

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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 22

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, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,
Мария Старицына, 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 30 ноября 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» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	28.02.2022
№2	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	28.02.2022
№3	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	28.02.2022
№4	«Пульмонология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	31.03.2022
№5	«Акушерство и гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	31.03.2022
№6	«Терапия» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.03.2022
№7	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович</i>	30.04.2022
№8	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович</i>	30.04.2022
№9	«Онкология/онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина</i>	30.04.2022
№10	«Эндокринология» <i>гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна</i>	31.05.2022
№11	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	30.06.2022
№12	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	30.06.2022
№13	«Дерматология/косметология» <i>гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна</i>	31.07.2022
№14	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	31.07.2022
№15	«Гастроэнтерология» <i>гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич</i>	30.09.2022
№16	«Акушерство и гинекология» <i>гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович</i>	30.09.2022
№17	«Кардиология» <i>гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович</i>	30.09.2022
№18	«Пульмонология» <i>гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич</i>	30.09.2022
№19	«Педиатрия» <i>гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна</i>	31.10.2022
№20	«Оториноларингология» <i>гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович</i>	31.10.2022
№21	«Неврология/ревматология» <i>гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич</i>	31.10.2022
№22	«Онкология/онкогематология» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина</i>	30.11.2022
№23	«Поликлиника» <i>гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович</i>	30.12.2022



Founder and publisher:
REMIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Mariya Staritsyna,
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 November 30, 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

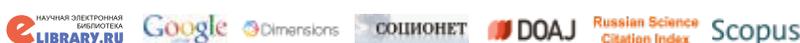
The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or 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</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.04.2022
№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/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	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., академик 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. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)
Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)
Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)
Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)
Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)
Вербовой А.Ф., эксперт РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*эндокринология*)
Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)
Вялова А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)
Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)
Гнуссаев 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., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)
Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)
Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)
Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)
Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)
Кудзенабаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)
Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)
Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)
Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)
Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)
Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)
Мишушкин 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*)
Свиштухин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)
Семилгазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российской общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)
Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)
Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)
Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)
Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)
Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)
Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)
Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

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

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

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

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

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

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. 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

Роль рентгенологических методов исследования с контрастным усилением на этапах ранней диагностики и оценки распространенности рака легкого	8
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Иммунотерапия

Юдин Д.И., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Чех Е.А., Чубенко В.А., Левченко Н.В., Козлов В.В., Степанова Е.О., Саранцева К.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Юкальчук Д.Ю. Первые результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в России	12
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Таргетная терапия

Лубенникова Е.В., Корниецкая А.Л., Дорофеева Н.С., Россоха Е.И., Маркарова Е.В., Юдина И.В., Базаева И.Я., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Жуликов Я.А., Стасенко Е.В., Устинова Т.В., Царева А.С., Артамонова Е.В. Терапия BRCA-ассоциированного метастатического рака молочной железы. Эффективность и безопасность применения талазопариба в реальной клинической практике	21
Фролова М.А., Стенина М.Б. Опыт применения палбоциклиба в реальной клинической практике в Российской Федерации	30
Реутова Е.В. Лорлатиниб – новые возможности в лечении ALK-позитивных пациентов	36
Гречухина К.С., Воронцова К.А., Филоненко Д.А., Тютюнник П.С., Щадрова В.В., Глебовская В.В., Жукова Л.Г. Место рибоциклиба в лечении люминального HER-2-негативного метастатического рака молочной железы с метастазами в центральную нервную систему	42

Онкоурология

Румянцев А.А. Лечение метастатического рака мочевого пузыря: исторические и современные аспекты	52
Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Попов А.Ю., Оганян В.А., Русаков И.Г., Костин А.А. Опыт применения атезолизумаба в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы	58
Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Попов А.Ю., Русаков И.Г., Карельская Н.А., Чевина А.А., Жолболду П. Реактуализация сунитиниба в терапии метастатического почечно-клеточного рака	65

Онкогематология

Семочкин С.В. Практические аспекты применения эритропоэстимулирующих препаратов у пациентов онкогематологического профиля	74
Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В. Опыт терапии акалабрутинибом у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов	86

Поддерживающая терапия

Королева И.А., Копп М.В. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией	92
Балаева Д.А., Романов Д.С. Курация пациентов с острым лучевым дерматитом. Современные тенденции и клинические примеры	103
Румянцев А.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты применения пролонгированных колониестимулирующих факторов	112

Оригинальные исследования

Яргунин С.А., Шойхет Я.Н., Пятаков С.Н. Пластическая хирургия меланомы кожи как фактор лучшей выживаемости пациентов	120
Антонова Е.Ю., Мороз Е.А., Джанян И.А., Волков А.Ю., Лактионов К.К., Бредер В.В. Оптимальный выбор лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламеллярной карциномой печени	130

Обзоры

Савченко И.В., Бредер В.В., Стилиди И.С., Лактионов К.К., Кудашкин Н.Е., Егорова А.В., Чулкова С.В. Вторая линия лекарственной терапии билиарного рака	136
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Клиническое наблюдение

Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф., Савчина В.В., Карагодина Ю.Б., Качмазов А.А. PIK3CA-мутированный рак молочной железы: от исследований к клинической практике	148
Кузьмина В.А., Лактионов К.К., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Денисова Е.С. Клинический случай длительного контроля над заболеванием у пациентки с EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого	154

Content

News, discoveries and events

Role of contrast enhancement at the early diagnosis and assessment of the lung cancer prevalence 8

Immunotherapy

Yudin D.I., Laktionov K.K., Moiseenko F.V., Ponomarenko D.M., Chekh E.A., Chubenko V.A., Levchenko N.V., Kozlov V.V., Stepanova E.O., Sarantseva K.A., Denisova E.S., Ardzinba M.S., Yukalchuk D.Yu.
First results of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer in Russia 12

Targeted therapy

Lubennikova E.V., Kornietskaya A.L., Dorofeeva N.S., Rossokha E.I., Markarova E.V., Yudina I.V., Bazaeva I.Y., Bolotina L.V., Deshkina T.I., Zhulikov Ya.A., Stasenko E.V., Ustinova T.V., Tsareva A.S., Artamonova E.V.
Therapy of BRCA-associated metastatic breast cancer. Efficacy and safety of talazoparib in the real-world clinical practice. 21

Frolova M.A., Stenina M.B.
Real clinical practice patterns of palbociclib usage in Russian Federation. 30

Reutova E.V.
Lorlatinib: new therapeutic options for ALK-positive patients 36

Grechukhina K.S., Vorontsova K.A., Filonenko D.A., Tyutyunnik P.S., Shchedrova V.V., Glebovskaya V.V., Zhukova L.G.
Role of ribociclib in treatment of luminal Her-2-negative mBC with CNS metastases 42

Oncourology

Rumyantsev A.A.
Treatment of metastatic bladder cancer: current and historical aspects 52

Gritskovich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V., Popov A.Y., Oganyan V.A., Rusakov I.G., Kostin A.A.
Atezolizumab as first-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma 58

Gritskovich A.A., Baitman T.P., Popov A.Y., Rusakov I.G., Karelskaya N.A., Chevina A.A., Zholboldu P.
Reactualization of sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma 65

Oncohematology

Semochkin S.V.
Practical aspects of the use of erythropoiesis-stimulating agent in patients with hematological malignancy 74

Piskunova I.S., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Plastinina L.V.
Experience of using acalabrutinib therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. 86

Supportive therapy

Koroleva I.A., Kopp M.V.
Oral combination of netupitant and palonosetron for the of nausea and vomiting induced by chemotherapy. 92

Balaeva D.A., Romanov D.S.
Treatment of patients with acute radiation dermatitis. Current trends and clinical examples 103

Rumyantsev A.A.
Clinical and pharmaco-economic aspects of the use of prolonged colony-stimulating factors 112

Original research

Yargunin S.A., Shoykhet Ya.N., Pyatakov S.N.
Plastic surgery of skin melanoma as a factor of better survival of patients 120

Antonova E.Yu., Moroz E.A., Dzhanyan I.A., Volkov A.Yu., Laktionov K.K., Breder V.V.
Optimal choice of drug antitumor treatment in patients with Fibrolamellar liver carcinoma. 130

Reviews

Savchenko I.V., Breder V.V., Stilidi I.S., Laktionov K.K., Kudashkin N.E., Egorova A.V., Chulkova S.V.
Second line drug therapy for biliary cancer 136

Clinical observation

Kornietskaya A.L., Bolotina L.V., Evdokimova S.F., Savchina V.V., Karagodina Yu.B., Kachmazov A.A.
PIK3CA-mutated breast cancer: from research to clinical practice. 148

Kuzmina V.A., Laktionov K.K., Reutova E.V., Ardzinba M.A., Denisova E.S.
Clinical case of long-term disease control in a patient with EGFR-positive non-small cell lung cancer. 154

Роль рентгенологических методов исследования с контрастным усилением на этапах ранней диагностики и оценки распространенности рака легкого

27 ноября 2021 г. в Москве состоялась междисциплинарный Совет экспертов, на котором ведущие специалисты страны в области диагностики и лечения рака легкого обсудили вопросы ранней диагностики и оценки распространенности (стадирования) рака легкого. Предлагаем вашему вниманию заключение Совета экспертов.

Role of contrast enhancement at the early diagnosis and assessment of the lung cancer prevalence

An multidisciplinary advisory board meeting was held in Moscow on November 27, 2021 to discuss different issues of early diagnosis and assessment of lung cancer prevalence (staging) by country's leading specialists in the field of lung cancer diagnosis and treatment. We would like to present to your attention the Expert Panel's opinion.

Участники Совета экспертов:

Константин Константинович Лактионов – профессор, д.м.н., заместитель директора по лечебной работе (НИИ КО), заведующий химиотерапевтическим отделением №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России, Москва; lkoskos@mail.ru

Игорь Евгеньевич Тюрин – д.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Министерства здравоохранения России, Москва; igortyurin@gmail.com

Елена Владимировна Артамонова – д.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением №1 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России, Москва

Валерий Владимирович Бредер – д.м.н., ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения №17 ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения России, Москва

Петр Сергеевич Калинин – к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер имени Л.Д. Романа», ассистент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения России, Санкт-Петербург

Татьяна Ивановна Морозова – профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ, главврач ГУЗ «Областной противотуберкулезный диспансер» г. Саратова, главный внештатный фтизиатр регионального Министерства здравоохранения, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России, почетный работник высшего профессионального образования РФ, Саратов

Игорь Николаевич Пронин – академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель директора по научной работе, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии имени ак. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения России, Москва

Елена Александровна Степанова – к.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт имени М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Московской области, Москва

Станислав Анатольевич Терпигорев – профессор, д.м.н., руководитель отделения профпатологии и ВТЭ, профессор кафедры терапии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт имени М.Ф. Владимирского», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Московской области, Москва

Оксана Николаевна Чернова – к.м.н., заведующий отделением ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

В настоящее время рак легкого является одной из важных причин смертности от онкологических заболеваний как у мужчин, так и у женщин во всем мире, вклад заболевания в общую смертность достигает 25%¹. Несмотря на усилия, направленные на повышение выявляемости ранних форм этого вида новообразований, рак легкого в РФ по-прежнему диагностируется в большинстве случаев на III и IV стадиях, у 27,6 и 43,1% пациентов соответственно. Это отражается

на высоком уровне летальности пациентов в течение года с момента постановки диагноза. Тем не менее в нашей стране отмечается снижение этого показателя за последнее десятилетие: с 54,3 в 2010 г. до 48,9% в 2020 г. [1]. Рак легкого, выявленный на ранних стадиях, потенциально может излечиваться, в то время как на поздних стадиях зачастую возможно только его паллиативное лечение. Разработка программ скрининга, а также совершенствование рентгеновских методов на различных этапах и, как следствие, более раннее начало и выбор оптимальных методов

¹ Key Statistics for Lung Cancer. American Cancer Society. Доступно по ссылке: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/key-statistics.html> [Дата 29.11.2021].

лечения на основании совокупности данных, полученных на этапе диагностики, могут способствовать увеличению доли пациентов, выявленных на ранних стадиях заболевания. Таким образом, оптимизация процесса проведения рентгенологических исследований на этапе ранней диагностики позволит улучшить качество оказания онкологической помощи и, как следствие, будет способствовать улучшению качества жизни пациентов с раком легкого.

Подозрительные или характерные для рака легкого очаговые изменения могут выявляться как у бессимптомных пациентов при скрининге, так и при диагностической визуализации, проводимой по поводу другого заболевания при наличии респираторных симптомов.

К наиболее частым симптомам рака легкого, возникновение которых обусловлено изменениями в легких, относятся кашель (8–75%), одышка (3–60%) и кровохарканье (6–35%) [2, 3]. Все перечисленные симптомы также характерны и для других заболеваний легких, дифференциальную диагностику которых в ряде случаев не представляется возможным провести без использования контрастного усиления при компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Так, например, при наличии хронического кашля продолжительностью более 8 недель, несмотря на первоначальную клиническую оценку и проведение эмпирической терапии, введение контрастного средства при КТ-исследовании органов грудной клетки позволяет улучшить визуализацию средостения, тканей стенки грудной клетки и мягких тканей, таким образом позволяя с большей вероятностью выявить причину данного состояния [4–6].

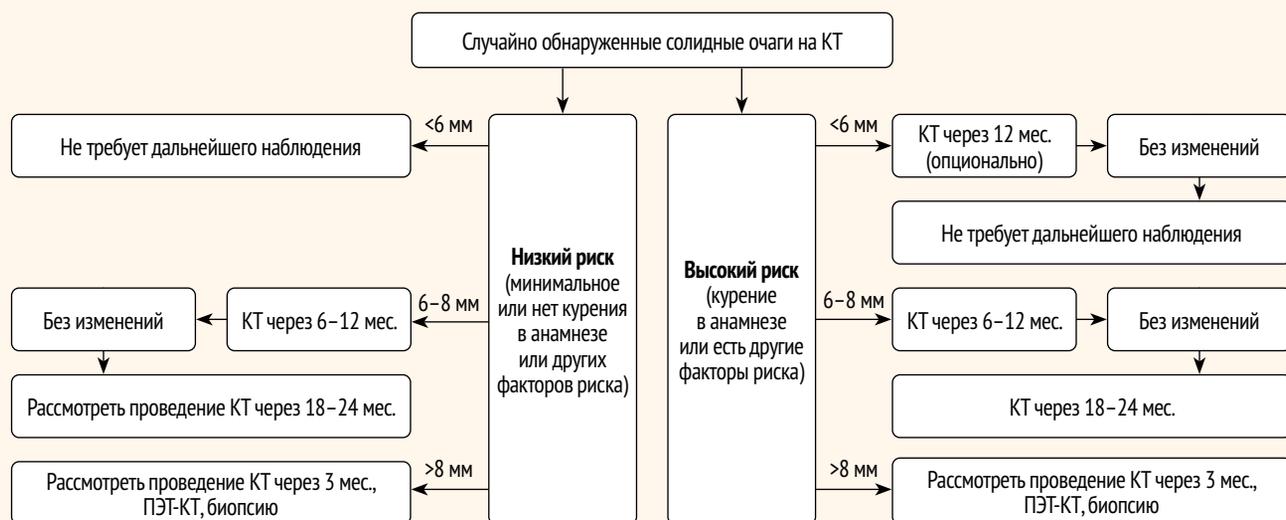
В случае «случайного» обнаружения при КТ-исследовании органов грудной клетки очагов для определения тактики дальнейших действий прежде всего необходимо понимать, выявлено подобное образование у пациента высокого риска (пожилой возраст, заядлый курильщик) или низкого риска развития рака легкого. Группа риска, размер, характер (солидный/субсолидный) и количество

(одиночный/множественные) выявленных очаговых поражений определяют дальнейшую тактику наблюдения за пациентом (рис. 1, 2). Подробное описание тактики обследования пациентов со случайно выявленными очагами в легких представлено в рекомендациях Флейшнеровского общества 2017 г. (рис. 1, 2). В случае большого или очень подозрительного очага, следует провести полное КТ-исследование грудной клетки и рассмотреть возможность применения дополнительных методов исследования для его дальнейшей оценки [7, 8].

