wong W., Seetasith A., Corvino F.A., Yeh W., Gubens M. Economic impact of preventing brain metastases with alectinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2018;119:103–111. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.03.008>.
15. Nakagawaa K., Hidab T., Nokihara H., Morise M., Azumae K., Kim Y.H. et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020;139:195–199. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.025>.
16. Mok T.S.K., Shaw A.T., Camidge R.D., Gadgeel S., Rosell R., Dziadziuszko R. et al. Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 5):v602–v660. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz260>.
17. Wolf J., Helland Å., Oh I.J., Migliorino M.R., Dziadziuszko R., Wrona A. et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open.* 2022;7(1):100333. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100333>.
18. Puig O., Yang J.C.H., Ou S.H.I., Chiappori A., Chao B.O., Belani C.P. et al. Pooled mutation analysis for the NP28673 and NP28761 studies of alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2016;34(15S):9061. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9061.
19. Katayama R., Friboulet L., Koike S., Lockerman E.L., Khan M.T., Gainor J.F. et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res.* 2014;20(22):5686–5696. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1511>.
20. Tani T., Yasuda H., Hamamoto J., Kuroda A., Arai D., Ishioka K. et al. Activation of EGFR bypass signaling by TGFalpha overexpression induces acquired resistance to alectinib in ALK-translocated lung cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(1):162–171. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0084>.
21. Rossi A., Maione P., Sacco P.C., Sgambato A., Casaluze F., Ferrara M.L. et al. ALK inhibitors and advanced non-small cell lung cancer (review). *Int J Oncol.* 2014;45(2):499–508. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2475>.
22. Mok T., Camidge D.R., Gadgeel S.M., Rosell R., Dziadziuszko R., Kim D.W. et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>.
23. Magnuson W.J., Lester-Coll N.H., Wu A.J., Yang T.J., Lockney N.A., Gerber N.K. et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1070–1077. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.7144>.
24. 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>.
25. Socinski M.A., Nishio M., Jotte R.M., Cappuzzo F., Orlandi F., Stroyakovskiy D. et al. IMPower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(11):1909–1924. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.009>.

Информация об авторах:

Березина Галина Игоревна, ординатор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0329-9696>; docgalina369@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>; evreutova@rambler.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>; merabii@mail.ru

Борисова Татьяна Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник, Национальный медицинский онкологический центр имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>; tborisova111@gmail.com

Уткина Вероника Львовна, врач-рентгенолог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-5130-140X>; utkina_veronika@mail.ru

Information about the authors:

Galina I. Berezina, Resident of the Oncology Department of the Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University; 20, Bldg.1, Delegatskaya St., Moscow, 1127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0329-9696>; docgalina369@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Oncological Department of Medicinal Treatment Methods (Chemotherapy) No.17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2154-3376>; evreutova@rambler.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>; merabii@mail.ru

Tatiana N. Borisova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5570-684X>; tborisova111@gmail.com

Veronika L. Utkina, Radiologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5130-140X>; utkina_veronika@mail.ru

Опыт применения олапариба у пациентки с люминальным HER2неу-позитивным метастатическим раком молочной железы

Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая[✉], kornietskaya@mail.ru, А.А. Качмазов, Н.С. Призова, А.А. Пайчадзе, Т.В. Устинова, Т.И. Дешкина, С.Ф. Евдокимова

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

На долю наследственного рака молочной железы (ПМЖ) приходится порядка 5–10% случаев. BRCA-ассоциированные опухоли выделены в отдельную группу злокачественных новообразований (ЗНО) с характерными клиническими проявлениями и особенностями лечения. Понимание биологических механизмов, приводящих к возникновению ЗНО у носителей мутаций в генах *BRCA1/2*, и обнаружение потенциальных молекулярных мишеней, таких как поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP), участвующих в механизмах эксцизионной репарации оснований, привело к появлению нового класса таргетных препаратов, относящихся к группе PARP-ингибиторов. Ингибирование PARP приводит к сохранению одноцепочечных разрывов ДНК, остановке репликационной вилки и реализации феномена «синтетической летальности» в связи с невозможностью восстановления двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации в клетках с мутациями в генах *BRCA1/2*. В двух рандомизированных исследованиях OlympiAD и EMBRACA была оценена и доказана эффективность PARP-ингибиторов у больных с метастатическим BRCA-мутированным HER2неу-негативным ПМЖ в сравнении со стандартной химиотерапией. В то же время данные о возможностях применения ингибиторов PARP для лечения пациентов BRCA-мутированным HER2неу-позитивным ПМЖ крайне ограничены. В данной статье представлен клинический пример применения олапариба у пациентки с BRCA-мутированным HER2неу-позитивным метастатическим ПМЖ.

Ключевые слова: BRCA-ассоциированный рак молочной железы, PARP-ингибиторы, олапариб, амплификация HER2неу, герминальные мутации

Для цитирования: Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Качмазов А.А., Призова Н.С., Пайчадзе А.А., Устинова Т.В., Дешкина Т.И., Евдокимова С.Ф. Опыт применения олапариба у пациентки с люминальным HER2неу-позитивным метастатическим раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2022;16(9):179–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-179-184>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with olaparib in a patient with luminal HER2-positive metastatic breast cancer

Larisa V. Bolotina, Anna L. Kornietskaya[✉], kornietskaya@mail.ru, Andrei A. Kachmazov, Natalia S. Prizova, Anna A. Paichadze, Tatiana V. Ustinova, Tatiana I. Deshkina, Sevindzh F. Evdokimova

Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Hereditary breast cancer (BC) accounts for about 5–10% of cases. BRCA-associated tumors have been identified as a separate group of malignant neoplasms with distinctive clinical manifestations and specific treatment features. Understanding of biological mechanisms leading to cancer in BRCA1/2 mutation carriers and discovery of potential molecular targets, such as poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), involved in base excision repair mechanisms, led to the development of a new class of targeted drugs belonging to the PARP inhibitors group. PARP inhibition leads to the preservation of single-stranded DNA breaks, the arrest of the replication fork, and the realization of the “synthetic lethality” phenomenon due to the inability to repair double-stranded DNA breaks by homologous recombination in cells with mutations in the BRCA1/2 genes. Two randomized trials OlympiAD and EMBRACA evaluated and proved the effectiveness of PARP inhibitors in patients with metastatic BRCA-mutated HER2-negative breast cancer in comparison with standard chemotherapy. At the same time, data on the potential use of PARP inhibitors for the treatment of BRCA-mutated HER2-positive breast cancer patients are extremely limited. This article presents a clinical example of the use of olaparib in a patient with BRCA-mutated HER2-positive metastatic breast cancer.

Keywords: BRCA-associated breast cancer, PARP inhibitors, olaparib, HER2neu amplification, germline mutation

For citation: Bolotina L.V., Kornietskaya A.L., Kachmazov A.A., Prizova N.S., Paichadze A.A., Ustinova T.V., Deshkina T.I., Evdokimova S.F. Experience with olaparib in a patient with luminal HER2-positive metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):179–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-179-184>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемой опухолью во всем мире и основной причиной смерти у женщин в возрасте от 20 до 50 лет [1]. В подавляющем большинстве случаев речь идет о спорадическом процессе, и только порядка 5–10% опухолей молочной железы относятся к наследственным формам заболевания, ассоциированным с мутациями в генах *BRCA1/2*. Утрата функции генов *BRCA1/2*, которые являются ключевыми генами-супрессорами опухолей, приводит к нарушению процесса гомологичной рекомбинации и, как следствие, к развитию геномной нестабильности, что значимо увеличивает риск развития различных злокачественных новообразований, таких как РМЖ, рак яичников и предстательной железы, рак поджелудочной железы, опухоли желудочно-кишечного тракта (рак желудка, желчного пузыря и желчных протоков), меланома [1–8]. Известно, что у женщин – носительниц герминальных мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* риск развития РМЖ в течение жизни составляет 57–65% и 45–49% соответственно [9, 10]. Клинические особенности, присущие BRCA-ассоциированному РМЖ, хорошо изучены: это молодой возраст манифестации заболевания – 40–43 года по сравнению с общей популяцией; повышенный риск развития первично-множественных форм рака и рецидива заболевания [7, 11, 12]. Характерными морфологическими чертами наследственного РМЖ является низкая степень дифференцировки опухолевых клеток; преобладание инвазивного неспецифического или медуллярного рака; формирование тройного негативного фенотипа РМЖ, на долю которого приходится порядка 68,5–80,0% всех BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы при более низкой частоте люминальных типов рака [4, 13, 14]. Понимание биологических механизмов, приводящих к возникновению ЗНО у носителей мутации *BRCA1/2*, и обнаружение потенциальных молекулярных мишеней, таких как поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP), участвующих в механизмах эксцизионной репарации оснований, привело к появлению нового класса таргетных препаратов, относящихся к группе PARP-ингибиторов [15, 16]. Ингибирование PARP приводит к сохранению одноцепочечных разрывов ДНК, остановке репликационной вилки и реализации феномена «синтетической летальности» в связи с невозможностью восстановления двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации в клетках с мутантными генами *BRCA1/2* [15, 16]. Эффективность ингибиторов PARP у пациентов с метастатическим BRCA-мутированным HER2neu-негативным РМЖ была оценена в двух рандо-

мизированных исследованиях OlympiAD и EMBRACA, результаты которых позволили зарегистрировать олапариб и талазопариб для лечения этой когорты больных. Оба исследования имели схожий дизайн и сопоставимую в целом по демографическим и клиническим характеристикам популяцию больных, а также продемонстрировали схожие результаты в отношении эффективности и профиля безопасности терапии. В рамках данных исследований было достигнуто статистически значимое преимущество по медиане выживаемости без прогрессирования (мВБП), которая составила 7,0 мес. на терапии олапарибом против 4,2 мес. ($p = 0,001$) по сравнению со стандартной терапией по выбору врача, и 8,6 мес. при назначении талазопариба и 5,6 мес. ($p < 0,0001$) в группе сравнения. Подгрупповые анализы продемонстрировали преимущество при назначении ингибиторов PARP во всех когортах больных независимо от биологического типа опухоли (тройной негативный или люминальный фенотип), линии лечения и предшествующего назначения препаратов платины, в т. ч. и у пациентов с метастатическим поражением головного мозга [1, 2]. Полученные данные послужили основанием для выделения PARP-ингибиторов в качестве приоритетного варианта лечения пациентов с BRCA1/2-ассоциированным мРМЖ.

В то же время данные о возможностях применения ингибиторов PARP для лечения пациентов с BRCA1/2-мутированным HER2neu-позитивным РМЖ крайне ограничены. При этом частота герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* в этой когорте больных, согласно ряду данных, составляет порядка 4,7–6,8%, что, несомненно, подтверждает необходимость дальнейших исследований в этом направлении [8, 17, 18].

Далее мы приводим клиническое наблюдение пациентки с BRCA-мутированным люминальным HER2neu-позитивным мРМЖ, получавшей терапию олапарибом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У женщины 53 лет в июне 2018 г. был диагностирован эстроген-рецептор-положительный (8 баллов), прогестерон-рецептор-положительный (7 баллов), HER2-положительный (2+, обнаружена амплификация гена *HER2neu*) инвазивный рак левой молочной железы высокой степени злокачественности (G3), (II A ст, cT2N0M0; индекс Ki-67–80%). Пациентка сообщила о семейной истории рака молочной железы у сестры и рака яичников у матери. При ПЦР-диагностике с использованием первичной генетической панели выявлено носительство мутации 4153delA в 11-м экзоне гена *BRCA1*. Аналогичная мутация обнаружена у сестры больной.

Учитывая биологический тип опухоли и стадию заболевания, выработан план комбинированного лечения с проведением на 1-м этапе неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). С июля по октябрь 2018 г. пациентке проведено 6 курсов лекарственного лечения с включением доцетаксела, карбоплатина и трастузумаба. В дальнейшем выполнено хирургическое вмешательство: 30.10.2018 – кожносохранная мастэктомия с реконструкцией эндопротезом и 27.11.2018 – профилактическая мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией эндопротезом. 18.12.2018 выполнена овариоэктомия. При плановом гистологическом исследовании выявлен лечебный патоморфоз 4-й степени. Таким образом, установлен патоморфологический диагноз урТОНОМО. С декабря 2018 г. продолжена терапия трастузумабом до июля 2019 г., начата гормонотерапия анастрозолом.

При контрольном обследовании в феврале 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения внутригрудных и левых подмышечных лимфатических узлов, 5-го поясничного позвонка. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании биоптата внутригрудных лимфатических узлов – умеренно дифференцированный аденогенный рак, РЭ 8 баллов, РП – 8 баллов, HER2neu – отрицательный (FISH амплификация не обнаружена), Ki67 – 90%. Мутация PIK3CA не выявлена. С марта 2020 по октябрь 2020 г. в течение 8 мес. пациентке проводилась терапия 1-й линии фулвестрантом в комбинации с палбоциклибом, на фоне чего отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров парастерального образования в передней грудной стенке слева на уровне хрящевой части III ребра с распространением в ткань S3 левого легкого и по IV межреберью в ретромаммарное пространство (размер опухолевого узла 27 x 17 мм, протяженность 37 мм, ранее – 12 x 8 мм), появления лимфатических узлов в средостении (до 14 мм), интерпекторального узла слева (12 x 22 мм) и многочисленных лимфатических узлов под малой грудной мышцей слева, в подкожно-жировой клетчатке по передней поверхности большой грудной мышцы слева, в подмышечных областях (рис. 1).