Исследование с контрастным усилением может быть полезным на этапе первичной диагностики случайно выявленных очагов в случае, если размер очага превышает 10 мм, в нем нет кальцинатов и полостей. Это нередко позволяет уточнить характер очага, прежде всего при наличии туберкулем, кист, мальформаций, округлых ателектазов, заблокированных абсцессов и других патологических состояний, характер контрастирования которых очевидно отличается от злокачественного новообразования. Кроме того, КТ грудной клетки с внутривенным контрастным усилением позволит более точно оценить инвазию опухоли в средостение или в грудную стенку, выявить лимфатические узлы в корне легкого, разграничить центрально расположенную опухоль от ателектаза [9].

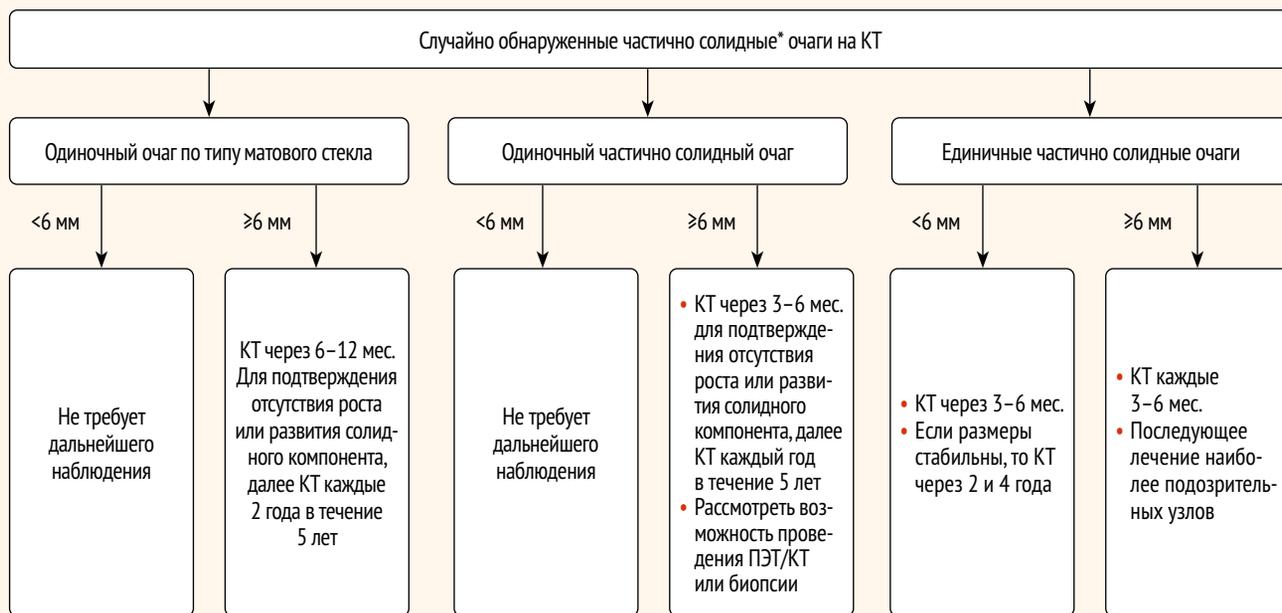
Основными задачами, которые стоят перед лечащим врачом, после постановки диагноза рака легкого являются определение клинической стадии заболевания, оценка распространенности и вовлеченности окружающих структур, что позволяет разработать наиболее подходящий план лечения с учетом результатов и других видов диагностики. Таким образом, использование различных видов диагностики должно быть обусловлено клиническими данными и данными, полученными в ходе диагностического поиска, и там, где это возможно, исследования должны проводиться параллельно, а не последовательно. Привлечение междисциплинарной команды на ранних

- **Рисунок 1.** Кратность наблюдения случайно выявленных солидных* очагов на КТ грудной клетки
- **Figure 1.** The frequency of chest CT in case of incidental solid* nodules



* Сольдные очаги имеют типичную структуру локального уплотнения округлой формы, мягкотканной плотности, с различными контурами. Они могут наблюдаться практически при любом патологическом процессе в легочной ткани. КТ – компьютерная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

● **Рисунок 2.** Кратность наблюдения случайно выявленных частично солидных очагов при КТ грудной клетки
 ● **Figure 2.** The frequency of chest CT in case of incidental subsolid nodules



* Частично солидный очаг – очаговое образование с плотными центральными отделами и умеренным повышением плотности легочной ткани в периферических отделах.
 КТ – компьютерная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

этапах может ускорить процесс диагностики и снизить количество неинформативных исследований.

В настоящий момент есть различные клинические рекомендации по раку легкого, в т. ч. российские, которые регламентируют выбор метода диагностической визуализации. Выбор метода визуализации зависит от того, какой критерий распространенности опухолевого процесса необходимо оценить согласно системе стадирования TNM (8-го пересмотра): для оценки распространенности первичной опухоли и вовлеченности окружающих структур, включая сосуды, (фактор T) – рекомендовано проведение КТ грудной и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением. Для пациентов с установленным диагнозом КТ грудной клетки оптимально проводить с контрастным усилением. Для оценки регионарных лимфатических узлов (фактор N) рекомендуется проведение ПЭТ/КТ всего тела с 18-ФДГ. Для оценки отдаленных метастазов (фактор M) также рекомендуется проведение ПЭТ/КТ исследования всего тела с 18-ФДГ [10–12].

Диагностика метастазов в головном мозге (ГМ) является неотъемлемой частью диагностики рака легкого, поскольку в 23–26% случаев развиваются метастазы в ГМ. Более молодой возраст, больший размер опухоли, вовлечение подвздошных узлов, а также инвазия лимфоваскулярного пространства связаны с повышенным риском развития метастазов в ГМ. Более широкое распространение и более активное использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастным усилением при оценке распространенности рака легкого позволили увеличить выявляемость метастазов в ГМ. МРТ головного мозга с контрастным усилением рекомендуется проводить с целью исключения метастазов в ГМ у всех пациентов с мелкоклеточным раком и у пациентов

с мелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) на II–IV стадиях заболевания. У пациентов с I–IIВ стадией НМКРЛ проведение МРТ с контрастным усилением ГМ может быть рассмотрено у отдельных пациентов высокого риска (например, очаг в легком более 5 см, центральное расположение очага) [10, 13]. Ранее применявшаяся методика, КТ головного мозга с контрастным усилением, позволяла выявлять метастазы в ГМ лишь у 10% пациентов [14, 15].

Несмотря на доступность различных методов визуализации, в том числе с контрастным усилением, многие пациенты с подозрением или с установленным диагнозом рака легкого по-прежнему не получают всего необходимого объема исследований, что может негативно сказываться на ожидаемой продолжительности и качестве жизни пациентов. При этом остается вопрос о возможности назначения врачами смежных специальностей рентгенологического исследования с контрастным усилением и его поведения в медицинских организациях различных уровней и специализаций.

В рамках Совета экспертов были рассмотрены руководства и обзоры международных профессиональных сообществ по лечению и диагностике рака легкого, определена роль междисциплинарной команды для своевременного начала лечения.

В результате совещания члены консультационного совета пришли к следующим выводам:

- 1) На этапе первичной диагностики рака легкого:
 - необходимо разработать для врачей первичного звена краткий алгоритм направления пациента с симптомами, которые характерны для рака легкого, на диагностические исследования;
 - при выявлении очагов в легких размером более 10 мм объем и последовательность диагностических методов

целесообразно согласовывать в рамках мультидисциплинарного обсуждения с участием врача онколога / торакального хирурга, фтизиатра, пульмонолога и рентгенолога (дифференциально-диагностическая комиссия);

■ врач-рентгенолог должен иметь возможность проводить контрастное усиление при КТ, исходя не только из назначения лечащего врача, но и с учетом выявленных изменений при нативном КТ-исследовании;

■ направляющий на КТ лечащий врач должен по возможности оценить риск развития реакций на введение контрастного средства у пациента на случай, если врач-рентгенолог, исходя из полученных данных, примет решение о проведении исследования с контрастным усилением;

■ работа мультидисциплинарной команды и возможность врачом-рентгенологом самостоятельного принятия решения о необходимости контрастного усиления при КТ-исследовании позволяют сократить время нозологической диагностики рака легкого.

2) На этапе оценки распространенности рака легкого:

■ оценка распространенности рака легкого включает выполнение КТ-исследования области грудной клетки и живота с внутривенным контрастным усилением (фактор Т); проведение ПЭТ/КТ с 18-ФДГ всего тела для выявления измененных лимфатических узлов (фактор N) и отдаленных метастазов (фактор M); а также МРТ головного мозга с контрастным усилением пациентам с мелкоочаговым раком легкого независимо от стадии заболевания и с IIB–IV стадией заболевания при немелкоклеточном раке легкого;

■ необходимый объем рентгенологических исследований должен определяться исходя из имеющихся клинических рекомендаций;

■ всем пациентам с установленным диагнозом рака легкого необходимо провести многофазную КТ с контраст-

ным усилением грудной и брюшной полости для оценки локальной распространенности рака легкого и для получения исходных данных для оценки дальнейшего противоопухолевого лечения;

■ лечащие врачи должны по возможности заранее выявлять пациентов с повышенным риском развития реакций на контрастные средства, исходя из текущих рекомендаций по безопасному использованию контрастных средств. В случае выявления таких пациентов решение о применении контрастных средств должно быть принято коллегиально;

■ проведение МРТ головного мозга с контрастным усилением необходимо проводить всем пациентам с мелкоочаговым раком легкого независимо от стадии заболевания и пациентам с IIB–IV стадиями при немелкоклеточном раке легкого.

В конце мероприятия И.Е. Тюрин и К.К. Лактионов суммировали основные тезисы дискуссии, которые были согласованы участниками, и определили следующие шаги по оптимизации инструментальной диагностики:

1) Дополнить существующие рекомендации по раку легкого алгоритмами по наблюдению пациентов с выявленными очаговыми поражениями в легких на КТ.

2) Дополнить существующие рекомендации разделом по выявлению пациентов группы повышенного риска развития нежелательных реакций на введение контрастных средств и алгоритмами ведения таких пациентов.

3) Разработать методические рекомендации по проведению инструментальных методов диагностики у пациентов с раком легкого для врачей первичного звена.

Публикация заключения подготовлена при участии руководителя группы медицинской поддержки бизнес-юнита Радиология АО «БАЙЕР» А.А. Порошиной.



Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 239 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
- Araujo L.H., Horn L., Merritt R.E., Shilo K., Xu-Walliver M., Carbone D.P. Cancer of the Lung: Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer. In: Niederhuber J., Armitage J., Doroshow J., Kastan M., Tepper J. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6th ed. 2020. Available at: <https://abeloff-clinical-oncology.elsevierdigitaledition.com>.
- Beckles M.A., Spiro S.G., Colice G.L., Rudd R.M. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest*. 2003;123(1 Suppl.):97–104. https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.97s.
- Expert Panel on Thoracic Imaging, Olsen K.M., Manouchehr-Pour S., Donnelly E.F., Henry T.S., Berry M.F., Boiselle P.M. et al. ACR Appropriateness Criteria® Hemoptysis. *J Am Coll Radiol*. 2019. Available at: <https://acsearch.acr.org/docs/69449/Narrative>.
- Kuzniewski C.T., Kizhner O., Donnelly E.F., Henry T.S., Amin A.N., Kandathil A. et al. ACR Appropriateness Criteria® Chronic Cough. *J Am Coll Radiol*. 2021;18(11 Suppl.):305–319. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.08.007>.
- McComb B.L., Ravenel J.G., Steiner R.M., Chung J.H., Ackman J.B., Carter B. et al. ACR Appropriateness Criteria Chronic Dyspnea-Noncardiovascular Origin. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(11):291–301. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.09.015>.
- Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., Akerley W., Bauman J.R., Bharat A. et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):254–266. <https://doi.org/10.6004/jncn.2021.0013>.
- MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M., Lee K.S., Leung A.N.C., Mayo J.R. et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology*. 2017;284(1):228–243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>.
- Silvestri G.A., Tanoue L.T., Margolis M.L., Barker J., Detterbeck F. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*. 2003;123(1 Suppl.):147–156. https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.147s.
- Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L., Akerley W., Bauman J.R., Bharat A. et al. *Non-small cell lung cancer NCCN Guidelines Version 7.2021*. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимиров Л.Ю. и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/30_3.
- Detterbeck F.C., Zelman L.S., Diekemper R., Addrizzo-Harris D.J., Alberts W.M. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl.):7–37. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2377>.
- Ganti A.K.P., Loo B.W., Bassetti M., Blakely C., Chiang A., D'Amico T.A. et al. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(12):1441–1464. <https://doi.org/10.6004/jncn.2021.0058>.
- Ostrom Q.T., Wright C.H., Barnholtz-Sloan J.S. Brain metastases: epidemiology. *Handb Clin Neurol*. 2018;149:27–42. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811161-1.00002-5>.
- Seute T., Leffers P., ten Velde G.P.M., Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer*. 2008;112(8):1827–1834. <https://doi.org/10.1002/cncr.23361>.

Первые результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в России

Д.И. Юдин^{1,✉}, yudinden@mail.ru, К.К. Лактионов^{1,2}, Ф.В. Моисеенко^{3,6,7}, Д.М. Пономаренко⁴, Е.А. Чех⁵, В.А. Чубенко³, Н.В. Левченко³, В.В. Козлов⁵, Е.О. Степанова³, К.А. Саранцева¹, Е.С. Денисова¹, М.С. Ардзинба¹, Д.Ю. Юкальчук⁴

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

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

³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а

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

⁵ Новосибирский областной онкологический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плахотного, д. 2

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68

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

Резюме

Введение. Поддерживающая терапия дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии при нерезектабельном немелкоклеточном раке легкого III стадии (НМРЛ) является новым стандартом лечения.

Цель. Изучить особенности и результаты применения поддерживающей терапии дурвалумабом после химиолучевой терапии у пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии в реальной клинической практике в России.

Материалы и методы. В данное наблюдательное ретроспективное исследование было включено 50 пациентов с нерезектабельным НМРЛ III стадии после одновременной или последовательной химиолучевой терапии (ХЛТ). Медиана времени наблюдения при первичном анализе составила 12,4 мес.

Результаты. Средний возраст пациентов в исследовании составил 61,2 года (58,4–64,1; 95% ДИ). Большинству пациентов проводилась последовательная ХЛТ (76%, n = 38). Медиана времени от окончания ХЛТ до начала приема дурвалумаба варьировала от 22 до 50 дней (в целом 35 дней). Расчетные медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости составили 10,86 мес. (7,78–14,01, 95% ДИ) и 26 мес. (20,19–31,81, 95% ДИ), соответственно. Отмечалась тенденция к увеличению ВБП у пациентов с курением в анамнезе: 12 мес. (9,79–14,2; 95% ДИ) против 4,9 мес. (0,0–12,47; 95% ДИ), p = 0,2. При этом у половины пациентов без курения в анамнезе (5/10) были выявлены активирующие мутации (EGFR в 19-м экзоне, ALK, ROS1, cMET). Наиболее частыми нежелательными явлениями, представляющими особый интерес, были пневмониты 1–2-й ст. (36%, n = 18), что привело к окончательному прекращению лечения у 6% пациентов (n = 3). Не сообщалось о случаях нежелательных явлений 3–4-й ст.