Учитывая факт прогрессирования опухолевого процесса и носительство мутации BRCA1, в ноябре 2020 г. пациентке в качестве 2-й линии была начата терапия олапарибом в дозе 600 мг/сут (две таблетки по 150 мг два раза в день). В течение первых 2 мес. с момента начала лечения у пациентки отмечено развитие анемии средней степени тяжести (уровень гемоглобина однократно снизился до 88 г/л) и астенического синдрома 1-й степени. Данные нежелательные явления не потребовали отмены лечения или редукции дозы олапариба. Первое контрольное обследование, проведенное через 2 мес., в декабре 2020 г., зафиксировало полную резорбцию всех ранее определяемых лимфатических узлов и очага в мягких тканях грудной стенки слева (рис. 2).

Через 12 мес., в декабре 2021 г., при очередном контрольном обследовании выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде метастатического поражения костальной и медиастинальной плевры, появление кон-

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки до начала терапии олапарибом

● **Figure 1.** Computed tomography of the chest organs before starting therapy with olaparib



Отмечается вторичное поражение внутригрудных и интерпекторального узла слева.

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов грудной клетки через 2 мес. с момента начала терапии олапарибом

● **Figure 2.** Computed tomography of the chest organs 2 months after initiation of olaparib therapy



Полная резорбция внутригрудных и интерпекторального узла слева.

гломерата парааортальных, субаортальных и надключичных лимфатических узлов. Выполнена биопсия из левого надключичного лимфатического узла. По данным гистологического и ИГХ-исследований – метастаз протокового рака молочной железы G3, РЭ – 8 баллов, РП – 8 баллов, HER2neu 1+. Учитывая исходный фенотип опухоли, выполнено FISH-исследование, обнаружена амплификация гена HER2neu, Ki 67 – 80%. Принимая во внимание данные ИГХ-исследования и распространенность опухолевого процесса, с 23.12.2021 г. начато проведение терапии доцетакселом, трастузумабом и пертузумабом. На фоне проводимого лечения отмечается резорбция образований на плевре и разнонаправленная динамика по лимфатическим узлам.

Таким образом, наилучший эффект как с точки зрения объективного ответа – полная резорбция всех метастатических очагов, так и в отношении длительности безрецидивного периода, который составил 12 мес., был достигнут на фоне терапии олапарибом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует пример эффективного применения PARP-ингибитора олапариба у пациентки с наследственным HER2neu-позитивным мРМЖ. Учитывая биологическую роль белка BRCA, играющего важную роль в репликации ДНК, и наличие гиперэкспрессии HER2-neu/амплификации ERBB2 можно предположить, что прогноз заболевания у пациентов с наличием этих двух генетических изменений будет крайне неблагоприятным. Согласно анализу базы данных MD Anderson Cancer Center, включившему сведения о 1 038 пациентках с HER2neu-позитивным РМЖ, которым было проведено генетическое тестирование, средний возраст пациенток с BRCA-ассоциированным HER2neu-позитивным РМЖ на момент установления диагноза составляет 41,7 года (27–76) по сравнению с 44,9 годами (21–83) у пациенток без мутаций ($p = 0,0147$) [17]. Отдаленные результаты лечения в подгруппах также различались: общая выживаемость (ОВ) варьировалась от 71,6 мес. у больных с мутацией BRCA1 до 81,1 мес. и 70,7 мес. ($p = 0,63$) для пациентов с мутацией BRCA2 и без мутаций соответственно; ВБП в соответствующих подгруппах составила 71 мес. vs 51,2 мес. vs 59,6 мес. ($p = 0,4$). И хотя выявленные различия не были статистически достоверны, что может быть обусловлено малым числом наблюдений, результаты данной работы свидетельствуют о необходимости дальнейшего научного поиска в данном направлении. Связь между мутациями в генах *BRCA1/2* и амплификацией HER2 на сегодняшний день плохо изучена, а стандартные лечебные подходы отсутствуют. Между тем ряд экспериментальных исследований демонстрирует, что ингибирование поли (АДФ-рибоза) полимеразы усиливает противоопухолевую активность трастузумаба на клеточных линиях HER2neu-позитивного рака молочной железы, что потенциально может способствовать преодолению резистентности к таргетной терапии. В свете данных работ концепция комбинированного применения PARP-ингибиторов и анти-HER2neu-терапии представляется весьма перспективной [19, 20].

Еще одной особенностью представленного клинического случая является быстрое развитие гормонорезистентности как в процессе проведения адъювантной гормонотерапии – спустя 14 мес. с момента ее начала, так и в процессе 1-й линии лечения метастатического заболевания с использованием современного режима комбинированной гормонотерапии – спустя 8 мес. Как известно, у пациентов с BRCA-ассоциированным РМЖ мутации в гене *ESR1*, приводящие к развитию эндокринорезистентности, возникают быстрее, в связи с чем эти пациенты получают меньшую клиническую пользу от терапии ингибиторами CDK4/6 в сочетании с ингибиторами ароматазы по сравнению с пациентами без данных мутаций – мВБП составляет 14,3 мес. и 26,7 мес. соответственно [21, 22]. При этом в нашем клиническом наблюдении длительность ответа на терапию олапарибом составила 12 мес., что не только выгодно отличалось от мВБП 8,3 мес. в подгруппе больных с гормонопозитив-

ным РМЖ в исследовании OlympiAD, но и было значимо более продолжительно по сравнению с терапией фулвестрантом и палбоциклибом. Данная информация представляет безусловный клинический интерес в свете выбора оптимальной последовательности лекарственного лечения при очередном прогрессировании заболевания.

Нетипичным примером течения опухолевого процесса в представленном наблюдении также является и неоднократная смена статуса HER2neu, что, безусловно, сопряжено с дополнительными сложностями в интерпретации данных и подборе лекарственного лечения. Как известно, внутриопухолевая гетерогенность амплификации гена *HER2* может приводить к неточной оценке статуса HER2neu и влиять на эффективность таргетной терапии [23]. Чаще всего внутриопухолевая гетерогенность встречается при РМЖ с сомнительной экспрессией белка и низкой амплификацией гена *HER2* и сопряжена с худшим ответом на таргетную терапию трастузумабом и снижением ОВ [24, 25]. Другой причиной, которая может привести к недооценке статуса HER2 и потенциально отражает имеющуюся хромосомную нестабильность, что само по себе является независимым фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с люминальными подтипами РМЖ, является увеличение числа копий центromеры 17 (CEP17), которое наблюдается с частотой от 3 до 46% случаев и может быть связано с увеличением экспрессии белка HER2 [26, 27]. Помимо этого, изменение статуса HER2neu встречается как в резидуальной опухоли после проведения НАХТ, составляя порядка 15%, так и при прогрессировании заболевания. При этом конверсия положительного статуса в отрицательный по данным метаанализа составляет 21,3%, а обратное преобразование не превышает 9,5% [28–30]. Следует признать, что истинные механизмы изменений статуса HER2neu мало изучены. Можно лишь предположить, что внутриопухолевая гетерогенность и селекция различных клонов опухолевых клеток так или иначе влияют на конверсию рецептора эпидермального фактора роста. Как бы то ни было повторная оценка биомаркеров, включая и HER2neu, представляется обязательной для коррекции лекарственного лечения, особенно у пациентов с нетипичным течением заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример не только продемонстрировал высокую эффективность PARP-ингибитора олапариба у пациентки с люминальным HER2neu-позитивным мРМЖ, но и подтверждает необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи между мутациями *BRCA1/2* и амплификацией гена *HER2*. Это связано с тем, что наличие этих двух генетических событий в опухолевой клетке с большой долей вероятности оказывает влияние как на прогноз течения заболевания, так и на выбор оптимальной терапевтической стратегии у этих пациентов, которая в настоящее время еще не сформирована.

Поступила / Received 12.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2022
Принята в печать / Accepted 11.05.2022

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753–763. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802905>.
- Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
- Malone K.E., Daling J.R., Doody D.R., Hsu L., Bernstein L., Coates R.J. et al. Prevalence and Predictors of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations in a Population-Based Study of Breast Cancer in White and Black American Women Ages 35 to 64 Years. *Cancer Res*. 2006;66(16):8297–8308. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0503>.
- Engel C., Fischer C. Breast Cancer Risks and Risk Prediction Models. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(1):7–12. <https://doi.org/10.1159/000376600>.
- Antoniou A., Pharoah P.D.P., Narod S., Risch H.A., Eyfjord J.E., Hopper J.L. et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with *BRCA1* or *BRCA2* Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72(5):1117–1130. <https://doi.org/10.1086/375033>.
- Chen S., Parmigiani G. Meta-Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* Penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
- Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis J.L., Domchek S.M., Eccles D., Nevanlinna H. et al. Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):134–147. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0775>.
- Levy-Lahad E., Friedman E. Cancer risks among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer*. 2007;96(1):11–15. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603535>.
- Wang X., Liu H., Maimaitiaili A., Zhao G., Li S., Lv Z. et al. Prevalence of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in Chinese patients with high-risk breast cancer. *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(6):e677. <https://doi.org/10.1002/mgg3.677>.
- Thompson D., Easton D. The Genetic Epidemiology of Breast Cancer Genes. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2004;9(3):221–236. <https://doi.org/10.1023/B:JOMG.0000048770.90334.3b>.
- Foulkes W.D. Germline *BRCA1* Mutations and a Basal Epithelial Phenotype in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(19):1482–1485. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg050>.
- Ratnam K., Low J.A. Current Development of Clinical Inhibitors of Poly(ADP-Ribose) Polymerase in Oncology. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1383–1388. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2260>.
- Lord C.J., Ashworth A. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8(4):363–369. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.06.016>.
- Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3785–3790. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0812>.
- Lord C.J., Ashworth A. PARP Inhibitors: The First Synthetic Lethal Targeted Therapy. *Science*. 2017;355(6330):1152–1158. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>.
- Shukla M.A., Barrera A.G., Gruschuk S.K., Layman R.M., Murthy R.K., Arun B.K. Abstract PS4-31: Characteristics of *HER2/neu* positive breast cancer among patients with and without germline *BRCA* mutations. *Cancer Res*. 2021;81(4_Suppl):PS4–31. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PS4-31>.
- Evans D.G., Lalloo F., Howell S., Verhoeve S., Woodward E.R., Howell A. Low prevalence of *HER2* positivity amongst *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers and in primary *BRCA* screens. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(3):597–601. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3697-z>.
- García-Parra J., Dalmases A., Moráncho B., Arpi O., Menéndez S., Sabbaghi M. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition enhances trastuzumab antitumor activity in *HER2* overexpressing breast cancer. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2725–2734. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.07.004>.
- Oh K.S., Nam A.R., Bang J.H., Seo H.R., Kim J.M., Yoon J. et al. Abstract 1079: A synthetic lethal strategy using *PARP* and *ATM* inhibition for overcoming trastuzumab-resistance in *HER2*-positive cancers. *Cancer Res*. 2021;81(13_Suppl):1079. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-1079>.
- Frenel J.S., Dalenc F., Pistilli B., de La Motte Rouge T., Levy C., Mouret-Reynier M.A. et al. 304P *ESR1* mutations and outcomes in *BRCA1/2* or *PALB2* germline mutation carriers receiving first line aromatase inhibitor + palbociclib (AI+P) for metastatic breast cancer (MBC) in the *PADA-1* trial. *Ann Oncol*. 2020;31:S364. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.406>.
- Zundelevich A., Dadiani M., Kahana-Edwin S., Itay A., Sella T., Gadot M. et al. Correction to: *ESR1* mutations are frequent in newly diagnosed metastatic and loco-regional recurrence of endocrine-treated breast cancer and carry worse prognosis. 2020 r. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01265-y>.
- Moeder C.B., Giltmane J.M., Harigopal M., Molinaro A., Robinson A., Gelmon K. et al. Quantitative Justification of the Change From 10% to 30% for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Scoring in the American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guidelines: Tumor Heterogeneity in Breast Cancer and Its Implications for Tissue Microarray – Based Assessment of Outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5418–5425. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.8033>.
- Seol H. Intratumoral heterogeneity of *HER2* gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod Pathol*. 2012;25(7):938–948. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.36>.
- Lee H.J., Seo A.N., Kim E.J., Jang M.H., Suh K.J., Ryu H.S. et al. *HER2* Heterogeneity Affects Trastuzumab Responses and Survival in Patients With *HER2*-Positive Metastatic Breast Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2014;142(6):755–766. <https://doi.org/10.1309/AJCP1RL4GUVGK3YX>.
- Lee K., Jang M.H., Chung Y.R., Lee Y., Kang E., Kim S.W. et al. Prognostic significance of centromere 17 copy number gain in breast cancer depends on breast cancer subtype. *Hum Pathol*. 2017;61:111–120. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.12.004>.
- Hanna W.M., Rüschoff J., Bilous M., Coudry R.A., Dowsett M., Osamura R.Y. et al. *HER2* in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity. *Mod Pathol*. 2014;27(1):4–18. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.103>.
- Ahn S., Kim H.J., Kim M., Chung Y.R., Kang E., Kim E.K. et al. Negative Conversion of Progesterone Receptor Status after Primary Systemic Therapy Is Associated with Poor Clinical Outcome in Patients with Breast Cancer. *Cancer Res Treat*. 2018;50(4):1418–1432. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.552>.
- De La Cruz L.M., Harhay M.O., Zhang P., Ugras S. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Cancer Subtype: Does Subtype Change and, if so, How?: IHC Profile and Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(12):3535–3540. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6608-1>.
- 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>.