Выводы. Реальные характеристики пациентов в нашем исследовании отличались от данных исследования PACIFIC. Последовательная ХЛТ является наиболее частым методом лечения местнораспространенного нерезектабельного НМРЛ в России. Расчетная ВБП была короче, чем в PACIFIC, но при этом было зафиксировано и меньше случаев пневмонитов, в т. ч. приведших к прекращению лечения.

Ключевые слова: дурвалумаб, химиолучевая терапия, поддерживающая терапия, местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого, III стадия

Для цитирования: Юдин Д.И., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Чех Е.А., Чубенко В.А., Левченко Н.В., Козлов В.В., Степанова Е.О., Саранцева К.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Юкальчук Д.Ю. Первые результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в России. *Медицинский совет.* 2022;16(22):12–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

First results of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer in Russia

Denis I. Yudin^{1,✉}, yudinden@mail.ru, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Fedor V. Moiseenko^{3,6,7}, Dmitry M. Ponomarenko⁴, Ekaterina A. Chekh⁵, Viacheslav A. Chubenko³, Natalia V. Levchenko³, Vadim V. Kozlov⁵, Ekaterina O. Stepanova³, Ksenia A. Sarantseva¹, Elena S. Denisova¹, Merab S. Ardzinba¹, Denis Yu. Yukalchuk⁴

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

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

³ Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St Petersburg, 197758, Russia

⁴ Regional Oncological Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia

⁵ Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2, Plahotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia

⁶ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

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

Abstract

Introduction. The addition of durvalumab after chemoradiation therapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) is a new standard of care.

Aim. Study the features and outcomes of durvalumab maintenance treatment after chemoradiotherapy in patients with unresectable stage III NSCLC in the real-world clinical practice in Russia.

Materials and methods. 50 patients with unresectable III stage NSCLC after concurrent or sequential chemoradiotherapy (CRT) were enrolled in this observational retrospective study. Median follow up time at primary analysis was 12.4 months.

Results. A mean age of the patients in the study was 61.2 years (58.4–64.1; 95% CI). Most of the patients had received sequential CRT (76%, n = 38). Median time of durvalumab start from the end of CRT varied from 22 to 50 days (overall – 35 days). Estimated median PFS and OS were 10.86 months (7.78–14.01, 95% CI) and 26 months (20.19–31.81, 95% CI), respectively. There was a trend toward increased PFS in patients with smoking history: 12 months (9.79–14.2; 95% CI) versus 4,9 months (0.0–12.47; 95% CI), p = 0.2. Half of the patients without smoking history (5/10) had targetable mutations (EGFR ex 19, ALK, ROS1, cMET). Most common reported adverse events of special interest were pneumonitis grade 1–2 (36%, n = 18), leading permanent treatment discontinuation to in 6% of patients (n = 3). There were no reported cases of grade 3–4 adverse events.

Conclusions. Real-world characteristic of patients in our study were different from PACIFIC trial. Sequential CRT is the most frequent treatment option in locally advanced unresectable NSCLC in Russia. Estimated PFS was shorter than in PACIFIC, but there were less cases of pneumonitis.

Keywords: durvalumab, locally advanced non-small cell lung cancer, III stage, chemoradiotherapy, supportive therapy

For citation: Yudin D.I., Laktionov K.K., Moiseenko F.V., Ponomarenko D.M., Chekh E.A., Chubenko V.A., Levchenko N.V., Kozlov V.V., Stepanova E.O., Sarantseva K.A., Denisova E.S., Ardzinba M.S., Yukalchuk D.Yu. First results of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer in Russia. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент достигнуты значимые результаты в лечении рака легкого за счет внедрения в клиническую практику ингибиторов контрольных точек. В лечении метастатического немелкоклеточного рака легкого при применении иммунотерапии результаты отдаленной выживаемости улучшились в разы [1–4]. При этом долгое время не было данных об успешном применении иммунотерапии при более ранних стадиях заболевания. Прежде всего, речь идет о местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого III стадии. Эта группа весьма разнородна, включает как пациентов с потенциально резектабельным, так и нерезектабельным процессом, и результаты лечения этих пациентов даже до внедрения иммунотерапии в практику онколога весьма серьезно варьировали от 12% 5-летней общей выживаемости при IIIС-стадии до 41% при IIIА-стадии [5]. При этом для нерезектабельного немелкоклеточного рака наилучшие результаты как по выживаемости без прогрессирования, так и по общей выживаемости отмечаются у пациентов после проведения одновременной химиолучевой терапии [6] по сравнению с последовательной химиолучевой, лучевой или химиотерапией. Однако сейчас нам доступны данные исследования PACIFIC о значимой роли поддерживающей иммунотерапии препаратом дурвалумаб после окончания химиолучевой терапии среди пациентов III стадии немелкоклеточного рака легкого. В настоящий момент доступны результаты 4- и 5-летнего наблюдения за результатами

применения дурвалумаба после завершения химиолучевой терапии в рамках данного исследования [7, 8]. Ключевыми моментами в дизайне клинического исследования PACIFIC являются сроки начала поддерживающего лечения не позже 42-го дня и продолжительность иммунотерапии дурвалумабом 10 мг/кг внутривенно каждые 2 нед. строго в течение 12 мес. В реальной клинической практике эти сроки зачастую сильно отличаются от того, что мы видим в дизайне исследования. Кроме того, немаловажным моментом является число пациентов с IIIА- и IIIВ/IIIС-стадиями. И если в исследовании PACIFIC число пациентов с IIIА-стадией достигает 52% в группе дурвалумаба [7], то в реальной клинической практике, возможно, мы встретим преобладание более распространенных стадий заболевания. Эти нюансы и послужили причиной нашего исследования для уточнения соответствия результатов регистрационного исследования реалиям онкологической практики в России в настоящее время.

Цель исследования – изучить особенности и результаты применения поддерживающей терапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии при нерезектабельном НМРЛ III стадии в реальной клинической практике в России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее ретроспективное наблюдательное исследование включались пациенты с подтвержденным морфологически немелкоклеточным раком легкого, нерезекта-

бельной III стадией, независимо от уровня экспрессии PD-L1, завершившие химиолучевую терапию в последовательном или одновременном варианте без признаков прогрессирования заболевания, получившие хотя бы один курс поддерживающей иммунотерапии дурвалумабом и лечившиеся вне рамок клинических исследований в 2018–2022 гг. в медицинских учреждениях России. Пациенты должны были получать не менее двух курсов платиносодержащей химиотерапии, суммарная очаговая доза лучевой терапии в диапазоне 54–66 Гр. Режимы проведения химиолучевой терапии соответствовали актуальным национальным рекомендациям [9]. Пациенты получали поддерживающее лечение дурвалумабом в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 нед. или 1500 мг 1 раз в 4 нед. в виде 60-минутной внутривенной инфузии (для пациентов, получавших лечение с 2022 г.) не менее 12 мес. или до развития непереносимой токсичности или прогрессирования заболевания. Оценка нежелательных явлений проводилась на всех этапах согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0). Ответ на лечение со стороны опухоли оценивали по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием при отсутствии противопоказаний с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версия 1.1 [10]. Оценка выживаемости без прогрессирования на фоне поддерживающей терапии дурвалумабом рассчитывалась от первого введения дурвалумаба до регистрации прогрессирования заболевания по данным компьютерной томографии, клинического прогрессирования или смерти пациента, если отсутствовало подтверждение прогрессирования заболевания. Оценка общей выживаемости проводилась от первого введения дурвалумаба до даты его смерти или даты последнего контакта с пациентом. Время наблюдения рассчитывалось от первого введения дурвалумаба до даты последнего контакта с пациентом или до 18 мая 2022 г. в случае его смерти. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики. Анализ общей и безрецидивной выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Мейера, сравнение статистической достоверности методом log-rank. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы STATISTICA 10 на основе собранной базы данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены данные о лечении 50 пациентов из четырех медицинских учреждений (ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск, ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер») на основании имеющейся информации в первичной медицинской документации. Все

решения по лечению пациентов принимались лечащим врачом в рамках реальной клинической практики российских лечебных учреждений. Медиана времени наблюдения за пациентами на момент анализа собранной информации (18 мая 2022 г.) составляла 12,4 мес. Клиническая информация о пациентах представлена в *табл. 1*.

Большинство пациентов в нашем исследовании составили мужчины – 78% и пациенты с курением в анамнезе – 80%. Средний возраст пациентов составил 61,2 года (58,4–64,1; 95% ДИ), при этом только у 2 пациентов возраст превышал 75 лет. Всем пациентам химиолучевое лечение назначалось только при удовлетворительном общем состоянии, ECOG-0 и ECOG-1, 34% и 66% соответственно. В большинстве случаев наилучшим ответом на химиолучевую терапию была стабилизация (54%), частичного ответа удалось достигнуть у 44% пациентов, полных ответов не было, у одного пациента отмечался рост первичной опухоли на фоне химиотерапевтического этапа последовательного лечения без прогрессирования по завершении этапа лучевой терапии. Морфологически у 62% пациентов – плоскоклеточный рак. Из 19 пациентов с аденокарциномой (38%) у 6 пациентов были выявлены активирующие мутации. У одной пациентки выявлена активирующая мутация в 19-м экзоне гена *EGFR*, при этом экспрессия PD-L1 отмечалась в 60% опухолевых клеток. Транслокация *ALK*, *ROS1* и мутация гена *cMET* в 14-м экзоне выявлены у 2, 1 и 2 пациентов соответственно. У одного пациента мутация гена *cMET* сочеталась с экспрессией PD-L1 менее 1%, у пациента с транслокацией *ALK* была выявлена экспрессия PD-L1 в 10% опухолевых клетках. У остальных 3 пациентов с активирующими мутациями, как и у большинства пациентов во всей группе (68%), экспрессия PD-L1 не определялась. Вариантом выбора в реальной клинической практике являлась последовательная химиолучевая терапия – у 76% пациентов. По распространенности заболевания IIIB-/IIIC-стадии преобладали над IIIA неоперабельной стадией рака легкого, 58% против 40% соответственно. В одном случае у пациента отмечался локорегионарный рецидив (олигопрогрессирование в виде поражения лимфоузлов 5-й группы (аортопульмонального окна)) после проведенного хирургического лечения. Медиана продолжительности поддерживающего лечения дурвалумабом среди всех пациентов составила 7,85 мес. Одним из дискуссионных вопросов среди российских онкологов является время до назначения поддерживающей иммунотерапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии. В *табл. 2* отражена информация по медиане времени наблюдения и времени до назначения иммунотерапии в отдельных участвовавших в исследовании онкологических учреждениях и среди всех пациентов.

При анализе всей группы пациентов медиана времени до назначения дурвалумаба от окончания химиолучевой терапии составила 35 дней, в отдельных центрах она составила от 22 до 50 дней; при этом минимальное время составило 11 дней, а максимальное 148 дней. В дальнейшем был проведен анализ выживаемости без прогрессирования среди всех пациентов (*рис. 1*) и отдельных сравниваемых подгрупп (*рис. 2–5*).

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, получавших поддерживающую иммунотерапию дурвалумабом, после химиолучевой терапии

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients treated with durvalumab after chemo-radiotherapy

Клиническая характеристика	Значение
Пол	
• Мужчины	39 (78%)
• Женщины	11 (22%)
Возраст, средний, лет (95% ДИ)	61,2 (58,4–64,1; 95% ДИ)
• ≥75 лет	2 (4%)
• <75 лет	48 (96%)
Гистотип	
• Аденокарцинома	19 (38%)
• Плоскоклеточный рак	31 (62%)
Мутации	
• EGFR (в 19-м экзоне)	1
• ALK	2
• ROS1	1
• cMET (мутация в 14-м экзоне)	2
Курение	
• Да	40 (80%)
• Нет	10 (20%)
ECOG	
• 0	17 (34%)
• 1	33 (66%)
Ответ на ХЛТ (RECIST 1.1)*	
• Частичный ответ	22 (44%)
• Стабилизация	27 (54%)
Статус PD-L1	
• Полож.	9 (18%)
• Отр.	7 (14%)
• Нет информации	34 (68%)
ХЛТ	
• Одновременная	12 (24%)
• Последовательная	38 (76%)
Стадия	
• IIIA	20 (40%)
• IIIB/IIIC	29 (58%)
• Олигопрогрессирование	1 (2%)
Продолжительность терапии дурвалумабом, медиана, месяцы	7,85

*У 1 пациента отмечался продолженный рост на химиотерапевтическом этапе последовательной ХЛТ и без прогрессирования по завершении лучевого этапа.

Медиана выживаемости без прогрессирования среди всех пациентов составила 10,86 мес. (7,78–14,01; 95% ДИ), одногодичная выживаемость без прогрессирования составила 42,6%. На момент сбора данных умерло 11 пациентов, предварительная оценка медианы общей выживаемости составила 25,71 мес. (20,19–31,8; 95% ДИ). При этом расчетная общая 1- и 2-годичная выживаемость составили 94,27% и 66,25% соответственно. Среди пациентов, начавших поддерживающую иммунотерапию дурвалумабом в сроки до 42 дней и более 42 дней от окончания химиолучевой терапии, медиана выживаемости без прогрессирования составила 12 (6,44–17,55; 95% ДИ) и 10,5 (6,7–14,29; 95% ДИ) мес. соответственно, $p = 0,99$ (рис. 2). Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов после одновременной и последовательной химиолучевой терапии составила 9,4 (2,88–15,91; 95% ДИ)

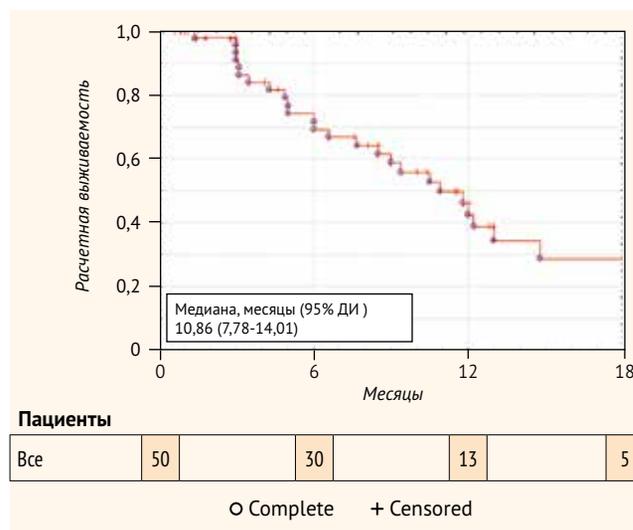
● **Таблица 2.** Время до начала поддерживающей терапии дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии

● **Table 2.** Time till beginning of durvalumab after chemoradiotherapy

Название центра	Время до назначения дурвалумаба, дни			Медиана времени наблюдения, месяцы
	минимум	медиана	максимум	
ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ	12	50	148	16,8
ГБУЗ «СПб КНПЦ СВМП(о)»	11	33	70	7,4
ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутск	12	26,5	92	40,15
ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер»	11	22	38	4,6
Все пациенты	11	35	148	12,4

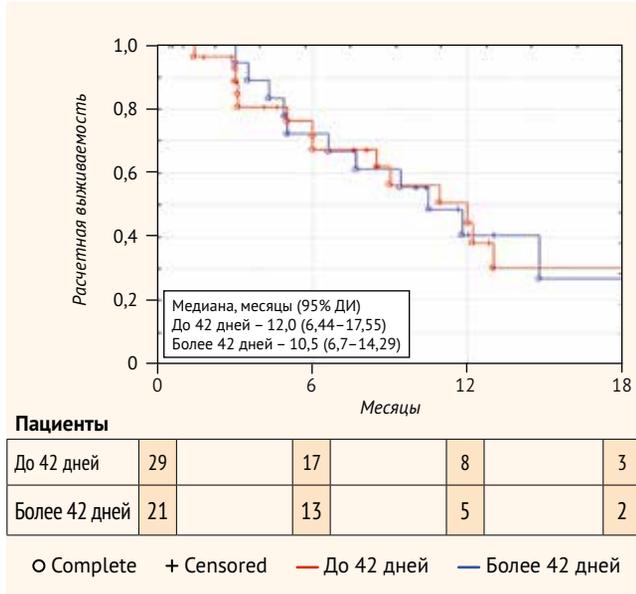
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого, получавших дурвалумаб

● **Figure 1.** Progression free survival rates in all durvalumab treated patients with advanced non-small-cell lung cancer

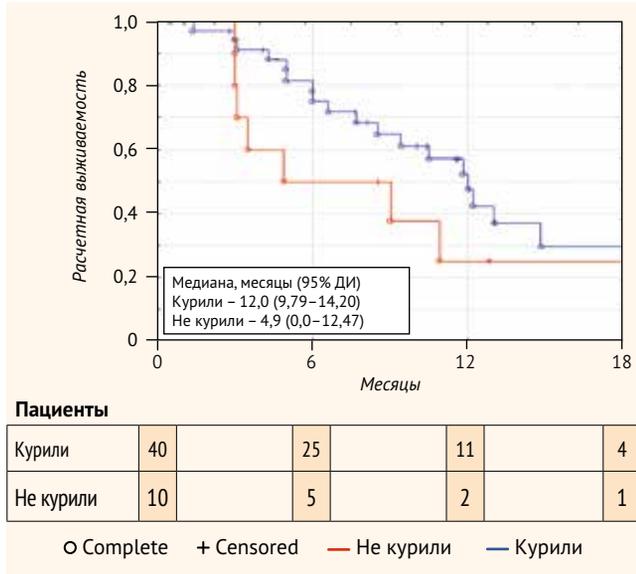


и 12 (9,59–14,4; 95% ДИ) мес., соответственно, $p = 0,63$ (рис. 3). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов с курением в анамнезе и среди никогда не куривших составила 12 (9,79–14,2; 95% ДИ) и 4,9 (0,0–12,47; 95% ДИ) мес., соответственно, $p = 0,2$ (рис. 4). Также достоверной разницы не получено и при оценке медианы выживаемости без прогрессирования у пациентов IIIA неоперабельной стадии и IIIB/IIIC: 11,8 (7,49–16,1; 95% ДИ) и 9,0 (5,2–12,79; 95% ДИ) мес., соответственно, $p = 0,37$ (рис. 5). Учитывая, что у большинства пациентов экспрессия PD-L1 не определялась, малое число PD-L1 положительных и отрицательных пациентов, 9 и 7 человек соответственно, не позволило оценить выживаемость без прогрессирования в этих подгруппах. В табл. 3 проанализирована продолжительность поддерживающей терапии дурвалумабом и причины ее прекращения.

- **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с началом терапии дурвалумабом до 42-го дня и после
- **Figure 2.** Progression free survival rates in patients with durvalumab beginning before 42 days and after

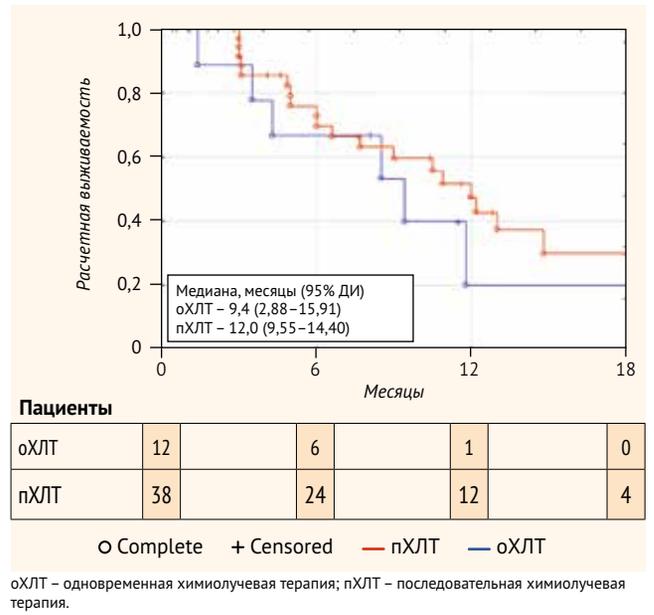


- **Рисунок 4.** Выживаемость без прогрессирования и статус курения
- **Figure 4.** Progression free survival rates and status of smoking



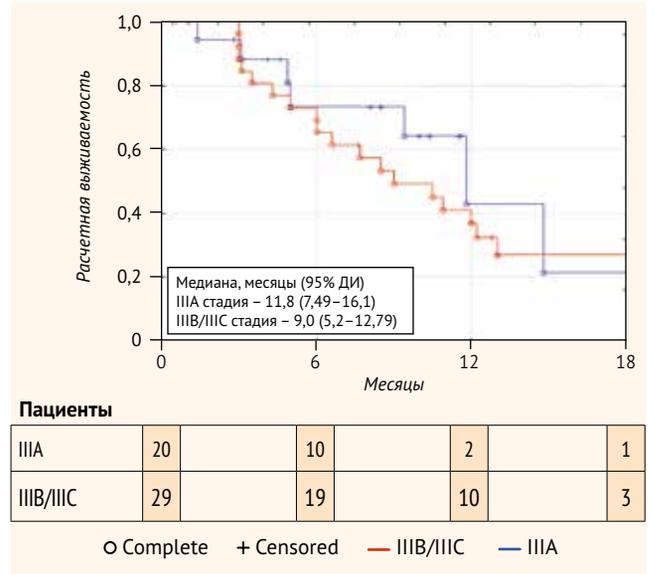
На момент оценки данных 17 (34%) пациентов продолжали иммунотерапию дурвалумабом. Прогрессирование заболевания зафиксировано у 24 (48%) пациентов, при этом медиана продолжительности приема дурвалумаба до прогрессирования составила 6 мес. У одного пациента причиной остановки иммунотерапии послужила его смерть через 9,4 мес. от начала поддерживающего лечения. У двух пациентов иммунотерапия остановлена по истечении одного года, а у трех – в разные сроки по решению врача – от 8,5 до 39,9 мес. Нежелательным явлением, послужившим причиной остановки лечения, являлся пневмонит 2-й ст. у 3 (6%) пациентов. Всем им

- **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов после одновременной и последовательной химиолучевой терапии
- **Figure 3.** Progression free survival rates in after concurrent and sequential chemoradiotherapy



оХЛТ – одновременная химиолучевая терапия; пХЛТ – последовательная химиолучевая терапия.

- **Рисунок 5.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от стадии заболевания
- **Figure 5.** Stage of disease and progression free survival rates



были назначены глюкокортикостероиды с остановкой иммунотерапии и разрешением пневмонита в дальнейшем. При этом всего пациентов с пневмонитом было выявлено 18 человек (36%). Нежелательных явлений, прежде всего пневмонитов 3–4-й ст., госпитализаций по поводу нежелательных явлений, зафиксировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

До последнего времени российские публикации об опыте применения поддерживающего лечения дурвалумабом после химиолучевой терапии ограничивались

● **Таблица 3.** Продолжительность поддерживающей терапии дурвалумабом после химиолучевой терапии

● **Table 3.** Duration of durvalumab treatment after chemoradiotherapy

Причина прекращения поддерживающей терапии	Число пациентов, (%)	Сроки до прекращения лечения
Продолжают прием дурвалумаба	17 (34%)	-
Завершили по плану (1 год)	2 (4%)	12 мес.
Завершили по решению врача (минимум-максимум)	3 (6%)	8,5–39,9 мес.
Прогрессирование заболевания (медиана)	24 (48%)	6 мес.
Смерть пациента	1 (2%)	9,4 мес.
Пневмонит (минимум-максимум)	3 (6%)	2,2–19 мес.

описанием случая или серии клинических случаев [11, 12]. Поэтому, несмотря на явную незрелость данных, мы решили опубликовать клинические особенности и предварительные данные по эффективности данного подхода в реальной клинической практике российских лечебных учреждений. В *табл. 4* отражена информация о результатах стандартной химиолучевой терапии и с применением поддерживающей иммунотерапии в исследованиях и клинической практике [8, 13, 14].

Безусловно, наиболее интересны с точки зрения онкологической эффективности результаты по выживаемости. В качестве оценки стандартной химиолучевой терапии мы взяли результаты лечения группы пациентов, получавших плацебо в исследовании III фазы PACIFIC. Использовать результаты других исследований с применением стандартной химиолучевой терапии, например RTOG 0617 [15], где медиана выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости составляет 12 (9,6–14,4) и 28,7 мес. соответственно, было бы неадекватно. И причина этого лежит в дизайне исследований по оценке химиолучевой терапии до настоящего момента, когда точкой отсчета по оценке выживаемости выбиралась дата начала химиолучевой терапии. В дизайне исследования PACIFIC ключевым моментом считалось начало поддерживающей терапии дурвалумабом, что удаляло из анализа время самой химиолучевой терапии и ожидания начала поддерживающей иммунотерапии. Принципиальным моментом является то, что наиболее скромные результаты по выживаемости без прогрессирования отмечаются в группе пациентов из исследования PACIFIC, не получавших поддерживающей

иммунотерапии. Одновременное применение облучения и химиотерапии имеет ряд теоретических обоснований. Помимо прямого противоопухолевого действия, подавляющее большинство из известных химиотерапевтических агентов, в т. ч. и препараты платины как основа схем для НМРЛ, оказывают радиосенсибилизирующее действие на опухолевые клетки, механизмы которого весьма разнообразны. Метаанализ O'Rourke et al. 2010 г. из базы данных Cochrane основан на сравнительном анализе результатов лечения 2 728 больных НМРЛ из 19 рандомизированных исследований. Авторы продемонстрировали увеличение общей 3-летней выживаемости на 10% по сравнению с последовательным применением ХТ и ЛТ. Однако большее количество тяжелых осложнений было зафиксировано в группе одновременной ХЛТ (включая эзофагиты, гематологическую токсичность) [16]. Второй метаанализ Auperine et al. 2010 г. основан на результатах лечения 1 295 пациентов из 6 рандомизированных исследований. Одновременное химиолучевое лечение больных НМРЛ дает выигрыш в 5,7% в ОВ за 3 года, преимущества в выживаемости без прогрессирования при увеличении частоты острых эзофагитов 3–4-й ст. – в 4,5 раза [17]. Таким образом, большая эффективность одновременной ХЛТ коррелирует с большей токсичностью. Однако реальность практики российских лечебных учреждений такова, что подавляющее большинство пациентов получает последовательную химиолучевую терапию. И если в исследовании PACIFIC-R мы видим 14% пациентов, получивших последовательную химиолучевую терапию в реальной практике, то у нас данные обратные – только 24% пациентов получили одновременную химиолучевую терапию. Наилучшие результаты по выживаемости без прогрессирования демонстрирует исследование PACIFIC-R – медиана 21,7 мес. Похожие результаты опубликованы из немецкого расширенного доступа к поддерживающей терапии дурвалумабом – 20,1 мес. [18]. И это превосходит то, что мы видим в регистрационном исследовании PACIFIC. При этом очень близки к нашим результатам предварительные данные исследования PACIFIC-6, оценивающие профиль безопасности у 117 пациентов, получивших поддерживающее лечение дурвалумабом после окончания последовательной химиолучевой терапии [13]. Таким образом, возможно, результаты реального применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в нашей стране будут отличаться от результатов исследования PACIFIC.

Другим важным вопросом в нашей практике применения дурвалумаба после химиолучевой терапии является

● **Таблица 4.** Результаты стандартной химиолучевой терапии или с поддерживающей терапией дурвалумабом

● **Table 4.** Results of standard chemoradiotherapy versus following durvalumab treatment

Исследование/ Показатели	PACIFIC (группа плацебо), [8]	PACIFIC (группа дурвалумаба), [8]	PACIFIC-6 [13]	PACIFIC-R [14]	Собственные результаты
Вид ХЛТ	оХЛТ	оХЛТ	пХЛТ	оХЛТ + пХЛТ	оХЛТ + пХЛТ
ВБП, месяцы, медиана (95% ДИ)	5,6 (4,8–7,7)	16,9 (13,0–23,9)	10,9 (7,3–15,6)	21,7 (19,2–24,5)	10,86 (7,78–14,01)
ОВ, месяцы, медиана (95% ДИ)	29,1 (22,1–35,1)	47,5 (38,1–52,9)	25,0 (25,0–неисчисляемо)	-	25,71 (20,19–31,8)

ХЛТ – химиолучевая терапия, оХЛТ – одновременная химиолучевая терапия, пХЛТ – последовательная химиолучевая терапия, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

время до назначения препарата после окончания лучевой терапии. В исследовании PACIFIC-R медиана времени до начала поддерживающей терапии дурвалумабом составила 52 дня (от 39 до 89 дней), что больше 42 дней в исследовании PACIFIC. В нашем исследовании медиана времени до начала терапии дурвалумабом составила 35 дней (от 22 до 50 дней в различных центрах). Несмотря на то что создается впечатление о тенденции к раннему назначению иммунотерапии в реальной российской практике, достаточно большая группа пациентов начинает поддерживающее лечение позже 42 дней. При этом по первой предварительной оценке достоверной разницы в выживаемости без прогрессирования не наблюдается. Подгрупповой анализ в нашем исследовании не показал статистически значимых различий. Наиболее выраженная разница в результатах наблюдалась среди куривших и некуривших пациентов (медиана ВВП – 12 (9,79–14,2; 95% ДИ) и 4,9 (0,0–12,47; 95% ДИ) мес. соответственно). При этом у половины некуривших пациентов были выявлены активирующие мутации, включая мутацию в гене *EGFR* в 19-м экзоне, мутацию в гене *cMET*, транслокацию *ALK* и *ROS1*. Эти результаты перекликаются с заключениями других авторов о меньшей эффективности химиолучевой терапии, в т. ч. с поддерживающей иммунотерапией у пациентов с активирующими мутациями, в частности в гене *EGFR* [19, 20]. Однако разница может быть объяснена в целом небольшим числом пациентов без курения в анамнезе среди наших пациентов (10 человек). Немаловажным вопросом является и токсичность при добавлении иммунотерапии. Наиболее частым нежелательным явлением, приводящим к остановке лечения дурвалумабом в исследовании PACIFIC-R, был пневмонит – 8,7%. В исследовании PACIFIC-6, оценивающем безопасность дурвалумаба после последовательной химиолучевой терапии, в 10,3% случаев пневмонит был наиболее частым нежелательным явлением, приводящем к отмене лечения. В исследовании PACIFIC пневмонит в 15,4% случаев был причиной остановки лечения. Схожие

цифры по развитию пневмонитов 3-й ст. в реальной клинической практике опубликованы еще в двух работах – 14,3% и 15% [21, 22]. Меньшая частота клинически значимых пневмонитов, приводящих к остановке иммунотерапии среди наших пациентов (6%), может быть объяснена тем, что большинство пациентов получали последовательную химиолучевую терапию. При этом существуют работы о большей эффективности иммунотерапии у пациентов с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений [23]. Среди наших пациентов подобной связи мы не выявили, возможно, из-за малого числа подобных наблюдений. Открытым вопросом и поводом для будущих исследований также остается продолжительность поддерживающей иммунотерапии. В реалиях российской практики вопрос о продолжении поддерживающей иммунотерапии после 12 мес. лечения остается нерешенным и зачастую конфликтным. И если в исследовании PACIFIC-R только 4,4% пациентов продолжали иммунотерапию более 14 мес., то среди наших пациентов примерно равное число останавливается по достижении 12 мес. или продолжает поддерживающую терапию дурвалумабом.