Информация об авторах:

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

Качмазов Андрей Александрович, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; SPIN-код: 7547-7725; andrewkachmazov@gmail.com

Призова Наталия Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; SPIN-код: 9563-3579; sonrisa3n@mail.ru

Пайчадзе Анна Александровна, к.м.н., научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; SPIN-код: 7492-2030; paiann@mail.ru

Устинова Татьяна Васильевна, к.м.н., сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; SPIN-код: 3638-0120; t.v.rafeyenko@gmail.com

Дешкина Татьяна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; SPIN-код: 5950-5474; gew9@yandex.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Information about the authors:

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-code: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; SPIN-code: 2787-5414; kornietskaya@mail.ru

Andrei A. Kachmazov, Junior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; SPIN-code: 2787-5414; andrewkachmazov@gmail.com

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; sonrisa3n@mail.ru

Anna A. Paichadze, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7912-8055>; SPIN-code: 2787-5414; paiann@mail.ru

Tatiana V. Ustinova, Cand. Sci. (Med.), Employee of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; SPIN-code: 2787-5414; t.v.rafeyenko@gmail.com

Tatiana I. Deshkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; SPIN-code: 2787-5414; rew9@yandex.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Ингибиторы контрольных точек в терапии немелкоклеточного рака легкого при прогрессировании в головной мозг (клиническое наблюдение)

Л.Ю. Владимирова, И.Л. Попова, Н.А. Абрамова, М.А. Теплякова[✉], teplyakova0308@gmail.com, Н.М. Тихановская, А.А. Льянова, А.Э. Сторожакова, Л.А. Рядинская, С.Н. Кабанов, Е.А. Калабанова

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

Резюме

Развитие нового направления противоопухолевой лекарственной терапии – иммунотерапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек, нацеленных на PD-1/PD-L1, – в значительной степени изменило подходы к лечению распространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Многие клинические исследования показали клиническую пользу, а также длительный эффект этих препаратов. В настоящее время актуальна проблема лечения пациентов после прогрессирования заболевания на фоне применения ингибиторов контрольных точек. Не меньшим по актуальности является вопрос выбора правильной и максимально эффективной тактики лечения больных НМРЛ при олигопрогрессировании, а также абскопальном эффекте. В данной работе приведено описание клинического случая пациентки с аденокарциномой легкого без драйверных мутаций с PD-L1-позитивным статусом, которой после химиотерапии второй линии лечения по поводу прогрессирования заболевания проведено лечение ниволумабом, а также после олигопрогрессирования заболевания в головной мозг проведена стереотаксическая лучевая терапия метастатического поражения и продолжена терапия ниволумабом. Достигнут частичный регресс метастазов с длительным сохранением эффекта на фоне продолжающегося лечения ниволумабом в течение 24 мес. Отмечается удовлетворительная переносимость терапии: нежелательных явлений не наблюдалось. Пациентка сохраняет полученный результат в течение 1,5 лет.

Ключевые слова: ниволумаб, немелкоклеточный рак легкого, метастазы в головной мозг, абскопальный эффект, лучевая терапия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Теплякова М.А., Тихановская Н.М., Льянова А.А., Сторожакова А.Э., Рядинская Л.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А. Ингибиторы контрольных точек в терапии немелкоклеточного рака легкого при прогрессировании в головной мозг (клиническое наблюдение). *Медицинский совет.* 2022;16(9):186–192. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-186-192>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Checkpoint inhibitors in non-small cell lung carcinoma therapy for progression to the brain (clinical observation)

Lyubov Yu. Vladimirova, Irina L. Popova, Natalia A. Abramova, Maria A. Teplyakova[✉], teplyakova0308@gmail.com, Natalia M. Tikhonovskaya, Aza A. Lianova, Anna E. Storozhakova, Lyudmila A. Ryadinskaya, Sergey N. Kabanov, Elena A. Kalabanova

National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Abstract

The development of a new area of antitumor drug therapy, immunotherapy using immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1, has significantly changed approaches to the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Many clinical trials have demonstrated the clinical benefit as well as the long-term effect of these drugs. Currently, the problem of treatment of patients after disease progression against the background of the use of checkpoint inhibitors is relevant. Equally relevant is the issue of choosing the correct and most effective treatment tactics for NSCLC patients with oligoprogression, as well as with abscopal effect. This paper describes a clinical case of a patient with lung adenocarcinoma without driver mutations with PD-L1-positive status, who was treated with nivolumab after second-line chemotherapy for disease progression, and after oligoprogression of the disease into the brain was given stereotactic radiotherapy of metastatic lesion and continued therapy with nivolumab. Partial regression of metastases was achieved with a prolonged effect on the background of continued treatment with nivolumab for 24 months. Tolerability of therapy was satisfactory: no adverse events were observed. The patient retained the result for 1.5 years.

Keywords: nivolumab, non-small cell lung cancer, brain metastases, abscopic effect, radiation therapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors

For citation: Vladimirova L.Yu., Popova I.L., Abramova N.A., Teplyakova M.A., Tikhanovskaya N.M., Lianova A.A., Storozhakova A.E., Ryadinskaya L.A., Kabanov S.N., Kalabanova E.A. Checkpoint inhibitors in non-small cell lung carcinoma therapy for progression to the brain (clinical observation). *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(9):186–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-186-192>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких является ведущей причиной смерти от рака во всем мире [1]. Крупные клинические исследования показали, что некоторые виды молекулярно-направленной терапии способны успешно лечить пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Использование ингибиторов контрольных точек, нацеленных на PD-1/PD-L1, получило широкое распространение в клинической практике [2].

Разработка ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) значительно изменила подход к лечению рака легких, продемонстрировав общее улучшение выживаемости [3]. Современные ИКТ – ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб и дурвалумаб были одобрены во многих странах для лечения пациентов с НМРЛ на основании клинических испытаний III фазы [4–8]. Кроме того, лечение ИКТ или ИКТ в сочетании с химиотерапией показало преимущество над химиотерапией в качестве терапии первой линии [9, 10]. Однако большинство пациентов с НМРЛ в конечном итоге приобретают резистентность к лечению ИКТ. В настоящее время цитотоксическая химиотерапия является стандартным методом лечения распространенного НМРЛ после прогрессирования на фоне лечения ИКТ. Было опубликовано несколько сообщений о повторном введении ИКТ после прогрессирования у пациентов с меланомой, которые включали монотерапию ипилимумабом или комбинированную терапию с ипилимумабом и ниволумабом [11, 12]. Эти сообщения показали, что продолжение терапии ИКТ после прогрессирования может быть эффективным для некоторых пациентов [13, 14].

Выбор пациентов, подходящих для продолжения терапии ИКТ после прогрессирования, определил актуальность случая из практики, который с согласия пациентки мы хотим предложить вниманию читателей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Т. 69 лет находилась на обследовании и лечении в нашем учреждении с 10.05.2018.

Особенности течения заболевания

Пациентка отметила появление кашля в мае 2017 г., за медицинской помощью не обращалась. В апреле 2018 г. обратилась к врачу общеклинической сети, где при обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки выявлено затемнение в правом легком. Выполнены компьютерная томограмма грудной клетки, фибробронхоскопия – выявлена периферическая опухоль нижней доли правого легкого с централизацией. При гистологи-

ческом исследовании обнаружена немелкоклеточная карцинома (аденокарцинома). Обратилась в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

При пересмотре КТ грудной клетки: периферическое образование 3,0 x 2,4 см с повреждением правого сегментарного (9-го сегмента) бронха. В легочной ткани справа мтс-очаг до 2,7 см в прилегающей зоне опухоли, связанный с костальной плеврой, внутригрудные лимфоузлы: верхнесредостенные до 2,0 см, ретрокаважные до 2,3 см, бифуркационные до 1,6 см, аортального окна до 1,2 см, бронхопульмональные справа до 1,3 см. Костные структуры без структурных и деструктивных изменений.

Выполнено КТ головного мозга: вещество мозга без очагов, пазухи воздушны, костные структуры без деструкции. На КТ органов брюшной полости и малого таза: в печени без очагов, забрюшинные лимфоузлы не увеличены, костные структуры без деструкции.

ФБС №566/39589. Заключение: перибронхиально-узловой с-г нижней доли правого легкого с поражением 8, 9, 10-го сегментов.

При пересмотре ГА в биоптатах пласты карциномы, вероятнее всего, аденокарциномы. Материал передан для поиска молекулярно-генетических мишеней.

В результате проведенного обследования был установлен клинический диагноз: (С34.3). Периферический с централизацией рак нижней доли правого легкого с мтс в нижнюю долю правого легкого Т3N3M0, ст. IIIB, кл. гр. II.

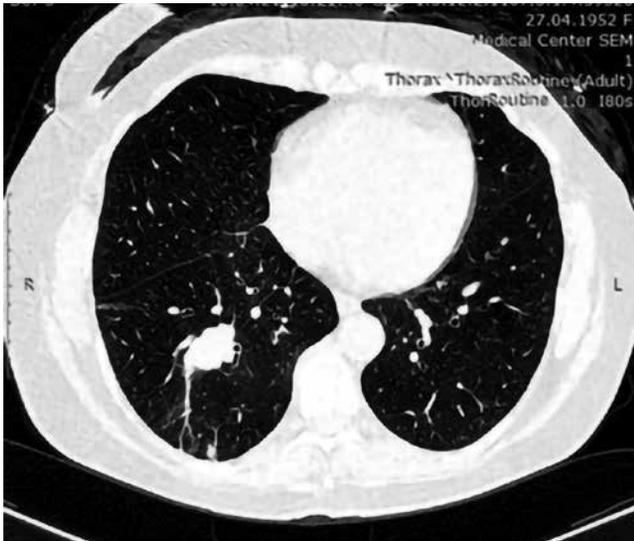
С мая по июль 2018 г. проведено 3 курса ПХТ 1-й линии, введено в каждом: цисплатин 75 мг/м² и гемцитабин 1000 мг/м² в/в кап. с перерывом в 21 день.

При контрольной КТ в августе 2018 г. периферическая с централизацией опухоль нижней доли правого легкого 1,9 x 2,1 см с тяжами к костальной плевре, гиповентиляция, пневмонит нижней доли справа, в S9 мтс-очаг 2,12 см, в динамике отмечается уменьшение размеров опухолевого узла и ранее выявленного мтс-очага в нижней доле правого легкого, появление ранее не определявшихся немногочисленных метастатических очагов в легких с обеих сторон до 0,9 см (наибольший справа на границе S7-S10) и внутригрудных антекаважных лимфоузлов до 1,1 см. Остальные внутригрудные лимфоузлы: без значимой динамики. Таким образом, отмечено прогрессирование за счет появления новых очагов.

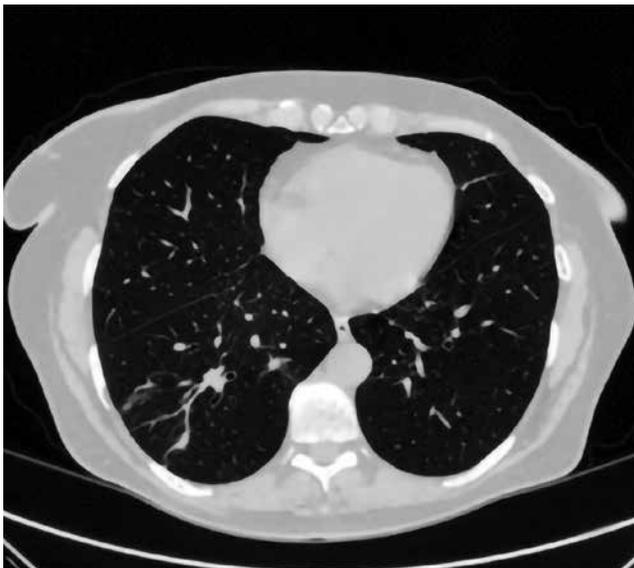
СРКТ головного мозга (август 2018 г.): вещество мозга без очагов, пазухи воздушны, костные структуры без деструкции.

ФБС (август 2018 г.): состояние после 3 курсов ПХТ по поводу рака правого легкого без выраженной эндоскопической динамики. Перибронхиально-узловой с-г V8 правого легкого.

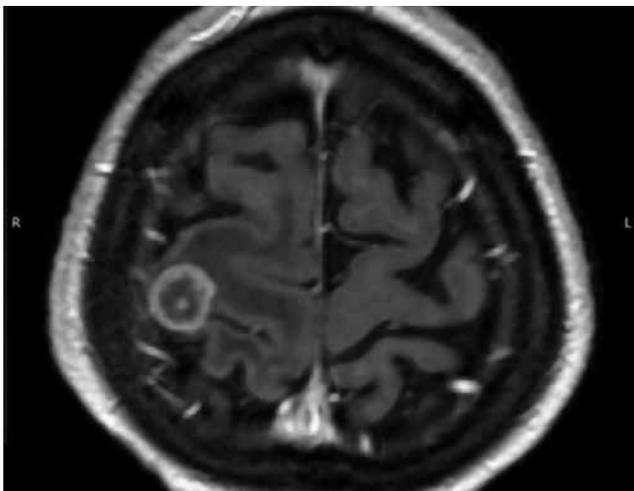
● **Рисунок 1.** До начала терапии ниволумабом
● **Figure 1.** Before nivolumab therapy



● **Рисунок 2.** После 7 введений ниволумаба
● **Figure 2.** After 7 treatments with nivolumab



● **Рисунок 3.** Метастатический очаг правой теменной доли
● **Figure 3.** Metastatic focus of the right parietal lobe



Выполнена ИГХ (в сентябре 2018 г.): морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствует G3 аденокарциноме (ТТФ-1+) солидного строения с инвазией стенки бронха.

С сентября 2018 по ноябрь 2018 г. проведено 3 курса 2-й линии ПХТ, введено в каждом: цисплатин 75 мг/м², паклитаксел 175 мг/м² в/в кап., каждые 3 нед.

При контрольной СРКТ органов грудной клетки в ноябре 2018 г. периферическая с централизацией опухоль нижней доли правого легкого 2,4 x 2,2 см без динамики от 08.2018 г., гиповентиляция нижней доли справа, пневмонит средней доли справа, с обеих сторон мтс-очагов до 2,5 см (наибольший справа), справа среднедолевой бронх сужен, деформирован. Внутригрудные лимфоузлы: ретрокаваальные до 1,4 см, бифуркационные до 1,8 см, аортального окна до 1,5 см, бронхопульмональные справа до 2,4 см. Забрюшинные лимфоузлы до 1,3 см. Костные структуры без структурных и деструктивных изменений. В динамике с 08.2018 г. отмечается увеличение размеров бронхопульмональных лимфоузлов справа, мтс-очагов правого легкого, уменьшение размера ретрокаваальных, аортальных лимфоузлов. По критериям RECIST – прогрессирование процесса.

СРКТ органов брюшной полости и малого таза: в печени без очагов, забрюшинные лимфоузлы увеличены: перигастральные до 1,7 см, парааортальные до 1,7 см, костные структуры без деструкции.

СРКТ головного мозга: вещество мозга без очагов, пазухи воздушны, костные без деструкции.

Параллельно, как было сказано ранее, выполнялись молекулярно-генетические исследования опухоли, по результатам которых мутаций в гене *EGFR*, а также в генах *ALK* и *ROS1* обнаружено не было. Однако при оценке статуса экспрессии гена *PD-L1* выявлена экспрессия *PD-L1* 95%.

С учетом полученных данных о гиперэкспрессии *PD-L1*, с декабря 2018 г. начата 3-я линия противоопухолевой терапии ниволумабом 3 мг/кг 1 раз в 14 дней, проведено 5 курсов.

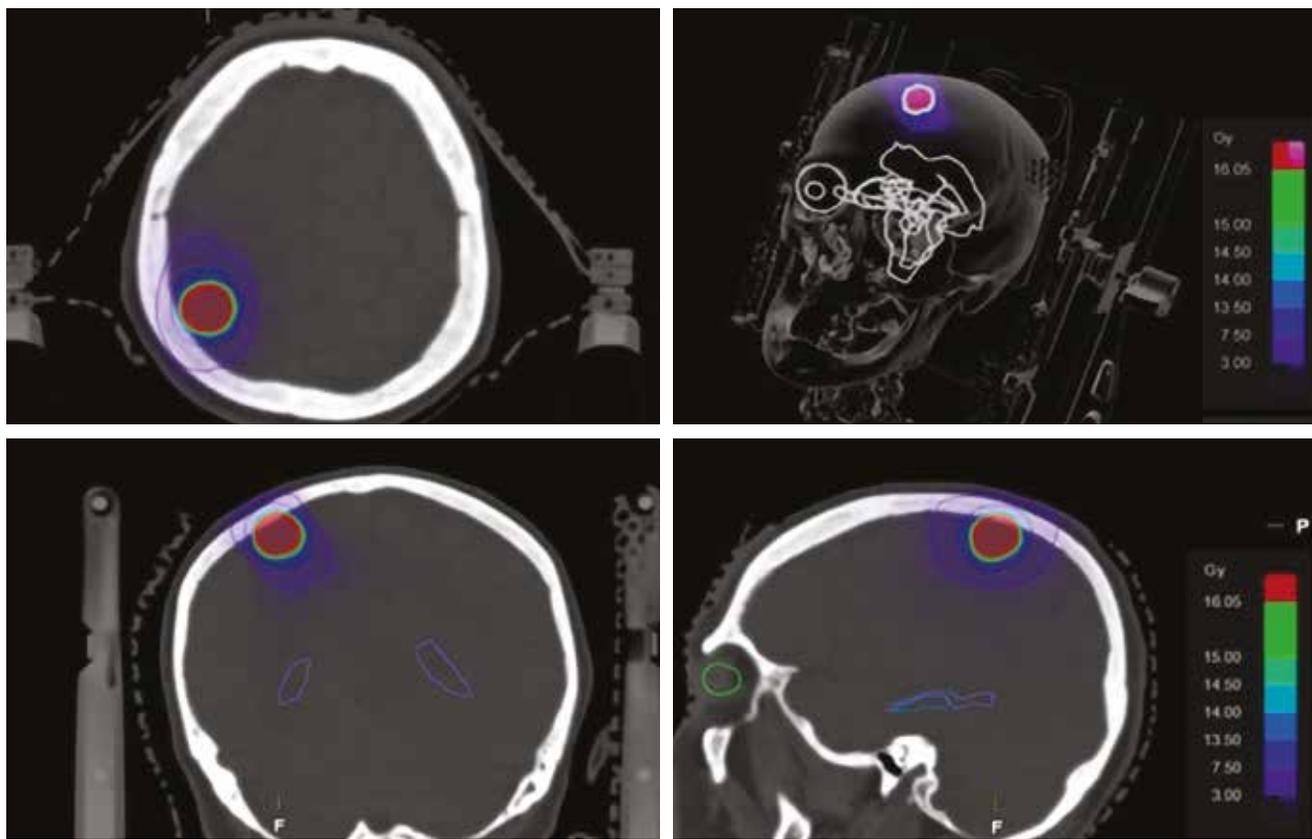
При контрольной СРКТ в феврале 2019 г.: в нижней доле правого легкого периферическая с централизацией опухоль 2,2 x 2,4 x 3,2 см. С обеих сторон метастатические очаги до 0,8 см. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. В динамике уменьшение размера метастатических очагов обоих легких, увеличение ателектазированной легочной ткани от 23.11.2018 г., размер опухоли без существенной динамики. Эффект по RECIST – стабилизация.

Продолжена терапия ниволумабом 3 мг/кг 1 раз в 14 дней.

СРКТ-контроль в апреле 2019 г. после 7 курсов, эффект по RECIST – полный регресс.

Продолжена терапия ниволумабом. Со стороны легких и лимфоузлов полный регресс сохранялся, но в июне 2019 г. при МРТ головного мозга выявлен конвекситальный в правой теменной доле мтс-очаг 7 мм с зоной перифокального вазогенного отека, который при повторной МРТ через 1 мес. (июль 2019 г.) увеличился до 15 мм с зоной перифокального вазогенного отека до 30 мм (рис. 3).

- **Рисунок 4.** Стереотаксическая лучевая терапия на метастазы в головном мозге
- **Figure 4.** Stereotactic radiation therapy for brain metastases



Консилиумом онкоцентра, с учетом олигопрогрессии, было решено продолжение иммунотерапии и выполнение стереотаксиса на очаг в головном мозге.

В августе 2019 г. проведен сеанс дистанционной стереотаксической лучевой терапии на линейном ускорителе Novalis Tx, Varian с использованием методики стереотаксической радиохирургии (SRS) на метастаз правой теменной доли головного мозга $V = 2,0 \text{ см}^3$. Доставка дозы реализована 3 динамическими ротациями. СОД = 24 Гр, РОД = 24 Гр, 1 фракция.

По результатам лучевой терапии выполнена МРТ головного мозга (сентябрь 2019 г.): в сравнении с МРТ от 19.08.2019 г. отмечается уменьшение размеров ранее выявленного образования, а также уменьшение степени выраженности перифокального отека.

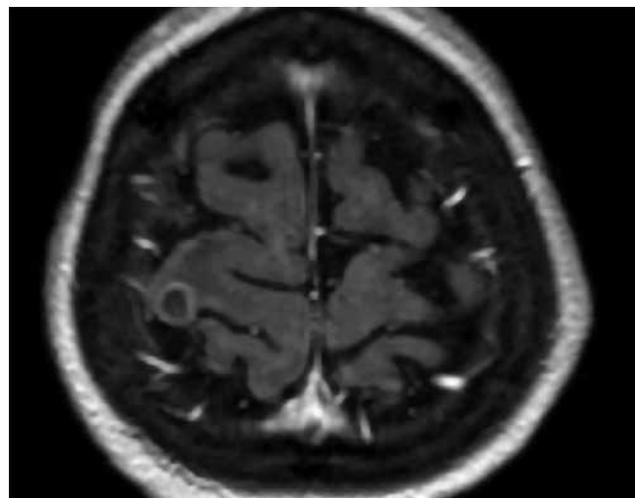
При обследовании в ноябре 2019 г.: МР-картина неполного патоморфоза кистозного мтс-поражения в правой теменной доле, стабилизация с 23.09.2019 г., в легких справа в средней и нижней долях участки пневмосклероза. Продолжена иммунотерапия ниволумабом 3 мг/кг 1 раз в 2 нед.

В январе 2020 г. при МРТ ГМ: МР-картина уменьшения объема солитарного мтс в правой теменной доле (положительная динамика). По данным СРКТ других мтс нет. Продолжена терапия ниволумабом в том же режиме.

При контрольной МРТ ГМ в июне 2020 г.: в сравнении с МРТ-исследованием от января 2020 г. динамика положительная в виде некоторого уменьшения размеров новообразования в правой теменной доле.

При контрольном обследовании в июне и августе 2020 г. по данным СРКТ новых очагов не определяется, по данным МРТ ГМ признаки стабилизации метастазов правой полушария. Продолжены курсы иммунотерапии по схеме: ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в 14 дней до декабря 2020 г. Нежелательных явлений у пациентки не было. В настоящее время признаков прогрессирования заболевания нет. Пациентка находится на динамическом наблюдении. Таким образом, общая выживаемость составила 40 мес., время до появления мтс в головной мозг – 14 мес., продолжительность иммунотерапии ниволумабом – 24 мес.

- **Рисунок 5.** После стереотаксической лучевой терапии
- **Figure 5.** After stereotactic radiotherapy



ОБСУЖДЕНИЕ

Метастазы в центральную нервную систему (ЦНС) встречаются у 24–44% пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [15]. Прогноз для пациентов с метастазами в ЦНС зависит от нескольких факторов, таких как возраст, работоспособность, количество метастазов в головной мозг, контроль системного заболевания и наличие неврологических симптомов [16, 17]. Однако прогноз в целом неблагоприятный, средняя продолжительность жизни составляет около 7 мес. [17].

Стандартные подходы к лечению метастазов в головной мозг в основном являются локальными и включают хирургическое вмешательство и лучевую терапию. Основным недостатком этих стратегий является необходимость отложить системное лечение, которое может иметь решающее значение у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием. Фактически 15% пациентов не получают дальнейшую системную терапию после проведения тотального облучения головного мозга (ТОГМ) из-за ранней смерти или плохой работоспособности [18]. Кроме того, ТОГМ часто приводит к долгосрочному снижению когнитивных функций [19].

В соответствии с текущими рекомендациями, разработанными Европейским обществом медицинской онкологии, системная терапия в отличие от локальной терапии на ГМ может использоваться у пациентов с метастазами в мозг, которые протекают бессимптомно, или испытывают лишь минимальные неврологические симптомы [20]. Эта рекомендация подтверждается результатами нескольких клинических испытаний, оценивающих роль иммунотерапии в лечении метастазов в головной мозг [18, 21, 22]. Важно отметить, что отсрочка лучевой терапии до развития симптомов, по-видимому, не имеет неблагоприятного влияния на дальнейшее течение заболевания [18, 21]. На сегодняшний день доступно достаточно мало данных об эффективности и безопасности продолжения терапии ИКТ. Насколько нам известно, доступные на сегодняшний день данные о клинической пользе от продолжения лечения чекпойнт-ингибиторами у пациентов с распространенным НМРЛ ограничены.

Ниволумаб представляет собой полностью человеческое антитело IgG4 к PD-1, которое было одобрено в терапии второй и последующих линий распространенного НМРЛ на основании результатов двух клинических исследований, демонстрирующих более высокую выживаемость при терапии ниволумабом по сравнению с доцетакселом [4, 5]. Данные относительно активности ниволумаба в ЦНС отсутствуют.

Одобрение ингибиторов иммунных контрольных точек против PD-1 для терапии НМРЛ изменило парадигму лечения. Представленный нами случай согласуется с данными S.B. Goldberg et al. [23], где была продемонстрирована внутричерепная активность и ответ на ниволумаб в небольшом исследовании на группе из 5 пациентов с НМРЛ и появлением метастазов в ГМ.

Важно отметить, что нежелательных явлений 3–4-й степени не наблюдалось. Однако нельзя сделать однозначных выводов из-за небольшого размера выборки.

Следует отметить, что в нашем клиническом наблюдении описан пациент с небольшим бессимптомным метастатическим поражением головного мозга.