ВЫВОДЫ

В целом можно заключить, что поддерживающая терапия дурвалумабом после окончания химиолучевой терапии среди пациентов местнораспространенным НМРЛ в условиях российской клинической практики показала свою эффективность. Однако особенности преимущественного выбора последовательной химиолучевой терапии вносят коррективы в получаемые результаты. По проведенному предварительному анализу медиана выживаемости без прогрессирования меньше, чем в исследовании PACIFIC, но при этом отмечается и несколько лучший профиль безопасности в виде уменьшения числа пульмонитов. 

Поступила / Received 12.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.08.2022

Принята в печать / Accepted 27.10.2022

Список литературы / References

- Horn L., Spigel D.R., Vokes E.E., Holgado E., Ready N., Steins M. et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3924–3933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3062>.
- Antonia S.J., Borghaei H., Ramalingam S.S., Horn L., De Castro Carpeño J., Pluzanski A. et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1395–1408. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30407-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30407-3).
- Herbst R.S., Baas P., Kim D.W., Felip E., Pérez-Gracia J.L., Han J.Y. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540–1550. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01281-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01281-7).
- Rittmeyer A., Barlesi F., Waterkamp D., Park K., Ciardiello F., 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).
- Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- Jazieh A.R., Onal H.C., Tan D.S.W., Soo R.A., Prabhash K., Kumar A. et al. Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Stage III NSCLC: Results of KINDLE, a Multicountry Observational Study. *J Thorac Oncol.* 2021;16(10):1733–1744. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.05.003>.
- Faivre-Finn C., Vicente D., Kurata T., Planchard D., Paz-Ares L., Vansteenkiste J.F. et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):860–867. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.015>.
- Spigel D., Faivre-Finn C., Gray J., Vicente D., Planchard D., Paz-Ares L. et al. Five-year survival outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in unresectable stage III NSCLC: An update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):8511. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю. и др. *Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации*. М.; 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_3. Laktionov K.K., Artamonova E.V., Borisova T.N., Breder V.V., Bychkov Yu.M., Vladimirova L.Yu. et al. *Malignant neoplasm of the bronchi and lung: clinical recommendations*. Moscow; 2021. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_3.
- 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>.
- Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М., Дворниченко В.В., Новопашин А.М. Опыт применения дурвалумаба при III нерезектабельной стадии немелкоклеточ-

- ного рака легкого в Иркутской области. *Медицинский алфавит*. 2019;(28):5–8. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/1193>. Yukalchuk D.Yu., Ponomarenko D.M., Dvornichenko V.V., Novopashin A.M. Experience of using durvalumab in unresectable stage III non-small cell lung cancer in Irkutsk Region. *Medical Alphabet*. 2019;(28):5–8. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/1193>.
12. Сакаева Д.Д., Ручкин В.В., Гончарова О.В., Аббасова Р.Р., Муфазалов Ф.Ф. Дурвалумаб в терапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого после химиолучевого лечения в реальной практике. *Современная онкология*. 2019;(3):21–25. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190679>. Sakaeva D.D., Ruchkin V.V., Goncharova O.V., Abbasova R.R., Mufazalov F.F. Durvalumab in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer after chemoradiotherapy in a real practice. *Journal of Modern Oncology*. 2019;(3):21–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190679>.
 13. Garassino M.C., Mazieres J., Reck M., Chouaid C., Bischoff H., Reinmuth N. et al. Safety and efficacy outcomes with durvalumab after sequential chemoradiotherapy (sCRT) in Stage III, unresectable NSCLC (PACIFIC-6). *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl. 2):S81–S82. <https://doi.org/10.1016/annonc.2022.02.135>.
 14. Girard N., Smit H.J.M., Sibille A., McDonald F., Morneix F., Garassino M.C.C. et al. 171MO PACIFIC-R real-world study: Treatment duration and interim analysis of progression-free survival in unresectable stage III NSCLC patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy. *Ann Oncol*. 2021;32(5):S939–S940. <https://doi.org/10.1016/annonc.2021.08.1774>.
 15. Bradley J.D., Hu C., Komaki R.R., Masters G.A., Blumenschein G.R., Schild S.E. et al. Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard-Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):706–714. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01162>.
 16. O'Rourke N., Roqué I., Figuls M., Farré Bernadó N., Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(6):CD002140. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002140.pub3>.
 17. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E., Curran W.J., Furuse K., Fournel P. et al. Metaanalysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>.
 18. Faehling M., Schumann C., Christopoulos P., Hoffknecht P., Alt J., Horn M. et al. Durvalumab after definitive chemoradiotherapy in locally advanced unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Real-world data on survival and safety from the German expanded-access program (EAP). *Lung Cancer*. 2020;150:114–122. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.006>.
 19. Park S.E., Noh J.M., Kim Y.J., Lee H.S., Cho J.H., Lim S.W. et al. EGFR Mutation Is Associated with Short Progression-Free Survival in Patients with Stage III Non-squamous Cell Lung Cancer Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Cancer Res Treat*. 2019;51(2):493–501. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.125>.
 20. Aredo J.V., Mambetsariev I., Hellyer J.A., Amini A., Neal J.W., Padda S.K. et al. Durvalumab for Stage III EGFR-Mutated NSCLC After Definitive Chemoradiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2021;16(6):1030–1041. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1628>.
 21. Jung H.A., Noh J.M., Sun J.M., Lee S.H., Ahn J.S., Ahn M.J. et al. Real world data of durvalumab consolidation after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;146:23–29. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.05.035>.
 22. Taugner J., Käsmann L., Eze C., Rühle A., Tufman A., Reinmuth N. et al. Real-world prospective analysis of treatment patterns in durvalumab maintenance after chemoradiotherapy in unresectable, locally advanced NSCLC patients. *Invest New Drugs*. 2021;39(4):1189–1196. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01091-9>.
 23. Grangeon M., Tomasini P., Chaleat S., Jeanson A., Souquet-Bressand M., Khobta N. et al. Association Between Immune-related Adverse Events and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(3):201–207. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.10.002>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Юдин Д.И., Лактионов К.К.

Концепция и дизайн исследования – Юдин Д.И., Лактионов К.К.

Написание текста – Юдин Д.И.

Сбор и обработка материала – Юдин Д.И., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Чех Е.А., Чубенко В.А., Левченко Н.В., Козлов В.В.,

Степанова Е.О., Саранцева К.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Юкальчук Д.Ю.

Обзор литературы – Юдин Д.И., Денисова Е.С.

Перевод на английский язык – Юдин Д.И.

Анализ материала – Юдин Д.И.

Статистическая обработка – Юдин Д.И., Саранцева К.А.

Редактирование – Юдин Д.И., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Чех Е.А., Чубенко В.А., Левченко Н.В., Козлов В.В.,

Степанова Е.О., Саранцева К.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Юкальчук Д.Ю.

Утверждение окончательного варианта статьи – Юдин Д.И., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Пономаренко Д.М., Чех Е.А., Чубенко В.А.,

Левченко Н.В., Козлов В.В., Степанова Е.О., Саранцева К.А., Денисова Е.С., Ардзинба М.С., Юкальчук Д.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Study concept and design – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov

Text development – Denis I. Yudin

Collection and processing of material – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko, Ekaterina A. Chekh,

Vyacheslav A. Chubenko, Natalia V. Levchenko, Vadim V. Kozlov, Ekaterina O. Stepanova, Ksenia A. Sarantseva, Elena S. Denisova,

Merab S. Ardzinba, Denis Yu. Yukalchuk

Literature review – Denis I. Yudin, Elena S. Denisova

Translation into English – Denis I. Yudin

Material analysis – Denis I. Yudin

Statistical processing – Denis I. Yudin, Ksenia A. Sarantseva

Editing – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko, Ekaterina A. Chekh, Vyacheslav A. Chubenko,

Natalia V. Levchenko, Vadim V. Kozlov, Ekaterina O. Stepanova, Ksenia A. Sarantseva, Elena S. Denisova, Merab S. Ardzinba, Denis Yu. Yukalchuk

Approval of the final version of the article – Denis I. Yudin, Konstantin K. Laktionov, Fedor V. Moiseenko, Dmitry M. Ponomarenko,

Ekaterina A. Chekh, Vyacheslav A. Chubenko, Natalia V. Levchenko, Vadim V. Kozlov, Ekaterina O. Stepanova, Ksenia A. Sarantseva, Elena S. Denisova,

Merab S. Ardzinba, Denis Yu. Yukalchuk

Информация об авторах:

Юдин Денис Иванович, 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; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением онкологических 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; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

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

Пономаренко Дмитрий Михайлович, к.м.н., заведующий отделением лекарственной терапии (химиотерапии) №1, Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-2494-4028>; dmitry@ood38.ru

Чех Екатерина Алексеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Новосибирский областной онкологический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9981-5693>; dr.chekh92@mail.ru

Чубенко Вячеслав Андреевич, к.м.н., заведующий отделением лекарственной терапии №2, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>; vchubenko@me.com

Левченко Наталья Валерьевна, к.м.н., заведующая отделением дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапевтической), Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; <https://orcid.org/0000-0003-3100-1228>; levch.nv@gmail.com

Козлов Вадим Викторович, к.м.н., заведующий онкологическим отделением №3, Новосибирский областной онкологический диспансер; 630108, Россия, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; vadimkozlov80@mail.ru

Степанова Екатерина Олеговна, врач-онколог, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а; <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>; ekostepanova@gmail.com

Саранцева Ксения Андреевна, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8429>; sarantsevaka@gmail.com

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; <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>; deniele95@yandex.ru

Ардзинба Мераб Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>; merabii@mail.ru

Юкальчук Денис Юрьевич, заведующий дневным стационаром, Областной онкологический диспансер; 664035, Россия, Иркутск, ул. Фрунзе, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-8929-4978>; dyuyu558@mail.ru

Information about the authors:

Denis I. Yudin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

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

Fedor V. Moiseenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Chemotherapy Department, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St. Petersburg, 197758, Russia; Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St. Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2544-9042>; moiseenkofv@gmail.com

Dmitry M. Ponomarenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Therapy (chemotherapy) No. 1, Regional Oncological Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2494-4028>; dmitry@ood38.ru

Ekaterina A. Chekh, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2, Plahotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9981-5693>; dr.chekh92@mail.ru

Viacheslav A. Chubenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Therapy No. 2, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St. Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>; vchubenko@me.com

Natalia V. Levchenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital Department of Antitumor Drug Therapy (Chemotherapeutic), Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St. Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3100-1228>; levch.nv@gmail.com

Vadim V. Kozlov, Cand. Sci. (Med.), Head of Oncology Department No. 3, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary; 2, Plahotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3211-5139>; vadimkozlov80@mail.ru

Ekaterina O. Stepanova, Oncologist, Saint Petersburg Clinical Research and Practice Centre for Specialized Care (Oncological); 68a, Pesochnyy Settlement, Leningradskaya St., St. Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4013-181X>; ekostepanova@gmail.com

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

Elena S. Denisova, Postgraduate Student of the Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3710-137X>; deniele95@yandex.ru

Merab S. Ardzinba, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>; merabii@mail.ru

Denis Yu. Yukalchuk, Head of the Day Hospital, Regional Oncological Dispensary; 32, Frunze St., Irkutsk, 664035, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8929-4978>; dyuyu558@mail.ru

Терапия BRCA-ассоциированного метастатического рака молочной железы. Эффективность и безопасность применения талазопариба в реальной клинической практике

Е.В. Лубенникова^{1✉}, lubennikova@yandex.ru, А.Л. Корниецкая², Н.С. Дорофеева³, Е.И. Россоха⁴, Е.В. Маркарова⁵, И.В. Юдина⁶, И.Я. Базаева¹, Л.В. Болотина², Т.И. Дешкина², Я.А. Жуликов¹, Е.В. Стасенко⁶, Т.В. Устинова², А.С. Царева¹, Е.В. Артамонова^{1,5,7}

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

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

³ Курганский областной онкологический диспансер; 640014, Россия, Курган, ул. Карбышева, 33

⁴ Алтайский краевой онкологический диспансер; 656049, Россия, Барнаул, ул. Никитина, 77

⁵ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

⁶ Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. PARP-ингибиторы продемонстрировали высокую эффективность при BRCA1/2-ассоциированном Her2-негативном метастатическом раке молочной железы (PMЖ). На основании результатов клинических исследований вошли в стандарты лечения и признаны приоритетной опцией терапии таких опухолей.

Цель. Проанализировать опыт применения талазопариба (Талценна) в условиях реальной клинической практики 6 российских центров.

Материалы и методы. В анализ вошли данные 29 пациенток с HER2-негативным метастатическим PMЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией, получавших терапию талазопарибом в 6 российских центрах с апреля 2021 г. Талазопариб назначался в стандартной дозе – 1 мг 1 раз в сут. ежедневно, доза редуцировалась при развитии нежелательных явлений.

Результаты. Медиана возраста больных составила 50 лет. Мутация в гене BRCA1 выявлена у 23 больных, в гене BRCA2 – у 5 больных, одна из пациенток имела мутацию в гене PALB2. До начала терапии талазопарибом пациентки успели получить до 9 линий лечения по поводу метастатической болезни (медиана – 1 линия). Медиана наблюдения за больными на момент анализа составила лишь 4,6 мес. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) не достигнута. Прогрессия отмечена у 10 пациенток на сроке терапии от 1 до 7,5 мес., 19 больных продолжают терапию PARP-ингибитором без признаков прогрессии болезни, со сроком лечения от 2 до 18 мес. Частота объективных ответов составила 57,2%, клиническая эффективность подтверждена в 85,7% наблюдений. При подгрупповом анализе наименьшая эффективность терапии отмечена в группе пациенток, ранее получавших препараты платины, медиана времени без прогрессирования (мВБП) составила 4,5 мес. (95% ДИ 1,79–9,2). В то время как для пациенток, ранее не получавших платиносодержащие режимы, медиана не достигнута. Наиболее частые нежелательные явления терапии талазопарибом относились к гематологической токсичности, отмечены в 34,5% наблюдений. Переливания компонентов крови потребовались 3 больным, одной из пациенток повторно. Все коррекции доз были обусловлены гематологической токсичностью и потребовались 7 больным (24,1%), повторная редукция – 3 больным (10,3%).