Механизм действия ниволумаба на ЦНС также нуждается в уточнении. В частности, отсутствуют данные о концентрациях соединения в спинномозговой жидкости. Было высказано предположение, что этот эффект связан с «высвобожденными» Т-клетками, которые пересекают гематоэнцефалический барьер.

В целом наши данные предполагают, что ниволумаб в сочетании с лучевым лечением может проявлять внутричерепную активность у пациентов с НМРЛ и метастазами в ЦНС.

Эффективность лучевой терапии (ЛТ) в последние десятилетия в значительной степени повысилась, в основном благодаря улучшенному планированию лечения, визуализации и новым методам облучения. С другой стороны, предположения улучшить терапевтический индекс ЛТ путем комбинирования его с такими препаратами, как ингибиторы репарации ДНК, проапоптотические или антиангиогенные препараты, не были оправданы [24]. Однако с тех пор, как началась «эра иммунотерапии» в онкологии, появились новые результаты и подходы, основанные на сочетании лучевой терапии с иммунотерапией. Большой объем экспериментальных данных предоставил достаточно доказательств того, что некоторые эффекты ионизирующего излучения способствуют активации противоопухолевого иммунитета [25]. Широко известно, что ЛТ действует не только цитотоксически, но и может во многом изменить среду опухоли, в частности, модулируя иммунный ответ, и привести к абскопальному эффекту [26], что дает обоснование использования ИКТ в сочетании с ЛТ для повышения терапевтического ответа лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя нами описан единичный случай, мы считаем его ценным, поскольку перед каждым врачом стоит задача в определении оптимальной стратегии лечения для каждого пациента с НМРЛ с метастазами в головной мозг индивидуально, опираясь на максимально эффективные опции в лечении этого прогностически неблагоприятного и трудно поддающегося лечению метастазирования. Этот случай может свидетельствовать о потенциальной эффективности непрерывной терапии ИКТ в сочетании с локальными методами контроля над отдельными новыми метастатическими очагами, в частности, в головном мозге, у отдельных пациентов с распространенным НМРЛ, прогрессирующим после достижения первоначального клинического эффекта от лечения. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности продолжения терапии ИКТ у пациентов с НМРЛ. Большой и постоянно растущий объем доклинических и клинических данных, касаю-

щихся комбинации ИКТ с лучевой терапией, отражает огромный интерес научного и медицинского сообщества к иммунорadioтерапии. Имеются положительные результаты в клинике. Также предстоит решить и разобраться в определении наилучших последовательностей и схем лечения, которых следует придерживаться при сочетании ЛТ с ИКТ: какие биомаркеры необходимо учитывать при

отборе больных для иммунорadioтерапии, как увеличить (все еще очень ограниченное) количество системных противоопухолевых реакций, приводящих к абскопальному эффекту и др.



Поступила / Received 28.01.2022
Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2022
Принята в печать / Accepted 17.03.2022

Список литературы / References

1. Miller K.D., Goding Sauer A., Ortiz A.P., Fedewa S.A., Pinheiro P.S., Tortolero-Luna G. et al. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:425–445. <https://doi.org/10.3322/caac.21494>.
2. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Кабанов С.Н., Абрамова Н.А., Телякова М.А. и др. Некоторые аспекты применения ниволумаба в лечении метастатической меланомы (клинические наблюдения). *Медицинский совет.* 2021;(9):64–74. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>.
3. Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Кабанов С.Н., Абрамова Н.А., Телякова М.А. et al. Some aspects of nivolumab administration in treatment for metastatic melanoma (clinical cases). *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(9):64–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-9-64-74>.
4. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Czoszi T., Brahmer J.R. et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019;37(7):537–546. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
5. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>.
6. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P., Crino L., Eberhardt W.E., Poddubska E. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>.
7. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Perez-Gracia J.L., Han J.Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A Randomised Controlled Trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
8. Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., von Pawel J. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255–265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
9. Antonia S.J., Villegas A., Daniel D., Vicente D., Murakami S., Hui R. et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709937>.
10. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., Hui R., Czoszi T., Brahmer J.R. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
11. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S., Esteban E., Felip E., Garassino M.C. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
12. Pollack M.H., Betof A., Dearden H., Rapazzo K., Valentine I., Shoushtari A.N. et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(1):250–255. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx642>.
13. Lebbe C., Weber J.S., Maio M., Neyns B., Harmankaya K., Wolchok J.D. et al. Survival follow-up and ipilimumab retreatment of patients with advanced melanoma who received ipilimumab in prior phase II studies. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2277–2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl441>.
14. Watanabe H., Kubo T., Ninomiya K., Kudo K., Minami D., Murakami E. et al. The effect and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(8):762–765. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz066>.
15. Fujita K., Uchida N., Kanai O., Okamura M., Nakatani K., Mio T. Retreatment with pembrolizumab in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with nivolumab: Emerging reports of 12 cases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(6):1105–1109. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3585-9>.
16. Nayak L., Lee E.Q., Wen P.Y. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48–54. <https://doi.org/10.1007/s11912-011-0203-y>.
17. Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S., Phillips T., Wasserman T. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745–751. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00619-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00619-0).
18. Sperduto P.W., Kased N., Roberge D., Xu Z., Shanley R., Luo X. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):419–425. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0527>.
19. Lee D.H., Han J.Y., Kim H.T., Yoon S.J., Pyo H.R., Cho K.H. et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomized pilot study. *Cancer.* 2008;113(1):143–149. <https://doi.org/10.1002/cncr.23526>.
20. Attia A., Page B.P., Lesser G.J., Chan M. Treatment of radiation-induced cognitive decline. *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(4):539–550. <https://doi.org/10.1007/s11864-014-0307-3>.
21. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C., Reck M., Kerr K., Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl. 7):vii56–vii64. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds226>.
22. Robinet G., Thomas P., Breton J.L., Léna H., Gouva S., Dabouis G. et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) protocol 95-1. *Ann Oncol.* 2011;12(1):59–67. <https://doi.org/10.1023/a:1008338312647>.
23. Besse B., Le Moulec S., Senellart H., Mazieres J., Barlesi F., Dansin E. et al. Phase II study of bevacizumab in combination with first-line chemotherapy or second-line erlotinib in non-squamous NSCLC patients with asymptomatic untreated brain metastases (ML21823). *Ann Oncol.* 2012;23:ix426. [https://doi.org/10.1016/S0923-7534\(20\)33897-7](https://doi.org/10.1016/S0923-7534(20)33897-7).
24. Goldberg S.B., Gettinger S.N., Mahajan A., Chiang A.C., Herbst R.S., Szoln M. et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):976–985. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30053-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30053-5).
25. Chargari C., Magne N., Guy J.-B., Rancoule C., Levy A., Goodman K.A., Deutsch E. Optimize and refine therapeutic index in radiation therapy: overview of a century. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.001>.
26. Formenti S.C., Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(4):256–265. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs629>.
27. Frey B., Rückert M., Deloch L., Rühle P.F., Derer A., Fietkau R., Gaipl U.S. Immunomodulation by ionizing radiation-impact for design of radio-immunotherapies and for treatment of inflammatory diseases. *Immunol Rev.* 2017;280(1):231–248. <https://doi.org/10.1111/imr.12572>.

Информация об авторах:

Владимирова Любовь Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; vlu@aaanet.ru
Попова Ирина Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>; sofra09@rambler.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

Information about the authors:

Lyubov Yu. Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>; vlu@aaanet.ru

Irina L. Popova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4865-8832>; sofira09@rambler.ru

Natalia A. Abramova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>; pylulkin@mail.ru

María A. Teplyakova, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1957-4931>; teplyakova0308@gmail.com

Natalia M. Tikhonovskaya, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>; ntihanovskaya@mail.ru

Aza A. Lianova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8723-5897>; blackswan-11@mail.ru

Anna E. Storozhakova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of antitumor drug therapy No. 2, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0965-0264>; Scopus Author ID: 57045921800; Researcher ID: U-6202-2019; maymur@list.ru

Lyudmila A. Ryadinskaya, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5964-2513>; riadinskaya10@mail.ru

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

Elena A. Kalabanova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, National Medical Research Center of Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0158-3757>; Scopus Author ID: 57046062200; Researcher ID: V-2943-2019; alenakalabanova@mail.ru

Опыт коррекции лучевых реакций кожи средствами базового ухода. Клиническое наблюдение

А.Р. Ахтемзянов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1026-0709>, arturakhtem@mail.ru

С.М. Пиняева¹, <https://orcid.org/0000-0002-8886-190X>, mikumi@mail.ru

Е.Н. Николаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-4251-3624>, nikolekat@gmail.com

Т.Э. Эмильева², <https://orcid.org/0000-0003-4732-832>, emileva1995@gmail.com

¹ Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения злокачественных опухолей. Более 70% пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций нуждаются в ЛТ в рамках комбинированного лечения. Кожные реакции могут наблюдаться у 95% пациентов в процессе курса ЛТ или после его окончания. Клинически кожные лучевые реакции проявляются гиперемией, отеком, жжением и зудом кожи, что доставляет выраженный дискомфорт пациентам и снижает качество их жизни, особенно при локализации этих процессов на открытых частях тела. Также при некоторых локализациях злокачественных опухолей совместно с ЛТ применяются противоопухолевые лекарственные препараты, что, в свою очередь, приводит к увеличению частоты кожной токсичности и усугублению клинической картины. Своевременное выявление вышеперечисленных симптомов, их адекватная комплексная терапия с применением средств базового ухода за кожей может в значительной степени уменьшать или купировать их проявления. В статье приведен клинический опыт применения средств марки La Roche-Posay во время проведения лучевой и химиолучевой терапии (пациенты дали информированное согласие на публикацию клинических наблюдений).

Ключевые слова: лучевая терапия, кожная токсичность, базовый уход, химиолучевая терапия, радиационный дерматит

Для цитирования: Ахтемзянов А.Р., Пиняева С.М., Николаева Е.Н., Эмильева Т.Э. Опыт коррекции лучевых реакций кожи средствами базового ухода. Клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2022;16(9):193–198. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-193-198>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in correcting skin radiation reactions with basic care products. Clinical observation

Artur R. Akhtemzyanov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1026-0709>, arturakhtem@mail.ru

Svetlana M. Pinyaeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-8886-190X>, mikumi@mail.ru

Ekaterina N. Nikolaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-4251-3624>, nikolekat@gmail.com

Tancholpon E. Emileva², <https://orcid.org/0000-0003-4732-8321>, emileva1995@gmail.com

¹ City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya, St Petersburg, 197022, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Radiation therapy (RT) is one of the main methods of treatment of malignant tumors. More than 70% of patients with malignant tumors of various localizations require RT as part of their combination treatment. Cutaneous reactions can occur in up to 95% of patients during or after their treatment. Clinically, cutaneous radiation reactions are manifested by hyperemia, edema, burning and itching of the skin, which cause significant discomfort to patients and reduce their quality of life, especially if these processes are localized on the exposed parts of the body. Also in some localizations of malignant tumors together with RT are used antitumor drugs, which, in turn, increases the frequency of skin toxicity and worsens the clinical picture. Timely detection of the above symptoms, their adequate comprehensive therapy with the use of basic skin care products can significantly reduce or eliminate their manifestations. This article presents the clinical experience of using La Roche-Posay products during radiotherapy and chemoradiotherapy (the patients gave their informed consent for the publication of the clinical observations).

Keywords: Radiation therapy, skin toxicity, basic care, chemoradiotherapy, radiation dermatitis

For citation: Akhtemzyanov A.R., Pinyaeva S.M., Nikolaeva E.N., Emileva T.E. Experience in correcting skin radiation reactions with basic care products. Clinical observation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):193–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-193-198>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острая кожная токсичность встречается у большинства пациентов, проходящих курс ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ) [1–3]. Тяжелые кожные реакции не только снижают качество жизни, но и могут приводить к перерывам в лечении, что негативно сказывается на его отдаленных результатах и прогнозе для пациентов. Радиационный дерматит является наиболее частым осложнением лучевой терапии при облучении молочной железы и выявляется у 90% пациенток, при этом у 30% из них встречаются умеренные и тяжелые проявления [4, 5]. Примерно у 80–90% больных с опухолями органов головы и шеи во время лучевой терапии развивается радиационный дерматит [6, 7].

Для уменьшения проявлений побочных эффектов со стороны кожи используются различные лекарственные средства местного применения [7–9], которые могут снизить частоту возникновения осложнений, способствуют уменьшению тяжести их развития и позволяют провести курс лечения в полном объеме без перерывов [10, 11]. Однако единых подходов лечения острой кожной токсичности в настоящее время не разработано. Современные средства базового ухода за кожей марки La Roche-Posay (Cicaplast Baume B5 и Lipikar Baume AP+M) продемонстрировали хороший результат в комплексном лечении острой кожной токсичности при проведении ЛТ и ХЛТ.

Цель исследования – апробация и оценка эффективности средств базового ухода за кожей марки La Roche-Posay в реальной радиотерапевтической практике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка Л., 64 года, считает себя больной с марта 2021 г., когда она обратилась за помощью по поводу боли в грудном отделе позвоночника. При помощи компьютерной томографии (КТ) от 15.03.2021 г. был выявлен компрессионный перелом Th11–12 и участок уплотнения в левой молочной железе. На консультации нейрохирурга от 17.03.2021 г. подтвердились переломы тел Th11–12 со стенозом канала в стадии консолидации, также был выявлен системный остеопороз. УЗИ молочных желез от 13.04.2021 г. показало в левой молочной железе на границе верхних квадрантов опухолевый узел с тяжистыми контурами до 0,6 см в диаметре, в структуре кластер микрокальцинатов, интранодулярный кровоток. По результатам маммотеста от 15.04.2021 г. левой молочной железы был обнаружен на границе верхних квадрантов ближе к соску узел с тяжистым контуром до 0,7 см. 19.04.2021 г. было проведено иммуногистохимическое исследование: был определен инфильтративный протоковый рак G2, рецепторы эстрогенов (ER) – 8 баллов, рецепторы прогестеронов (PR) – 8 баллов, Her2/неу-негативный (1+), индекс пролиферативной активности (Ki-67) – 10%. При дообследовании данных о вторичных изменениях со стороны внутренних органов не было выявлено.

14.05.21 г. была выполнена онкопластическая резекция левой молочной железы по методике E.Hall-Findlay на нижней дермогланулярной ножке и биопсия сигнальных лимфоузлов. По результатам морфологического исследования послеоперационного материала был установлен диагноз: Рак левой молочной железы pT1bN0M0. С мая 2021 г. пациентка получает гормональную терапию анастрозолом.

- **Рисунок 1.** Радиационный дерматит 2-й степени (яркое покраснение кожи, кожа легко травмируется, очаговый влажный эпидермит с десквамацией, умеренный отек)
- **Figure 1.** Grade 2 radiation dermatitis (bright redness of skin, skin easily traumatized, focal moist epidermitis with desquamation, moderate edema)



С августа по сентябрь 2021 г. был проведен послеоперационный курс конвенциональной лучевой терапии на область остаточной ткани левой молочной железы, разовая очаговая доза (РОД) – 2 Грей (Гр), суммарная очаговая доза (СОД) – 50 Гр. Ближе к окончанию курса при СОД 40 Гр у пациентки был выявлен радиационный дерматит 2-й степени по классификации RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (рис. 1). Были назначены местные аппли-

● **Рисунок 2.** Положительная динамика в виде отсутствия гиперемии, отека и влажного эпидермита левой молочной железы

● **Figure 2.** Positive dynamics in the form of absence of hyperemia, edema, and moist epidermitis of the left breast



кации средствами базового ухода за кожей компании La Roche-Posay: Cicaplast Baume B5 и Lipikar Baume AP+M. Каждое средство пациентка наносила на пораженную кожу 3 раза в день до полного высыхания, чередуя их между собой. Регулярное их использование не позволило усугубить кожную токсичность и предотвратило присоединение бактериальной флоры, а также дало возможность завершить запланированный курс лучевой терапии. Через 10 дней на контрольном приеме была отмечена положительная динамика в виде отсутствия мокнутия, гиперемии и отека кожи левой молочной железы (рис. 2). Больной было рекомендовано продолжить местные аппликации средствами Lipikar Baume AP+M в течение 1 месяца. В настоящее время пациентка находится под наблюдением.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка М., 52 года, считает себя больной в течение года, когда впервые отметила боли в горле. За помощью не обращалась. Самостоятельно принимала консервативную терапию с непродолжительным положительным эффектом. В июне 2021 г. была направлена в Городской клинический онкологический диспансер для обследования и лечения. 18.06.2021 г. была выполнена биопсия новообразования ротоглотки. Гистологическое исследование от 21.06.2021 г. показало фрагменты структур плоскоклеточного рака G2 без ороговения. В результате КТ шеи от 21.06.2021 г. была получена КТ-картина новообразования глотки, на которой было выявлено утолщение мягкого неба, требующее дообследования, поставлен диагноз: имфаденопатия шеи слева и справа вторичного характера.

УЗИ органов брюшной полости и органов малого таза от 23.06.2021 г. не подтвердило данные о вторичном поражении. По данным рентгенографии органов грудной клетки от 24.06.2021 г. очаговые и инфильтративные изменения не были выявлены.

В связи с имеющейся у пациентки сопутствующей патологией почек была рекомендована химиолучевая терапия с еженедельным введением цетуксимаба. Цетуксимаб относится к группе моноклональных антител рецепторов эпидермального фактора роста (ингибитор EGFR), специфическим побочным эффектом ингибиторов EGFR является кожная токсичность, которая может достигать 90%, что, в свою очередь, усугубляет лучевые реакции кожи.

03.08.2021 г. было выполнено введение цетуксимаба в нагрузочной дозе (400 мг/м²). С 10.08.2021 г. был начат курс лучевой терапии на фоне цетуксимаба в поддерживающей дозе 250 мг/м² 1 раз в нед. После 4-го введения препарата и по достижении суммарной очаговой дозы в 34 Гр был отмечен радиационный дерматит 3-й степени (рис. 3), в связи с чем курс химиолучевой терапии был приостановлен.

Было начато комплексное симптоматическое лечение, которое включало антибактериальную терапию и местное применение средств Cicaplast Baume B5 и Lipikar Baume AP+M. Через 5 дн. на фоне проводимого лечения

- **Рисунок 3.** Радиационный дерматит 3-й степени (сливной влажный эпидермит за пределами кожных складок, отек кожи)
- **Figure 3.** Grade 3 radiation dermatitis (confluent moist epidermitis outside the skin folds, skin edema)



- **Рисунок 4.** Положительная динамика уменьшения отека кожи, объемов влажного эпидермита с десквамацией и гиперемии
- **Figure 4.** Positive dynamics in the form of decreased skin edema, decreased wet epidermitis with desquamation, decreased hyperemia



- **Рисунок 5.** Положительная динамика в виде отсутствия отека кожи и десквамации (радиационный дерматит 1-й степени)
- **Figure 5.** Positive dynamics in the form of absence of skin edema and desquamation (radiation dermatitis of the 1st Grade)



отмечалась положительная динамика в виде уменьшения отека кожи, уменьшения объемов влажного эпидермита с десквамацией, уменьшения гиперемии (рис. 4).

Через 12 дн. после начала местного лечения отмечена выраженная положительная динамика в виде отсутствия отека кожи и десквамации (рис. 5), в связи с чем химиолучевая терапия была продолжена.

Пациентке полностью был проведен запланированный курс химиолучевой терапии до суммарной очаговой дозы на первичную опухоль в 70 Гр. В настоящее время пациентка находится под наблюдением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Радиационный дерматит является одним из наиболее частых побочных эффектов у пациентов, получающих лучевую терапию [12–14]. Несмотря на его распространенность, не существует «золотого стандарта» для его профилактики и лечения. Многие из используемых в настоящее время средств и схем лечения часто основаны на неофициальных данных и исследованиях с недостаточной мощностью, а также на субъективных предпочтениях врачей [15–17]. Многие методы лечения не учитывают лежащие в основе патофизиологические изменения кожи, которые включают нарушение клеточного баланса между дермой и эпидермисом [18–20].

Опыт применения средств базового ухода за кожей показывает, что при проведении своевременной комплекс-

ной терапии радиоиндуцированных дерматитов можно значительно уменьшить его проявления в достаточно короткие сроки, а в некоторых случаях позволяет провести курс лучевой терапии без перерывов.

Cicaplast baume B5 – мультивосстанавливающее средство с доказанной эффективностью, которое может применяться в комплексной терапии купирования кожной токсичности во всех возрастных группах. Его формула создана на основе термальной воды La Roche-Posay и пантенола (провитамин B5) в концентрации 5%. Кроме ранозаживляющего действия средство оказывает противовоспалительный и антибактериальный эффекты, устраняет жжение, успокаивает сухие и раздраженные участки. Насыщенная, питательная текстура защищает кожу, является барьером, препятствующим попаданию бактерий на поверхность кожи.

Lipikar Baume AP+M – бальзам тройного действия для сухой и склонной к атопии кожи. Липидовосполняющий бальзам увлажняет и успокаивает сухую кожу, способствуя, таким образом, уменьшению зуда и раздражения, интенсивно питает, длительно увлажняет, восстанавливает защитный барьер.

Представляется целесообразным дальнейшее проведение исследований со строгим дизайном по данной проблеме, которые должны включать в себя современное представление о патофизиологических изменениях, происходящих в коже во время проведения лучевой терапии, а также объективные и универсальные шкалы оценки лучевых повреждений и результатов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленных клинических случаях наглядно показана эффективность средств базового ухода за кожей в качестве элемента комплексной терапии, направленной на купирование нежелательных явлений со стороны кожных покровов во время комбинированного противоопухолевого лечения. Таким обра-

зом, средства марки La Roche-Posay Cicaplast baume B5 и Lipikar Baume AP+M доказали свою эффективность и рекомендованы к применению у пациентов с кожными проявлениями токсичности во время лучевой и химиолучевой терапии.



Поступила / Received 16.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 21.04.2022
Принята в печать / Accepted 29.04.2022

Список литературы / References

- 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>.
- McQuestion M. Evidence-based skin care management in radiation therapy: clinical update. *Semin Oncol Nurs.* 2011;27(2):e1–e17. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2011.02.009>.
- Bray F.N., Simmons B.J., Wolfson A.H., Nouri K. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016;6(2):185–206. <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0120-y>.
- Yee C., Wang K., Asthana R., Drost L., Lam H., Lee J. et al. Radiation-induced skin toxicity in breast cancer patients: a systematic review of randomized trials. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(5):e825–e840. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.06.015>.
- Ferreira E.B., Vasques C.I., Gadia R., Chan R.J., Guerra E.N.S., Mezzomo L.A. et al. Topical interventions to prevent acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2017;25(3):1001–1011. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3521-7>.
- Ramseier J.Y., Ferreira M.N., Leventhal J.S. Dermatologic toxicities associated with radiation therapy in women with breast cancer. *Int J Womens Dermatol.* 2020;6(5):349–356. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.07.015>.
- Wei J., Meng L., Hou X., Qu C., Wang B., Xin Y., Jiang X. Radiation-induced skin reactions: mechanism and treatment. *Cancer Manag Res.* 2018;11:167–177. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S188655>.
- Spalek M. Chronic radiation-induced dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:473–482. <https://doi.org/10.2147/CCID.S94320>.
- Malkinson F.D., Panizon R.G. Radiobiology and radio-therapy of skin diseases. In: Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.I. (eds.) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 6th ed. New York: McGraw Hill; 2003.
- Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2002;11(1):33–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11966833>.
- Richardson J., Smith J.E., McIntyre M., Thomas R., Pilkington K. Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17(6):478–484. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.04.013>.
- Barnett G.C., Wilkinson J.S., Moody A.M., Wilson C.B., Twyman N., Wishart G.C. et al. Randomized controlled trial of forward-planned intensity modulated radio-therapy for early breast cancer: interim results at 2 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):715–723. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.068>.
- McQuestion M. Radiation induced skin reactions. In: Haas M.A., Moore-Higgs G.J. (eds.) *Principles of skin care and the oncology patient.* Pittsburg, PA: Oncology Nursing Society; 2010. pp. 115–135.
- Salvo N., Barnes E., van Draanen J., Stacey E., Mitera G., Breen D. et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Curr Oncol.* 2010;17(4):94–112. <https://doi.org/10.3747/co.v17i4.493>.
- Handley A., Zain Z., Wood L., Whitehead A., Sanneh A., Barber D. et al. Mometasone furoate cream reduces acute radiation dermatitis in patients receiving breast radiation therapy: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(4):748–755. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.033>.
- Feight D., Baney T., Bruce S.D., McQuestion M. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for radiation dermatitis. *Clin J Oncol Nurs.* 2011;15(5):481–492. <https://doi.org/10.1188/11.CJON.481-492>.
- Yoshida E.J., Chen H., Torres M., Andic F., Liu H.-Y., Chen Z. et al. Reliability of quantitative ultrasonic assessment of normal-tissue toxicity in breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):724–731. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.066>.
- Hu S.C.-S., Hou M.-F., Luo K.-H., Chuang H.-Y., Wei S.-Y., Chen G.-S. et al. Changes in biophysical properties of the skin following radiotherapy for breast cancer. *J Dermatol.* 2014;41(12):1087–1094. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12669>.
- Akita S. Treatment of radiation injury. *Adv Wound Care.* 2014;3(1):1–11. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0403>.
- Ryan J.L. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):985–993. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.411>.