Выводы. Тестирование на мутации генов BRCA1/2 при Her2-негативном mPMЖ должно быть обязательным методом диагностики. Терапия талазопарибом является эффективной и безопасной опцией лечения больных gBRCAmut HER2-mPMЖ.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, мутация BRCA, PARP-ингибиторы, талазопариб, Талценна, олапариб

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Корниецкая А.Л., Дорофеева Н.С., Россоха Е.И., Маркарова Е.В., Юдина И.В., Базаева И.Я., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Жуликов Я.А., Стасенко Е.В., Устинова Т.В., Царева А.С., Артамонова Е.В. Терапия BRCA-ассоциированного метастатического рака молочной железы. Эффективность и безопасность применения талазопариба в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2022;16(22):21–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-21-29>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapy of BRCA-associated metastatic breast cancer. Efficacy and safety of talazoparib in the real-world clinical practice

Elena V. Lubennikova¹, lubennikova@yandex.ru, Anna L. Kornietskaya², Natalia S. Dorofeeva³, Elena I. Rossokha⁴, Ekaterina V. Markarova⁵, Inna V. Yudina⁶, Irina Y. Bazaeva¹, Larisa V. Bolotina², Tatiana I. Deshkina², Yaroslav A. Zhulikov¹, Elena V. Stasenko⁶, Tatiana V. Ustinova², Anastasiya S. Tsareva¹, Elena V. Artamonova^{1,5,7}

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

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

³ Kurgan Regional Oncological Dispensary; 33, Karbyshev St., Kurgan, 640014, Russia

⁴ Altai Regional Oncological Dispensary; 77, Nikitin St., Barnaul, 656043, Russia

⁵ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

⁶ Clinical Oncological Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. PARP inhibitors demonstrated high efficacy in BRCA1/2-associated Her2-negative metastatic breast cancer (BC). They were included in the current standard chemotherapy regimen and recognized as a priority option for the treatment of such tumours following the results of clinical studies.

Aim. Review the experience with talazoparib (Talzenna) in the real-world clinical practice of 6 medical centers in Russia.

Materials and methods. The review included data from 29 patients with HER2-negative metastatic breast cancer associated with a gBRCA mutation, who have been receiving talazoparib therapy in 6 medical centers of Russia since April 2021. Talazoparib was given at the standard dose 1 mg once daily, the dose was reduced, if any adverse event developed.

Results. The median age of the patients was 50 years. 23 patients had a BRCA1 mutation, 5 patients had a BRCA2 mutation and one of the patients had a PALB2 mutation. Prior to starting talazoparib therapy, patients had received up to 9 lines of therapy for metastatic disease, the median was 1 line. The median follow-up period at that time was only 4.6 months. The median recurrence-free survival (RFS) was not reached. Progression was observed in 10 patients with a treatment period of 1 to 7.5 months, 19 patients continued to receive PARP inhibitor therapy without signs of disease progression, with a treatment period of 2 to 18 months. The objective response rate (ORR) was 57.2%, the clinical efficacy was confirmed in 85.7% of cases. The subgroup analysis showed that the lowest efficacy of therapy was reported in the group of patients, who had received prior therapy with platinum-based drugs, the median progression-free time (mPFT) was 4.5 months. (95% CI: 1.79–9.2). While for patients who had not received the prior platinum drug regimens, the median was not reached. Haematologic toxicities were common adverse events (AEs) for the talazoparib therapy, which were reported in 34.5% of cases. Transfusions of blood components were required in 3 patients, one of them required them repeatedly. All dose modifications were due to hematological toxicities. 7 patients (24.1%) required a dose reduction and 3 patients (10.3%) – repeated dose reduction.

Conclusions. Testing for BRCA1/2 mutations in Her2-negative mBC should be a mandatory diagnostic procedure. Talazoparib therapy is an effective and safe treatment option for patients with gBRCAmut HER2-mBC.

Keywords: metastatic breast cancer, BRCA mutation, PARP inhibitors, talazoparib, Talzenna, olaparib

For citation: Lubennikova E.V., Kornietskaya A.L., Dorofeeva N.S., Rossokha E.I., Markarova E.V., Yudina I.V., Bazaeva I.Y., Bolotina L.V., Deshkina T.I., Zhulikov Ya.A., Stasenko E.V., Ustinova T.V., Tsareva A.S., Artamonova E.V. Therapy of BRCA-associated metastatic breast cancer. Efficacy and safety of talazoparib in the real-world clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(22):21–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-21-29>.

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

ВВЕДЕНИЕ

До 10% больных раком молочной железы (PMЖ) являются носителями наследственных мутаций, приводящих к потере функции генов, участвующих в репарации ДНК и активации контрольных точек клеточного цикла [1, 2]. Мутации, нарушающие функции двух важнейших генов, ответственных за репарацию ДНК и развитие PMЖ – BRCA1 и BRCA2, обнаруживаются не менее чем у 5% больных PMЖ. У пациенток же с наличием семейного анамнеза по PMЖ и/или раку яичников частота наличия

мутаций возрастает до 30%¹ [3, 4]. У носителей герминальных мутаций BRCA1/2 риск развития PMЖ к 80 годам достигает 70%, по сравнению с 10% риском для женщин в общей популяции [5].

Для российской популяции определены 8 наиболее частых мутаций, ассоциированных с развитием PMЖ и рака яичников (РЯ). Ген BRCA1: мутации 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T > G (Cys61Gly),

¹ American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017–2018. Atlanta: American Cancer Society, 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>.

2080delA, ген BRCA2: мутация 6174delT. По различным данным именно на эти варианты приходится от 70 до 90% наследственных раков в нашей стране. На основании полученных данных и был разработан стандарт тестирования методом ПЦР. Однако следует учитывать вариабельность мутаций и в случае отрицательного скрининг-теста провести исследование генома методом секвенирования нового поколения (*англ.* next generation sequencing, NGS), что позволяет выявить более редкие значимые мутации [6–8].

Наличие мутаций данных генов ассоциируется с более молодым возрастом возникновения РМЖ, высоким риском рецидива болезни, агрессивным течением и снижением эффективности привычных опций терапии [9, 10]. Долгое время лечение таких пациентов ограничивалось стандартными режимами химио- и эндокринотерапии, однако большую роль сыграло внедрение в клиническую практику пероральных ингибиторов поли(АДФ-рибозо)-полимеразы (iPARP). В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировано два PARP-ингибитора для лечения метастатического и местнораспространенного Her2-негативного РМЖ – талазопариб (Талценна) и олапариб (Линпарза).

Первым, одобренным для лечения BRCA-ассоциированного мРМЖ, PARP-ингибитором (PARPi) стал олапариб. В регистрационном исследовании III фазы OlympiAD продемонстрировано преимущество монотерапии олапарибом над стандартной химиотерапией по выбору врача относительно медианы времени без прогрессирования (мВБП): 7,0 против 4,2 мес. ($p = 0,001$) соответственно. Кроме того, новый препарат превзошел классическую химиотерапию по таким важным показателям, как частота объективных ответов (ЧОО), безопасность и качество жизни [11].

Регистрационным для талазопариба стало рандомизированное исследование III фазы EMBRACA [12], дизайн которого был схож с дизайном проекта OlympiAD, однако имел ряд значимых различий. Так, допускалось включение больных, ранее получивших до 3 линий терапии по поводу метастатической болезни, без учета эндокринотерапии, в исследовании с олапарибом пациенты могли получить не более 2 линий терапии. Вторым существенным различием стал бесплатиновый интервал. Оба исследования исключали пациенток с ранее зафиксированным прогрессированием на платиносодержащих режимах по поводу распространенного процесса. В случае неоадьювантного или адьювантного использования химиотерапии на основе препаратов платины время от окончания терапии до рандомизации должно было составлять не менее 12 мес. для исследования OlympiAD и не менее 6 мес. для исследования EMBRACA.

В исследовании EMBRACA был рандомизирован 431 пациент в пропорции 2:1 на терапию талазопарибом и химиотерапию по выбору врача соответственно. Исследование достигло конечной точки, продемонстрировав значимое увеличение мВБП в когорте применения талазопариба: 8,6 мес. против 5,6 мес. в контрольной группе ($OR = 0,54$, 95% ДИ 0,41–0,71; $p < 0,001$). Преиму-

щества талазопариба отмечались во всех запланированных подгруппах [12, 13]. Частота объективных ответов достигла 62,6% в группе терапии PARP-ингибитором в сравнении с 27,2% в группе химиотерапии.

Гематологические нежелательные явления III и IV степеней чаще отмечались на фоне терапии талазопарибом (55 против 38%), однако негематологические осложнения были более характерны для терапии по выбору врача (38 против 32% в группе талазопариба). Применение PARP-ингибитора вызывало анемию в 52,8% наблюдений, нейтропению – в 34,6%, тромбоцитопению – в 26,9%. Лечение сопровождалось астенией у 50,3% больных, тошнотой – у 48,6%. Редукция дозы потребовалась 66% больных, однако полная отмена препарата потребовалась лишь в 5,9%.

Несмотря на достаточно высокую частоту нежелательных явлений, показатели качества жизни и общего состояния здоровья, оцениваемые опросниками EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-BR23, были значимо выше в когорте терапии талазопарибом ($p < 0,0001$) [14, 15].

Наличие мутаций BRCA ассоциируется с риском метастатического поражения нервной системы. Было показано, что частота поражения ЦНС при BRCA1-ассоциированном раке достигает 44% в общей популяции и возрастает до 55% при трижды негативном подтипе. Напротив, BRCA2-ассоциированные опухоли реже поражают головной мозг [16], по данным популяционного исследования, представленного R. Haven et al., частота составила 16,7% [17]. Исследование EMBRACA допускало включение пациенток с поражением ЦНС. 43 человека из группы талазопариба (15%) и 20 (13,9%) из группы терапии по выбору врача имели в анамнезе поражение ЦНС. 93 и 100% больных, соответственно, получали лучевую терапию на эти очаги до включения в исследование. Частота объективных ответов относительно интракраниальных очагов была сопоставима в 2 группах: 18,2% для получавших талазопариб и 20,0% в контрольной группе ($OR = 0,78$; 95% ДИ 0,13–5,80; $p = 0,765$). Однако терапия талазопарибом позволила удвоить клиническую эффективность лечения (объективный ответ + длительная стабилизация), она достигнута в 69,7% случаев против 33,3%. Медиана длительности терапии талазопарибом так же превосходила данный показатель в контрольной группе, составив 5,0 мес. (0,1–36,0) против 2,1 мес. (0,4–6,9) [18].

Полученные данные исследований OlympiAD (олапариб) и EMBRACA (талазопариб) проанализированы в метаанализе, опубликованном F. Roggio et al. в 2019 г. [19–21]. Подтверждено значимое преимущество ингибиторов PARP над режимами химиотерапии по выбору врача. Высокая частота объективных ответов, значимое увеличение времени без прогрессирования (ВБП) вне зависимости от линии терапии и подтипа опухоли при удовлетворительной переносимости и сохранении высокого качества жизни обосновали применение ингибиторов PARP в качестве приоритетной опции терапии BRCA-ассоциированного Her2-негативного мРМЖ (HER2- gBRCAm + мРМЖ) [22, 23].

Еще до регистрации талазопариба в Российской Федерации, у 24 больных была возможность получить терапию в рамках программы сострадательного доступа, результаты которой были опубликованы в 2020 г. [24]. Несмотря на значимую предпочтительность пациентов, вошедших в исследование, продемонстрированы высокая эффективность и безопасность препарата при BRCA-ассоциированном мРМЖ, мВБП составила 6,5 мес., клиническая эффективность была отмечена в 71% наблюдений.

Талазопариб зарегистрирован на территории РФ в 2020 г. и вскоре вошел в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Препарат все чаще назначается отечественными онкологами. **Цель** настоящей публикации – проанализировать опыт применения талазопариба в условиях реальной клинической практики 6 российских центров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ вошли данные 29 пациенток с HER2-негативным метастатическим РМЖ, ассоциированным с gBRCA-мутацией (HER2- gBRCAm+ мРМЖ), получавших терапию талазопарибом в 6 российских центрах с апреля 2021 г. Большинство пациенток начали терапию только в 2022 г. после включения препарата в список ЖНВЛП. Талазопариб назначался в стандартной дозе – 1 мг 1 раз

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Characteristics of the patients

Характеристики пациентов (n = 29)	Значение
Медиана возраста, годы	50 (28–67)
Мутации в гене:	
• BRCA1	23 (79,3%)
• BRCA2	5 (17,2%)
• PALB2	1 (3,4%)
Подтип РМЖ	
• Трижды негативный	21 (72,4%)
• Люминальный Her2-негативный	8 (27,6%)
Количество зон метастазирования:	
• 1	12 (41,4%)
• 2	9 (31%)
• 3 и более	8 (27,5%)
Локализация метастазов:	
• Кости	9 (31%)
• Легкие	12 (41,4%)
• Печень	5 (17,2%)
• ЦНС	9 (31%)
• Л/узлы; мягкие ткани	13 (44,8%)
Количество линий предшествующей терапии мРМЖ	0–9
• медиана	1
Линия применения талазопариба	
• 1-я	9 (31%)
• 2-я	8 (27,6%)
• 3-я	2 (6,9%)
• 4-я и более	10 (34,5%)
Препараты платины в анамнезе	13 (44,8%)
• в терапии метастатического РМЖ	10 (34,4%)

в сут. ежедневно, доза редуцировалась при развитии нежелательных явлений. Оценка эффективности проводилась согласно рутинной практике лечебного учреждения с использованием доступных методов обследования. Нежелательные явления (НЯ) оценены по международной шкале токсичности NCI-CTCAE v.5.0 (NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events).

Все пациентки имели подтвержденный мутационный статус. Мутация в гене BRCA1 выявлена у 23 больных, в гене BRCA2 – у 5 больных, одна из пациенток имела мутацию в гене PALB2. У 20 (68,9%) больных отмечены типичные мутации, выявленные скрининговым ПЦР-тестом. У 9 (31,1%) больных мутации выявлены методом секвенирования нового поколения (*англ.* next generation sequencing, NGS).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста пациенток на момент начала терапии PARP-ингибитором составила 50 лет. Однако важно отметить, что медиана возраста на момент постановки первичного диагноза была гораздо ниже – 42 года. Метастатическое поражение висцеральных органов диагностировано у 55% больных. У 9 больных (31%) зафиксировано поражение ЦНС, одна из пациенток погибла во время проведения лучевой терапии на весь объем головного мозга по поводу множественного поражения, успев получить только 6 нед. терапии талазопарибом. Основные характеристики пациентов приведены в *табл. 1*. Обобщенные данные о длительности терапии талазопарибом, линии лечения и наличия препаратов платины в анамнезе представлены на *рис. 1*.