Информация об авторах:

Ахтемзянов Артур Рамильевич, врач-радиотерапевт, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; arturakhtem@mail.ru
Пиняева Светлана Михайловна, врач-радиотерапевт, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; mikumi@mail.ru
Николаева Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент, заведующая отделением радиотерапии №17, врач-радиотерапевт, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; nikolekat@gmail.com
Эмильева Танчолпон Эмильевна, ординатор кафедры онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; emileva1995@gmail.com

Information about the authors:

Artur R. Akhtemzyanov, Radiotherapist, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya alleya, St Petersburg, 197022, Russia; arturakhtem@mail.ru
Svetlana M. Pinyeva, Radiotherapist, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya alleya, St Petersburg, 197022, Russia; mikumi@mail.ru
Ekaterina N. Nikolaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Radiotherapy Department No. 17, Radiotherapist, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya, St Petersburg, 197022, Russia; nikolekat@gmail.com
Tancholpon E. Emileva, Resident of the Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; emileva1995@gmail.com

Возможности терапии метастатического тройного негативного рака молочной железы

Е.В. Глазкова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>, mdglazkova@gmail.com

М.А. Фролова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>

Э.Р. Израелян², <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>, e.israelyan@yandex.ru

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Резюме

Метастатический тройной негативный рак молочной железы (PMЖ) остается прогностически наиболее неблагоприятным среди всех вариантов PMЖ. Несмотря на активное внедрение в практику комбинаций цитостатиков с иммунотерапевтическими агентами, а также PARP-ингибиторов, основным методом лечения пациенток данной группы остается проведение последовательных линий химиотерапии (ХТ), медиана общей выживаемости которых не превышает 15 мес. Для данного подтипа PMЖ характерно быстрое развитие лекарственной резистентности на ранних этапах системного лечения и преимущественно висцеральный характер прогрессирования, что обуславливает низкую продолжительность жизни пациенток. Применение комбинации капецитабина и иксабепилона показало свою эффективность в лечении пациенток с опухолями, резистентными к терапии таксанами и антрациклинами. Применение данной комбинации характеризуется приемлемым и управляемым профилем токсичности. В настоящей работе представлен клинический случай терапии комбинацией иксабепилона и капецитабина пациентки с прогрессирующим раком молочной железы на фоне предшествующего применения таксанов, платиносодержащего дуплета ХТ и эрибулина. Данный подход совместно с проведением симптоматических лапароскопических и плевродеза позволил обеспечить общую выживаемость, превысившую 45 мес., с сохранением удовлетворительного функционального статуса пациентки.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, химиотерапия, иксабепилон, капецитабин, плевродез, токсичность

Для цитирования: Глазкова Е.В., Фролова М.А., Израелян Э.Р. Возможности терапии метастатического тройного негативного рака молочной железы. *Медицинский совет*. 2022;16(9):201–206. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-201-206>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy options for metastatic triple negative breast cancer

Elena V. Glazkova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>, mdglazkova@gmail.com

Mona A. Frolova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>

Edgar R. Israelyan², <https://orcid.org/0000-0002-6666-549X>, e.israelyan@yandex.ru

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

² Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia

Abstract

Metastatic triple-negative breast cancer remains the most unfavourable among all breast cancer subtypes from the prognostic point of view. Despite the active introduction into practice of combinations of cytostatics with immunotherapeutic agents, as well as PARP inhibitors, sequential lines of chemotherapy with the median overall survival which does not exceed 15 months remains the main method of treating patients in this group. This breast cancer subtype is characterized by a rapid development of drug resistance at the early stages of systemic treatment and a predominantly visceral progression, which determines a low life expectancy in patients. The combination of capecitabine and ixabepilone has proved to be effective in the treatment of tumours that are resistant to taxanes and anthracyclines. The use of this combination is characterized by an acceptable and controlled toxicity profile. This article presents a clinical case of therapy with a combination of ixabepilone and capecitabine of a patient with breast cancer progression during the previous therapy of taxanes, a platinum-based doublet chemotherapy and eribulin. This approach, together with symptomatic laparocentesis and pleurodesis, allowed for overall survival exceeding 45 months with the preservation of a satisfactory functional status of the patient.

Keywords: triple negative breast cancer, chemotherapy, ixabepilone, capecitabine, pleurodesis, toxicity

For citation: Glazkova E.V., Frolova M.A., Israelyan E.R. Therapy options for metastatic triple negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-201-206>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тройной негативный рак молочной железы (РМЖ) в эпоху активного развития противоопухолевого лечения остается наиболее прогностически неблагоприятным вариантом РМЖ [1]. В то время как для лечения других молекулярно-генетических вариантов РМЖ появляются эффективные комбинации первой линии терапии, позволяющие достоверно улучшить выживаемость больных, стандартом первых линий терапии для тройного негативного РМЖ остаются комбинации на основе таксанов и антрациклинов [2].

Для опухолей с экспрессией PD-L1 оптимальной опцией первой линии терапии является комбинация иммунотерапии и цитостатических агентов. В исследовании IMPASSION130 показано достоверное преимущество комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела в сравнении с монотерапией наб-паклитакселом для опухолей с экспрессией PD-L1: безрецидивная выживаемость при применении комбинации составила 7,5 мес. в сравнении с 5,0 мес. для монотерапии ($p < 0,001$). Также были отмечены различия в общей выживаемости – 25,0 мес. против 15,5 мес. [3]. Несмотря на обнадеживающие результаты исследования IMPASSION130, в исследовании MPASSION131 при применении комбинации атезолизумаба и паклитаксела не было получено достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с монотерапией паклитакселом [4].

В исследовании KEYNOTE-355 показано достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования до 9,7 мес. в группе комбинации пембролизумаба и химиотерапии (ХТ) в сравнении с 5,6 мес. для химиотерапии ($p = 0,0012$). Данные различия выявлены в группе экспрессии PD-L1 CPS ≥ 10 , определяемым иммуногистохимическим методом с использованием антитела 22C3 (при CPS менее 10 достоверных преимуществ при применении ХТ получено не было) [5]. Однако экспрессия PD-L1 определяется не более чем в 40% опухолей с тройным негативным фенотипом. Таким образом, применение данной терапевтической опции возможно лишь для части пациенток, в то время как для другой части пациенток, без подтвержденной экспрессии PD-L1 по данным валидированного теста, применение иммунотерапевтических препаратов не представляется целесообразным. При этом возможности последующих линий представляют собой ограниченный набор цитостатических агентов: гемцитабин, препараты платины, капецитабин, эрибулин [6, 7]. Для пациенток с мутацией *BRCA1/2* наибольшее преимущество выявляется при применении ДНК-повреждающих агентов в сравнении с микротрубочковыми агентами [8]. В качестве оптимальной опции терапии после прогрессирования на фоне применения таксанов и антрациклинов для данной категории больных может быть рассмотрена терапия PARP-ингибиторами: талазопарибом или олапарибом [9, 10].

Эпитилоны – новый класс препаратов, появившихся в последнее десятилетие, представителем которого явля-

ется иксабепилон. Механизм действия данных препаратов состоит в стабилизации микротрубочек, что приводит к нарушению клеточного деления и, как следствие, к апоптозу опухолевых клеток. Также при исследованиях на клеточных линиях РМЖ, резистентных к терапии таксанами и антрациклинами, было показано, что молекула иксабепилона в меньшей степени подвержена выведению из опухолевой клетки при помощи Р-гликопротеина и других механизмов обратного транспорта.

В исследовании II фазы было показано, что при применении монотерапии иксабепилоном (40 мг/м², 21-дневный курс) у пациенток с резистентностью к терапии таксанами и антрациклинами частота объективных ответов составила 11,5% [11]. При добавлении иксабепилона к капецитабину частота объективных ответов составила 34,7 против 14,3% для монотерапии капецитабином. Комбинация капецитабина и иксабепилона, согласно результатам исследования III фазы, позволяет увеличить медиану ВБП до 5,8 мес. в сравнении с 4,2 мес. для терапии капецитабином в монорежиме ($p = 0,0003$) [12].

При анализе данных лечения 443 пациенток с тройным негативным РМЖ, принимавших участие в 2 исследованиях III фазы, были получены достоверные преимущества комбинации капецитабина и иксабепилона в сравнении с монотерапией капецитабином: увеличение безрецидивной выживаемости составило 4,2 мес. в сравнении с 1,7 мес. ($p < 0,0001$) [13]. Применение комбинации капецитабина и иксабепилона характеризовалось приемлемым и управляемым профилем токсичности. Наиболее распространенным осложнением терапии иксабепилоном являлось развитие сенсорной полинейропатии (67% случаев), при этом частота развития сенсорной полинейропатии 3–4-й степени не превысила 21%, что сопоставимо с частотой развития полинейропатии 3–4-й степени на фоне терапии наб-паклитакселом или еженедельной терапией паклитакселом [11–14]. Развитие полинейропатии коррелирует с кумулятивной дозой иксабепилона [14]. Медиана времени до разрешения явлений полинейропатии до 1-й ст. составила 6 нед. на фоне редукции дозы иксабепилона на 20%.

В работе V. Valero et al. на материале 2 исследований III фазы была оценена эффективность терапии редуцированной дозой иксабепилона. В исследовании было показано, что редукция дозы иксабепилона на 20% в течение первых 4 курсов терапии не приводит к снижению частоты объективных ответов либо снижению медианы ВБП в сравнении с проведением терапии в полных дозах, либо к редукции доз после 4 курсов терапии [15]. Также в спектре негематологической токсичности отмечалось развитие явлений миалгии (33%), артралгии (20%) и астении (24%). Частота развития явлений ладонно-подошвенного синдрома для комбинации препаратов не отличалась значимо для таковой в группе монотерапии капецитабином (64%) [12].

Ниже приведено клиническое наблюдение применения комбинации иксабепилона и капецитабина в качестве 4-й линии ХТ диссеминированного тройного негативного РМЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 46 лет, обратилась в клинику в феврале 2016 г. с жалобами на узловое образование в правой молочной железе. По данным маммографии кожа правой молочной железы не была утолщена, в правой молочной железе имелся узел размером 4,5 x 3,2 см, в правой аксиллярной области л/у размером 2,5 см, в правой подключичной области л/у размером 1,2 см. Была выполнена CORE-биопсия, при гистологическом исследовании обнаружена инвазивная аденокарцинома неспецифического типа G2, PЭ 06, PП 06, HER2/neu 1+, Ki-67 – 85%. При дообследовании данных о наличии отдаленных мтс получено не было. Таким образом, при обращении у больной была установлена стадия опухолевого процесса T2N3M0. При генетическом тестировании мутаций *BRCA1/2* не было выявлено (проводилось секвенирование).

На первом этапе комплексного лечения с 26.02.2016 г. проводилась неоадьювантная ХТ по следующей схеме: паклитаксел в дозе 80 мг/м² + карбоплатин AUC2 ежедневно, 12 введений + велипариб в дозе 50 мг/плацебо ежедневно, затем 4 курса терапии по схеме AC (доксорубин в дозе 60 мг/м² + циклофосфамид в дозе 600 мг/м² 1 раз в 14 дней с поддержкой филграстимом 5 мкг/кг 2–16 сут.). По данным маммографии отмечалось уменьшение размеров образования в правой молочной железе и полная регрессия подключичных лимфатических узлов. 22.08.2016 г. была выполнена радикальная резекция правой молочной железы. При гистологическом исследовании опухолевый узел был представлен инвазивной карциномой неспецифического типа с признаками лекарственного патоморфоза 1-й ст., в 7 л/у метастазы рака с признаками патоморфоза 2-й ст. ИГХ: PЭ 06, PП 06, HER2/neu 1+, Ki-67 – 70%. С 02.11.2016 по 22.11.2016 гг. проводилась адьювантная ДЛТ на область правой молочной железы и зоны регионарного лимфооттока, РОД – 2,47 Гр, СОД – 40,05 Гр. С сентября 2016 г. по март 2017 г. было проведено 8 курсов адьювантной ХТ по схеме: капецитабин в дозе 2000 мг/м²/сут 1–14 дни 21-дневного цикла. Терапия капецитабином была осложнена ладонно-подошвенным синдромом 3-й ст., потребовавшим редукции дозы капецитабина до 1500 мг/м²/сут с 5-го дня курса терапии. С марта 2017 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования.

В августе 2018 г. у пациентки появились жалобы на увеличение правой молочной железы в размере, покраснение кожи правой молочной железы с переходом на кожу спины до задней аксиллярной линии. По данным маммографии было выявлено утолщение кожи правой молочной железы на всем ее протяжении, а также инфильтрация ткани правой молочной железы. Данных о наличии отдаленных метастазов не было получено, местный рецидив неоперабелен. С 11.09.2018 г. было проведено 8 циклов 1-й линии ХТ по схеме: паклитаксел в дозе 90 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни + атезолизумаб в дозе 840 мг/плацебо в 1-й, 15-й дни 28-дневного цикла. На фоне проведенного лечения была отмечена полная

регрессия отека кожи правой молочной железы и полная регрессия инфильтрации ткани. Проведение системной терапии было завершено в связи с развитием дозолимитирующей полинейропатии 2-й ст.

15.04.2019 г. была выполнена мастэктомия справа, биопсия парастеральных лимфатических узлов. По данным гистологического исследования удаленного материала узел в правой молочной железе имел размер 5,5 x 3 x 4 см с врастанием в дерму, был представлен инвазивной аденокарциномой неспецифического типа с врастанием в дерму с признаками патоморфоза 1-й ст., PЭ 06, PП 06, HER2/neu 0, Ki-67 – 75%, PD-L1 – 0% (SP142). С мая 2019 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением.

В августе 2020 г. было отмечено появление жалоб на одышку при физической нагрузке, кашель. По данным КТ было выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения правого легкого с развитием правостороннего плеврита. С 26.08.2020 г. начато проведение 2-й линии терапии по схеме: гемцитабин в дозе 1000 мг/м² + цисплатин в дозе 50 мг/м² 1 раз в 14 дней. После первого цикла терапии отмечалось улучшение общего состояния пациентки. По данным КТ от 19.10.2020 г. была зафиксирована полная регрессия плеврита, частичная регрессия очагов в легких. В связи с дозолимитирующей тромбоцитопенией 2-й ст. с 6 курса лечение было продолжено с редукцией дозы гемцитабина до 800 мг/м². На фоне лечения отмечалось прогрессирующее развитие анемии, достигшее к 10 курсу 3-й ст., а также тромбоцитопении 2-й ст., поэтому 10-й цикл был проведен цисплатином в монорежиме. С января 2021 г. в связи с дозолимитирующей токсичностью проведение 2-й линии ХТ прекращено, пациентка оставлена под динамическое наблюдение.