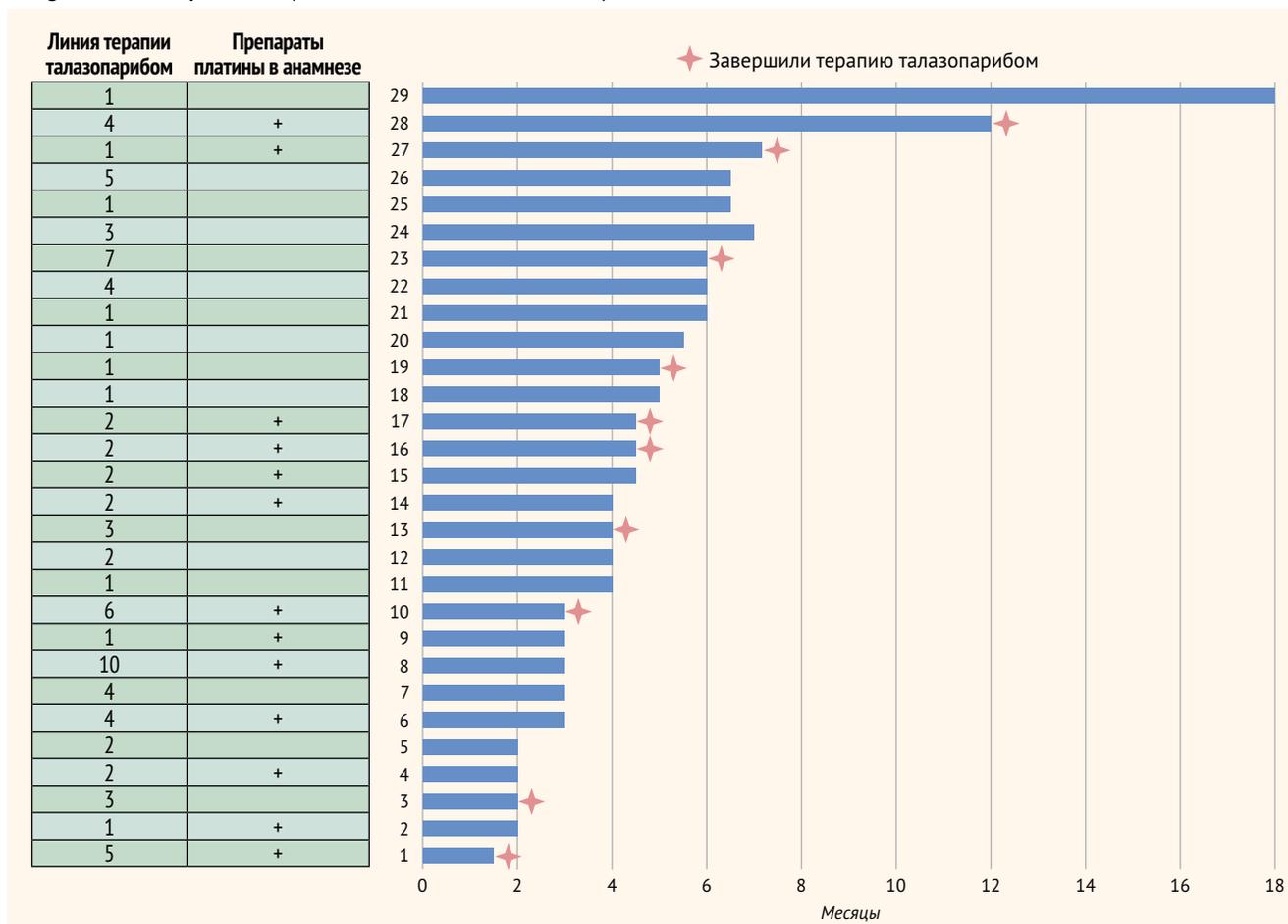
Первично множественные злокачественные новообразования диагностированы у 9 пациенток (31,1%): метастатический рак молочных желез зафиксирован у 7 больных, у 1 – синхронный рак молочных желез, еще у одной пациентки – метастатический рак почки. Отягощенный семейный анамнез по злокачественным опухолям установлен для 19 (65,5%) больных.

До начала терапии талазопарибом пациентки успели получить до 9 линий лечения по поводу метастатической болезни, однако медиана числа линий составила – 1. Все пациентки с люминальным Her2-отрицательным мРМЖ прошли от 1 до 4 линий эндокринотерапии, лишь 1 пациентка не получала комбинацию с ингибиторами CDK4/6.

Мутации BRCA1/2 диагностированы при лечении ранних стадий у 11 больных (37,9%), также у 11 больных мутационный статус оценен при первом рецидиве болезни. 7 пациенток (24,1%) успели получить несколько линий терапии по поводу метастатической болезни прежде, чем им было проведено генетическое тестирование.

Абсолютное большинство пациенток начали терапию талазопарибом в 2022 г., в связи с чем медиана наблюдения на данный момент составляет лишь 4,6 мес. Прогрессия отмечена у 10 пациенток на сроке терапии от 1 до 7,5 мес. 19 больных продолжают терапию PARP-ингибитором без признаков прогрессии болезни, со сро-

- **Рисунок 1.** Эффективность талазопариба в условиях реальной клинической практики
- **Figure 1.** Efficacy of talazoparib in the real-world clinical practice



ком терапии от 2 до 18 мес. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) не достигнута.

Часть пациенток, начавших терапию недавно ($n = 8$), еще не прошла контрольное обследование. Эффективность оценена у 21 больной. Прогрессирование болезни при первой же оценке зафиксировано у 3 женщин (14,3%). У остальных 18 больных (85,7%) отмечена клиническая эффективность лечения: полная и частичная регрессия – 12 пациенток (57,2%), стабилизация – 6 (28,5%). Эффективность терапии в зависимости от подтипа представлена в *табл. 2*.

Полученные результаты сопоставимы с результатами исследования EMBRACA, где частота объективных ответов составила 62,6% (95% ДИ 55,8–69,0) [12]. Полная регрессия проявлений болезни зафиксирована в 5,5% наблюдений из группы терапии талазопарибом, в группе терапии по выбору врача полных регрессий отмечено не было. В нашем исследовании полный ответ достигнут у 1 больной с ГР+Her2- мРМЖ с поражением печени.

Нами проведена оценка эффективности терапии в зависимости от линии лечения, пациентки были разделены на получающих терапию в 1-й линии (9–31%) и терапию последующих линий (20–69%). Несмотря на то что медианы времени без прогрессирования не достигнуты в указанных группах (малое число зафиксированных событий) в численном эквиваленте разли-

● **Таблица 2.** Оценка эффективности в зависимости от подтипа рака молочной железы

● **Table 2.** Evaluation of efficacy depending on the breast cancer subtype

Оценка эффекта	ТН подтип (n = 16)	Люминальный Her2-негативный подтип (n = 5)
Частичная регрессия + полная регрессия	7 (43,7%)	5 (100%)
Стабилизация	6 (37,5%)	-
Прогрессия	3 (18,%)	-

чия оказались существенными. Так, среднее время терапии талазопарибом в 1-й линии в настоящее время составляет 11,3 мес. (95% ДИ 4,6–17,9) против 7,9 мес. (95% ДИ 5,6–10,3). Тем не менее для окончательной интерпретации результатов следует дождаться достижения медиан и оценить статистическую значимость различий.

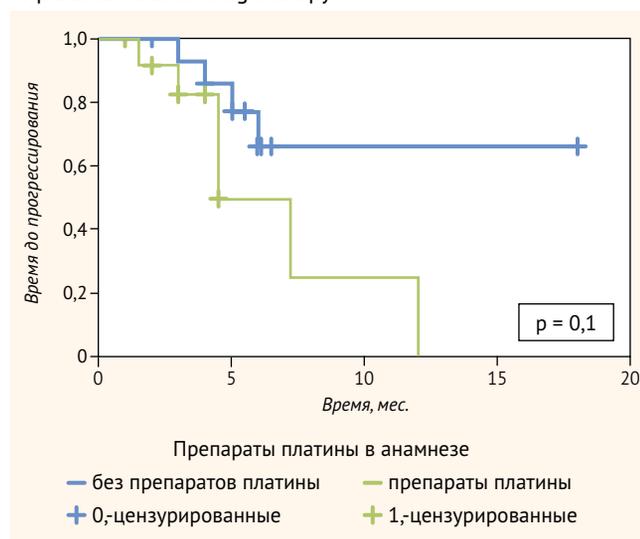
Медиана ВБП в группе терапии талазопарибом исследования EMBRACA составила 8,6 мес. и значимо превосходила мВБП контрольной группы в 5,6 мес. (ОР–0,54; 95% ДИ 0,41–0,71; $p < 0,001$). Ожидается наилучшие результаты отмечены для пациентов, получавших талазопариб в 1-й линии, мВБП для них составила 9,8 мес (95% ДИ 8,5–13,3) [13].

Важным вопросом остается эффективность PARP-ингибиторов после применения препаратов платины. Как было показано в исследованиях EMBRACA и OLYMPIA, предшествующая терапия препаратами платины снижала эффективность PARP-ингибиторов [8, 13]. Проведенный поданализ исследования EMBRACA демонстрирует уменьшение ВБП как в группе терапии талазопарибом, так и в контрольной группе, мВБП – 6,4 (0,7–38,2) против 2,1 (0,2–9,2) соответственно. Важно отметить, что терапия талазопарибом была высокоэффективна для больных, получивших производные платины в нео/адьювантных режимах: мВБП составило 8,9 мес. и значимо превосходило мВБП в группе сравнения – 2,9 мес. Эффективность снижалась в подгруппе пациентов, успевших получить препараты платины по поводу метастатической болезни, медианы ВБП составили 5,6 и 4,3 мес. соответственно [25, 26].

В нашем исследовании 13 больных ранее получали производные платины, 10 пациенток по поводу метастатической болезни. В исследование EMBRACA также допускалось включение пациенток, ранее получивших препараты платины. Однако важно уточнить, что после окончания нео/адьювантного применения должно было пройти как минимум 6 мес. В случае лечения метастатической болезни не допускались пациенты, ранее имевшие прогрессирование на препаратах платины, интервал от окончания терапии должен был составлять не менее 8 нед. Среди наших пациенток только пятеро соответствовали бы критериям включения международного исследования. У остальных 8 больных прогрессия отмечалась на фоне терапии производными платины, что, скорее всего, привело к неудовлетворительным результатам лечения в данной когорте. При подгрупповом анализе, именно среди пациенток, ранее получивших препараты платины, достигнута медиана ВБП, она составила 4,5 мес. (95% ДИ 1,79–9,2). В то время как для пациенток, ранее не получавших платиносодержащие режимы, медиана не достиг-

● **Рисунок 2.** Время без прогрессирования в зависимости от терапии препаратами платины в анамнезе

● **Figure 2.** Progression-free time depending on the history of platinum-based drug therapy



нута (рис. 2). Ввиду малого числа событий требуется дальнейшее наблюдение, полученные на сегодняшний день различия не достигли статистической значимости.

Наиболее частые НЯ терапии талазопарибом относились к гематологической токсичности. Так, у 5 больных (17,2%) отмечена анемия II–III степеней, у 6 пациенток – тромбоцитопения II–IV степеней (20,6%). Нейтропении отмечались реже: в одном случае отмечена нейтропения II степени, еще у одной женщины – длительная нейтропения IV степени привела к редуции дозы на один уровень, до 0,75 мг. Переливания компонентов крови потребовались 3 больным. Одной пациентке выполнялись повторные переливания эритроцитарной массы и тромбоконцентрата в связи с рецидивирующей гематологической токсичностью (тромбоцитопения и анемия), после 3-й редуции дозы, до 0,25 мг, токсичность не превышала I степени, и пациентка продолжила лечение с эффектом. Все коррекции доз были обусловлены гематологической токсичностью и потребовались 7 больным (24,1%), повторная редуция – 3 больным (10,3%), редуция до 0,25 мг в одном случае, описанном ранее.

К другим НЯ относились астения и тошнота, явления были невыраженными и позволили пациенткам сохранять привычный образ жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на короткий период наблюдения, полученные нами данные о лечении 29 больных демонстрируют эффективность талазопариба при BRCA-ассоциированном Her2-негативном мРМЖ в различных клинических подгруппах. Ожидается наилучшие результаты отмечены в ранних линиях и у пациенток, ранее не получавших препараты платины по поводу метастатического РМЖ.

На основании характеристик больных, вошедших в данный анализ, вырисовывается портрет пациента, получающего PARP-ингибиторы в реальной российской практике. Это молодая женщина, чаще с трижды негативным подтипом мРМЖ, поражением висцеральных органов и ЦНС. Основываясь на результатах клинических исследований, высоких показателях достижения объективных ответов, эффективности при метастатическом поражении ЦНС, онкологи выбирают PARP-ингибитор в качестве приоритетного варианта лечения. Важно отметить, при настоящем анализе медиана ранее проведенных линий терапии по поводу мРМЖ составила только одну, в сравнении с ранее доложенным опытом применения талазопариба в Российской Федерации, где 62,5% больных до включения в исследование успели получить 2 и более линий химиотерапии [20].

Результаты анализа подтверждают данные крупных международных исследований о приоритетном назначении PARP-ингибитора в ранних линиях, где его эффективность значимо выше. На этом фоне крайне актуальным остается своевременное тестирование пациентов на носительство мутаций BRCA1/2. Как видно из нашего исследования, четверть больных успели получить несколько линий терапии по поводу метастатического заболева-

ния до того, как были направлены на генетическое тестирование. У 30% включенных в анализ пациенток обнаружены нетипичные мутации, для чего потребовалось выполнение диагностики методом NGS. Необходимо утвердить генетическое тестирование как обязательный этап диагностики если не при ранних стадиях, то при

первом же прогрессировании болезни. Что позволит назначить необходимую патогенетическую терапию, улучшив прогноз болезни значимой части пациентов. 

Поступила / Received 03.10.2022
Поступила после рецензирования / Revised 24.10.2022
Принята в печать / Accepted 07.11.2022