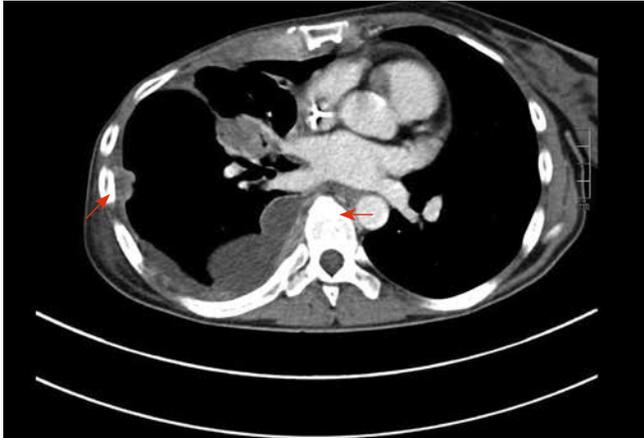
В мае 2021 г. от пациентки поступили жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, сухой кашель. По данным КТ был обнаружен субтотальный плеврит справа, утолщение плевры справа, ателектаз правого легкого. 31.05.2021 г. был выполнен торакоцентез справа, эвакуировано 5000 мл серозного отделяемого. С целью достижения плевродеза в правую плевральную полость после ее осушения был введен цисплатин в дозе 1 мг/кг на фоне гидратации в объеме 2500 мл. С июня по декабрь 2021 г. было проведено 9 циклов ХТ 3-й линии по схеме: эрибулин в дозе 1,4 мг/м² на 1-й, 8-й дни 21-дневного цикла. Клинически значимой токсичности на фоне проведения 3-й линии ХТ не отмечалось, наибольший ответ – частичная регрессия.

В декабре 2021 г. по данным КТ отмечалось прогрессирование за счет увеличения размеров очагов в легких, утолщения плевры справа, правостороннего плеврита (рис. 1). С 24.12.2021 г. начато проведение ХТ 4-й линии по схеме: иксабепилон в дозе 40 мг/м² в 1-й день + капецитабин в дозе 2000 мг/м²/сут в 1-й–14-й дни 21-дневного цикла. После 2 цикла терапии было отмечено развитие ладонно-подошвенного синдрома 1-й ст., стоматита 2-й ст., нейтропении 3-й ст., что потребовало задержки очередного курса терапии на 5 суток. По данным КТ после 2 циклов терапии выявлена стабилизация

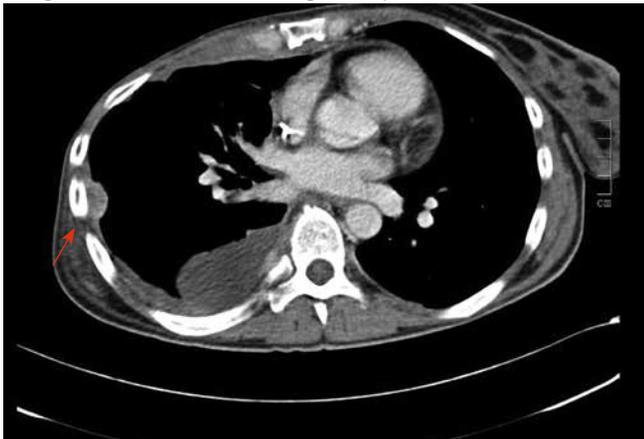
очагов в легких, незначительное увеличение плеврита. С 3-го цикла терапия продолжена с редукцией дозы иксабепилона на 20%, прием капецитабина был продолжен в полной дозе. На фоне редукции дозы иксабепилона рецидив нейтропении не отмечался. Контроль плеврита был достигнут на фоне назначения комбинации спиронолактона и торасемида.

Проведение 4-го цикла терапии осложнилось развитием ладонно-подошвенного синдрома 3-й ст., что потребовало отмены капецитабина с 10-х суток цикла. К 21-м сут. регрессия ладонно-подошвенного синдрома была снижена до 2-й ст. По данным КТ отмечалась стабилизация очагов в легких и уменьшение плеврита (рис. 1). В связи с развитием дозолимитирующей токсичности 5-й

- **Рисунок 1.** КТ перед началом 4-й линии химиотерапии
- **Figure 1.** CT performed before commencing the fourth-line chemotherapy



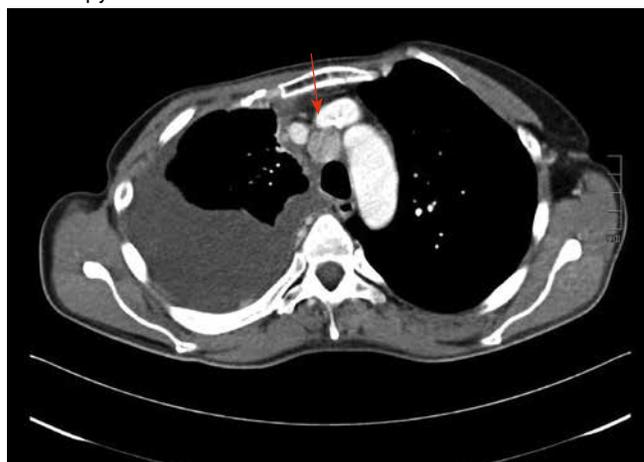
- **Рисунок 2.** Состояние после четырех циклов 4-й линии химиотерапии
- **Figure 2.** Condition following four cycles of the fourth-line chemotherapy



- **Рисунок 3.** Кожная токсичность на фоне приема редуцированной дозы капецитабина
- **Figure 3.** Skin toxicity during reduced-dose capecitabine therapy



- **Рисунок 4.** Прогрессирование после шести циклов 4-й линии химиотерапии
- **Figure 4.** Progression following six cycles of the fourth-line chemotherapy



курс терапии был проведен с редукцией дозы капецитабина до 1500 мг/м²/сут, дальнейшая редукция дозы иксабепилона не проводилась. Проведение 5-го цикла терапии также осложнилось развитием ладонно-подошвенного синдрома 3-й ст., сохранявшегося к началу 6-го цикла терапии (рис. 2).

С целью поддержания дозовой интенсивности терапии на фоне сохраняющейся дозимитирующей токсичности капецитабина 6-й курс терапии был проведен иксабепилоном в монорежиме. В интервале после 6-го цикла было отмечено развитие полинейропатии 1-й ст. По данным КТ от 28.04.2022 г. было выявлено увеличение размеров очагов в легких и нарастание плеврита (рис. 4). Клинически отмечалось нарастание одышки, появление болевого синдрома в грудной клетке справа. 13.05.2022 г. был выполнен торакоцентез справа, с 15.05.2022 г. была начата терапия винорелбином в дозе 60 мг/м² в 1-й, 8-й, 15-й дни перорально.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический пример показывает, что при рациональном применении последовательных линий ХТ возможно достичь показателя общей выживаемости более 45 мес. даже в ситуации ограниченных возможностей лекарственной терапии из-за отсутствия мишеней для применения иммунотерапии и PARP-ингибиторов.

Первые 3 линии терапии метастатического РМЖ у представленной пациентки сопровождались объективным ответом и значительной регрессией симптомов заболевания. Важно помнить, что медиана длительности 1-й линии при диссеминированном тройном негативном РМЖ составляет 12 нед., 2-й линии терапии – 9 нед., а 3-й линии терапии – около 4 нед. Это связано с висцеральным характером прогрессирования, а также с ранним развитием лекарственной резистентности [16]. С учетом этого, а также ввиду исчерпанности опцией последующей системной терапии стабилизация на фоне применения иксабепилона в комбинации с капецитабином в течение 18 нед. является значительным клиническим результатом.

Плевральный выпот является осложнением, значительно снижающим качество жизни больных диссеминированным РМЖ. Несмотря на проводимую системную терапию, плевральный выпот имеет тенденцию к рецидивированию, что требует повторного выполнения торакоцентеза. С целью снижения частоты выполнения торакоцентеза при различных солидных опухолях применялась методика плевродеза. Идеальный агент для плевродеза не определен: возможно применение как цитостатических агентов (препараты платины или блеомицин), так и антибиотиков (доксциклин), а также препаратов, обладающих вяжущим и местнораздражающим действием (повидон йод, нитрат серебра) [17–19].

Применение комбинации иксабепилона и капецитабина при достаточно высокой эффективности характеризовалось управляемым профилем токсичности, позволившим проводить селективную модификацию доз препаратов в зависимости от спектра возникающей токсичности. Гематологическая токсичность терапии была ассоциирована преимущественно с применением иксабепилона. В спектре наиболее распространенной негематологической токсичности ладонно-подошвенный синдром связан с применением капецитабина, в то время как полинейропатия характерна для всех агентов, воздействующих на микротрубочки [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов рандомизированных клинических исследований, а также в соответствии с опытом применения иксабепилона в клинической практике можно сделать вывод о том, что комбинация иксабепилона и капецитабина представляет собой неотъемлемую ступень терапии диссеминированного тройного негативного РМЖ, резистентного к терапии таксанами и антрациклинами.

Поступила / Received 29.04.2022
Поступила после рецензирования / Revised 14.05.2022
Принята в печать / Accepted 14.05.2022

Список литературы / References

- Dent R., Hanna W.M., Trudeau M., Rawlinson E., Sun P., Narod S.A. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):423–428. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0086-2>.
- Lu Y.-S., Im S.-A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Cardoso F. et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR + /HER2 – Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):851–859. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-3032>.
- Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>.
- Miles D., Gligorov J., André F., Cameron D., Schneeweiss A., Barrios C. et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(8):994–1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801>.
- Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S., Nowecki Z., Im S.-A., Yusuf M.M. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10265):1817–1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9).
- 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>.
- 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>.
- Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U., Kernaghan S., Kilburn L., Gazinska P. et al. A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer “BRCAness” subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>.
- Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.-A., Senkus E., Xu B. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>.
- Litton J.K., Hurvitz S.A., Mina L.A., Rugo H.S., Lee K.-H., Gonçalves A. et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1526–1535. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>.
- Perez E.A., Lerzo G., Pivot X., Thomas E., Vahdat L., Bosserman L. et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone (BMS-247550) in a Phase II Study of Patients With Advanced Breast Cancer Resistant to an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3407–3414. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3849>.
- Thomas E.S., Gomez H.L., Li R.K., Chung H.-C., Fein L.E., Chan V.F. et al. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5210–5217. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6557>.
- Rugo H.S., Roche H., Thomas E., Chung H.C., Lerzo G.L., Vasyutin I. et al. Efficacy and Safety of Ixabepilone and Capecitabine in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer: a Pooled Analysis From Two Large Phase III, Randomized Clinical Trials. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(6):489–497. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.024>.
- Vahdat L.T., Thomas E.S., Roché H.H., Hortobagyi G.N., Sparano J.A., Yelle L. et al. Ixabepilone-associated peripheral neuropathy: data from across the phase II and III clinical trials. *Support Care Cancer.* 2012;20(11):2661–2668. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1384-0>.
- Valero V., Vrdoljak E., Xu B., Thomas E., Gómez H., Manikhas A. et al. Maintenance of Clinical Efficacy After Dose Reduction of Ixabepilone Plus Capecitabine in Patients With Anthracycline- and Taxane-Resistant Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Analysis of Pooled Data From 2 Phase III Randomized Clinical Trials. *Clin Breast Cancer.* 2012;12(4):240–246. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.03.013>.
- Kassam F., Enright K., Dent R., Dranitsaris G., Myers J., Flynn C. et al. Survival Outcomes for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Implications for Clinical Practice and Trial Design. *Clin Breast Cancer.* 2009;9(1):29–33. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.n.005>.
- Sasaki T., Yasuda H., Nakayama K., Okinaga S., Suzuki T., Asada M. et al. A randomized phase II trial comparing carboplatin pleurodesis with cisplatin pleurodesis in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer (NSCLC) with malignant pleural effusions (MPE). *J Clin Oncol.* 2006;24(18 Suppl):17012–17012. https://doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.17012.
- Bakr R.M., El-Mahalawy I.I., Abdel-Aal G.A., Mabrouk A.A., Ali A.A. Pleurodesis using different agents in malignant pleural effusion. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2012;61(4):399–404. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2012.07.005>.
- Badrawy M.K.E., Ali R.E.-M., Hewidy A.A., El-Layeh M.A., Akl F.M.F., Shebl A. Efficacy and safety of intrapleural cisplatin versus silver nitrate in treatment of malignant pleural effusion. *Egypt J Brochol.* 2018;12(1):98–104. Available at: https://ejb.springeropen.com/articles/10.4103/ejb.ejb_39_17.
- Lee J.J., Swain S.M. Peripheral Neuropathy Induced by Microtubule-Stabilizing Agents. *J Clin Oncol.* 2006;24(10):1633–1642. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.0543>.

Информация об авторах:

Глазкова Елена Владимировна, к.м.н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mdglazkova@gmail.com

Фролова Мона Александровна, 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

Израелян Эдгар Рудикович, ординатор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 117; e.israelyan@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Glazkova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mdglazkova@gmail.com

Mona A. Frolova, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Edgar R. Israelyan, Resident Physician, Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; e.israelyan@yandex.ru