Список литературы / References

- Rizzolo P, Silvestri V, Falchetti M, Ottini L. Inherited and acquired alterations in development of breast cancer. *Appl Clin Genet*. 2011;(4):145–158. <https://doi.org/10.2147/TACG.S13226>.
- Godet I, Gilkes D.M. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther*. 2017;4(1):10.15761/ICST.1000228. <https://doi.org/10.15761/ICST.1000228>.
- Tung N, Lin N.U., Kidd J., Allen B.A., Singh N., Wenstrup R.J. et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1460–1468. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0747>.
- Winter M.P., Nilsson E., Olsson A.M., George Y., Chen A., Kvist T. et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1532–1538. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw209>.
- Kuchenbaecker K.B., Hopper J.L., Barnes D.R., Phillips K.A., Mooij T.M., Roos-Blom M.J. et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
- Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая онкология*. 2010;11(4):258–266. Режим доступа: <http://practical-oncology.ru/articles/191.pdf>.
- Имянитов Е.Н. Hereditary breast cancer. *Practical Oncology*. 2010;11(4):258–266. (In Russ.) Available at: <http://practical-oncology.ru/articles/191.pdf>
- Водолазкий Д.И., Шатова Ю.С., Комова Е.А., Двадненко К.В.. Частота встречаемости BRCA-мутаций в Южном федеральном округе у больных с клиническими признаками рака молочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17860>.
- Vodolazhkiy D.I., Shatova Yu.S., Komova E.A., Dvadnenko K.V. BRCA mutations among the patients with clinically hereditary breast cancer in the south federal state. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(3). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17860>.
- Налётов А.А., Молокова О.А., Зырянов А.В., Фёдоров Н.М., Бурханова Л.А. Оптимизация диагностики, индивидуализация лечения и диспансерного наблюдения больных с BRCA-обусловленными формами РМЖ. *Тюменский медицинский журнал*. 2015;17(3):49–51. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-diagnostiki-individualizatsiya-lecheniya-i-dispansernogo-nablyudeniya-bolnyh-s-brca-obuslovlennymi-formami-rmzh>.
- Naletov A.A., Molokova O.A., Zyranov A.V., Fedorov N.M., Burhanova L.A. Diagnostic and treatment optimization in patients with hereditary breast cancer. *Tyumen Medical Journal*. 2015;17(3):49–51. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-diagnostiki-individualizatsiya-lecheniya-i-dispansernogo-nablyudeniya-bolnyh-s-brca-obuslovlennymi-formami-rmzh>.
- Lee H.B., Han W. Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer*. 2014;17(4):301–307. <https://doi.org/10.4048/jbc.2014.17.4.301>.
- Caulfield S.E., Davis C.C., Byers K.F. Olaparib: a novel therapy for metastatic breast cancer in patients with a BRCA1/2 mutation. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(2):167–174. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2019.10.2.6>.
- Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., Masuda N. et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523–533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
- 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>.
- Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H., Fehrenbacher L. et al. Outcomes in clinically relevant patient subgroups from the EMBRACA study: Talazoparib vs. Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;4(1):pkz085. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz085>.
- Ettl J., Quek R.G.W., Lee K.H., Rugo H.S., Hurvitz S., Gonçalves A. et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Ann Oncol*. 2018;29(9):1939–1947. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy257>.
- De Bono J., Ramanathan R.K., Mina L., Chugh R., Glaspy J., Rafii S. et al. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(6):620–629. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1250>.
- Atchley D.P., Albarracín C.T., Lopez A., Valero V., Amos C.I., Gonzalez-Angulo A.M. et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4282–4288. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6231>.
- Garber H.R., Raghavendra A.S., Lehner M., Qiao W., Gutierrez-Barrera A.M., Tripathy D., et al. Incidence and impact of brain metastasis in patients with hereditary BRCA1 or BRCA2 mutated invasive breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):46. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00407-z>.
- Litton K.J., Ettl J., Hurvitz S.A., Martin M., Roche H., Lee K.-H. et al. Clinical outcomes in patients (pts) with a history of central nervous system (CNS) metastases receiving talazoparib (TALA) or physician's choice of chemotherapy (PCT) in the phase 3 EMBRACA trial. *J Clin Oncol*. 39(15_Suppl):1090–1090. http://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1090.
- Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M., Conte B., Martel S., Maurer C. et al. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA-mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2018;3(4):e000361. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000361>.
- Robson M., Im S.A., Senkus E., Xu B.H., Domchek S., Masuda N. et al. OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Research*. 2020;80(4):PD4–03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs19-pd4-03>.
- Robson M., Ruddy K.J., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M. et al. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer*. 2019;(120):20–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.06.023>.
- Molife L.R., Mateo J., McGoldrick T., Krebs M., Drew Y., Banerjee S.M. et al. Safety and efficacy results from two randomized expansions of a phase I study of a tablet formulation of the PARP inhibitor, olaparib, in ovarian and breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):3048. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.3048.
- Menezes M.C.S., Raheem F., Mina L., Ernst B., Batalini F. PARP Inhibitors for Breast Cancer: Germline BRCA1/2 and Beyond. *Cancers*. 2022;14(17):4332:2–18. <https://doi.org/10.3390/cancers14174332>.
- Семиглазова Т.Ю., Лубенникова Е.В., Болотина Л.В., Орлова П.В., Моисеенко Ф.В., Авраменко А.И. и др. Отечественный многоцентровой опыт применения талазопариба в лечении больных BRCA-ассоциированным метастатическим раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2020;(20):143–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-143-149>.
- Semiglazova T.Yu., Lubennikova E.V., Bolotina L.V., Orlova R.V., Moiseenko F.V., Avramenko A.V. et al. Russian multicenter experience of using talazoparib in the treatment of patients with BRCA-associated metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(20):143–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-143-149>.
- Martin M., Eiermann W., Rugo H.S. EMBRACA: comparison of efficacy and safety of talazoparib and physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer, a germline BRCA1/2 mutation, and prior platinum treatment. *Ann Oncol*. 2018;29(8). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy272.293>.
- Martin M., Rugo H.S., Hurvitz S.A., Ettl J., Roche H., Lee K. et al. Outcomes of Patients (Pts) Who Had Received Prior Platinum (PP) Therapy in the Phase 3 EMBRACA Trial of Talazoparib (TALA) vs Physician's Choice of Chemotherapy (PCT) in Patients With Germline BRCA1/2 Mutated (gBRCA1/2mut) Advanced Breast Cancer (ABC). *Ann Oncol*. 2021;(32):S481. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.555>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В., Корниецкая А.Л.**
 Концепция и дизайн исследования – **Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В., Корниецкая А.Л.**
 Написание текста – **Лубенникова Е.В., Базаева И.Я., Жуликов Я.А., Царева А.С.**
 Сбор и обработка материала – **Лубенникова Е.В., Маркарова Е.В., Россоха Е.И., Юдина И.В., Корниецкая А.Л., Дорофеева Н.С., Базаева И.Я., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Жуликов Я.А., Стасенко Е.В., Устинова Т.В., Царева А.С.**
 Обзор литературы – **Лубенникова Е.В., Царева А.С.**
 Анализ материала – **Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В., Корниецкая А.Л.**
 Статистическая обработка – **Лубенникова Е.В.**
 Редактирование – **Артамонова Е.В., Корниецкая А.Л., Маркарова Е.В., Россоха Е.И., Юдина И.В., Дорофеева Н.С. Базаева И.Я., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Жуликов Я.А., Стасенко Е.В., Устинова Т.В., Царева А.С.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Артамонова Е.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Lubennikova, Elena V. Artamonova, Anna L. Kornietskaya**
 Study concept and design – **Elena V. Lubennikova, Elena V. Artamonova, Anna L. Kornietskaya**
 Text development – **Elena V. Lubennikova, Irina Y. Bazaeva, Yaroslav A. Zhulikov, Anastasiya S. Tsareva**
 Collection and processing of material – **Elena V. Lubennikova, Anna L. Kornietskaya, Natalia S. Dorofeeva, Elena I. Rossokha, Ekaterina V. Markarova, Inna V. Yudina, Irina Y. Bazaeva, Larisa V. Bolotina, Tatiana I. Deshkina, Yaroslav A. Zhulikov, Elena V. Stasenko, Tatiana V. Ustinova, Anastasiya S. Tsareva**
 Literature review – **Elena V. Lubennikova, Anastasiya S. Tsareva**
 Material analysis – **Elena V. Lubennikova, Elena V. Artamonova, Anna L. Kornietskaya**
 Statistical processing – **Elena V. Lubennikova**
 Editing – **Elena V. Artamonova, Anna L. Kornietskaya, Ekaterina V. Markarova, Elena I. Rossokha, Inna V. Yudina, Natalia S. Dorofeeva, Irina Y. Bazaeva, Larisa V. Bolotina, Tatiana I. Deshkina, Yaroslav A. Zhulikov, Elena V. Stasenko, Tatiana V. Ustinova, Anastasiya S. Tsareva**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Artamonova**

Информация об авторах:

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Дорофеева Наталья Сергеевна, заведующая дневным стационаром амбулаторной химиотерапии, Курганский областной онкологический диспансер; 640014, Россия, Курган, ул. Карбышева, 33; <https://orcid.org/0000-0002-0429-4398>; dorofeevadoc@mail.ru

Россоха Елена Ивановна, к.м.н., заведующая дневным стационаром №3, Алтайский краевой онкологический диспансер; 656049, Россия, Барнаул, ул. Никитина, 77; <https://orcid.org/0000-0002-5303-3012>; rossokha_e@mail.ru

Маркарова Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии, врач-онколог, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; katemarkarova@mail.ru

Юдина Инна Викторовна, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1; yudina-i-v@mail.ru

Базаева Ирина Яковлевна, к.м.н., врач-онколог отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-5087-0352>; irinabazaeva@bk.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Дешкина Татьяна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Жуликов Ярослав Андреевич, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>; yarikzhulikov@gmail.com

Стасенко Елена Васильевна, врач-онколог, Клинический онкологический диспансер; 644013, Россия, Омск, ул. Завертяева, д. 9, корп. 1; d.e.va@mail.ru

Устинова Татьяна Васильевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; t.v.rafeyenko@gmail.com

Царева Анастасия Сергеевна, врач-ординатор отделения лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>; tsarevaas1997@yandex.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая кафедрой онкологии и торакальной хирургии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>; lubennikova@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Natalia S. Dorofeeva, Head of the Day hospital for Outpatient Chemotherapy, Kurgan Regional Oncological Dispensary; 33, Karbyshev St., Kurgan, 640014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0429-4398>; dorofeevadoc@mail.ru

Elena I. Rossokha, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital for Chemotherapy, Altai Regional Oncological Dispensary; 77, Nikitin St., Barnaul, 656043, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5303-3012>; rossokha_e@mail.ru

Ekaterina V. Markarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Oncologist, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; katemarkarova@mail.ru

Inna V. Yudina, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Clinical Oncological Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia; yudina-i-v@mail.ru

Irina Y. Bazaeva, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5087-0352>; irinabazaeva@bk.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Tatiana I. Deshkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Yaroslav A. Zhulikov, Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4108-439X>; yarikzhulikov@gmail.com

Elena V. Stasenko, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Clinical Oncological Dispensary; 9, Bldg. 1, Zavertyaev St., Omsk, 644013, Russia; d.e.va@mail.ru

Tatiana V. Ustinova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; t.v.rafeyenko@gmail.com

Anastasiya S. Tsareva, Resident Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>; tsarevaas1997@yandex.ru

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Medicinal Methods of Treatment №1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>; artamonovae@mail.ru

Опыт применения палбоциклиба в реальной клинической практике в Российской Федерации

М.А. Фролова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

М.Б. Стенина, <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>, mstenina@mail.ru

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

Резюме

Введение. Современные стандарты лечения метастатического гормонозависимого Her2-негативного рака молочной железы (РМЖ) включают применение комбинации ингибиторов циклинзависимых киназ 4/6 (ЦЗК 4/6) с гормонотерапией. Этот вид терапии продемонстрировал впечатляющую эффективность в ранних линиях лечения по сравнению с гормонотерапией в монорежиме в рандомизированных клинических исследованиях. Большой интерес представляют исследования реальной клинической практики (РКП) применения ингибиторов ЦЗК 4/6. Данное исследование является первым исследованием РКП использования палбоциклиба в Российской Федерации с большим количеством участников.

Цель. Провести анализ паттернов назначения палбоциклиба в РКП онкологов РФ.

Материалы и методы. В исследование включены 105 пациентов из 12 регионов РФ, которые получали палбоциклиб в комбинации с гормонотерапией с 2017 по 2020 г. Медиана возраста составила 57 (29–75) лет; 29,5% (31/105) больных были моложе 50 лет. У 16 (15,2%) больных был *de novo* метастатический РМЖ, у 89 больных отмечено прогрессирование болезни в разные сроки после радикального лечения. Наличие висцеральных метастазов на момент начала терапии палбоциклибом отмечено у 61/105 (58,1%) больных.

Результаты. Только 22/105 (21%) больных получали палбоциклиб в первой линии лечения метастатического РМЖ. Большинство больных получали палбоциклиб во второй и третьей линиях лечения (28,5 и 30,5% соответственно). У 26/105 (24,8%) больных палбоциклиб назначался в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА), в остальных случаях – с фулвестрантом. Медиана времени наблюдения составила 6,5 (1,1–31,9) мес., медиана времени до прогрессирования – 6,0 (1,0–28,0) мес. Наиболее частыми побочными явлениями были лейкопения, нейтропения и тромбоцитопения. Отмена препарата в связи с токсичностью потребовалась 3 больным.

Выводы. Полученные нами результаты говорят о необходимости перемещения палбоциклиба в первые линии лечения, в т. ч. более широко использовать препарат у молодых женщин для получения максимального выигрыша в выживаемости.

Ключевые слова: рак молочной железы, ингибиторы циклинзависимых киназ 4/6, гормонотерапия, палбоциклиб, ингибиторы ароматазы, фулвестрант

Для цитирования: Фролова М.А., Стенина М.Б. Опыт применения палбоциклиба в реальной клинической практике в Российской Федерации. *Медицинский совет.* 2022;16(22):30–35. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-4>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Real clinical practice patterns of palbociclib usage in Russian Federation

Mona A. Frolova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>, drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, <https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>, mstenina@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Current treatment of metastatic luminal Her2-negative breast cancer includes combination of endocrine therapy (ET) with CDK4/6 inhibitors. This type of therapy demonstrated impressive efficacy over mono ET in early lines of treatment in phase III randomized clinical trials. Treatment patterns in real clinical practice (RCP) are of great interest. We represent the first available local data for all CDK 4/6 inhibitors in RCP in Russian Federation in accordance with the number of patients (pts).

Aim. Analysis of the patterns of palbociclib administration in RCP.

Materials and methods. One hundred and 5 pts from 12 regions of Russian Federation were included in this analysis and received palbociclib in combination with ET from 2017 to 2020. Median age was 57 years (29–75), 31/105 (29.5%) of pts were < 50. *De novo* metastatic disease was observed in 16 (15.2%) pts, 89 pts progressed after radical treatment. Visceral metastases (mts) at palbociclib initiation had 61/105 (58.1%) of pts.

Results. Only 22/105 (21%) of pts received palbociclib as 1st line treatment of metastatic disease. The majority of pts was treated with palbociclib in 2nd and 3rd lines (28.5% and 30.5% respectively). In 26/105 (24.8%) pts palbociclib was combined with aromatase inhibitors, in other cases – with fulvestrant. Median follow-up time was 6.5 (1.1–31.9) months, median pro-

gression free survival – 6.0 (1.0–28.0) months. Most common adverse events (AE) were leukopenia, neutropenia and thrombocytopenia. Only in 3 cases palbociclib was completely stopped due to toxicity.

Conclusions. Our data indicates that there is a need to move palbociclib initiation in first two lines of treatment to get maximal improvement in survival and to increase its usage in young women.

Keywords: breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, hormone therapy, palbociclib, aromatase inhibitors, fulvestrant

For citation: Frolova M.A., Stenina M.B. Real clinical practice patterns of palbociclib usage in Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):30–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-4>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Комбинированная гормонотерапия с ингибиторами ЦЗК 4/6 считается стандартом первых линий лечения метастатического гормонозависимого РМЖ в отсутствие висцерального криза [1–3]. К настоящему моменту известны результаты многочисленных исследований, изучавших различные ингибиторы ЦЗК 4/6 в разных клинических ситуациях. В Российской Федерации зарегистрированы 3 препарата этой группы: палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб. В исследованиях PALOMA-2 [4], MONALEESA-2 [5], MONARCH-3 [6] изучалась эффективность комбинации ингибиторов ароматазы с палбоциклибом, рибоциклибом и абемациклибом соответственно в первой линии лечения метастатического гормонозависимого РМЖ. Во всех исследованиях получено практически двукратное увеличение медианы времени без прогрессирования (ВБП), которая достигла 25–28 мес. с ОР 0,54–0,57. Подобные показатели ВБП ранее не были достигнуты ни в одном исследовании с применением различных режимов химиотерапии [7, 8]. Частота объективного ответа в данных исследованиях колебалась от 42 до 49%, что говорит о возможности применения комбинации ИА с ингибиторами ЦЗК 4/6 у больных с симптомными метастазами. У больных с висцеральными метастазами выигрыш от добавления ингибиторов ЦЗК 4/6 к гормонотерапии был пропорционален выигрышу во всей группе больных [9–11]. Во всех исследованиях показано также поддержание удовлетворительного качества жизни при добавлении ингибиторов ЦЗК 4/6 к ИА [12–14], что позволяет пациентам вести привычный, полноценный образ жизни, находясь на удобной таблетированной терапии, позволяющей длительно контролировать болезнь. Кроме того, уже известны результаты этих исследований по общей выживаемости. В исследовании MONALEESA-2 было показано, что добавление рибоциклиба к летрозолу обеспечивает статистически значимое увеличение медианы продолжительности жизни с 51,4 до 63,9 мес. (ОР 0,75; 95% ДИ: 0,58–0,97; $p = 0,0301$) [15]. В сентябре 2022 г. на ESMO были доложены предварительные данные по общей выживаемости (ОВ) в исследовании MONARCH-3 [16]. Медиана продолжительности жизни в группе абемациклиба составила 67,1 мес. против 54,5 мес. в контрольной группе (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,63–0,93, $p = 0,004$). Выигрыш очевиден, хотя,

согласно статистической гипотезе, является погранично статистически незначимым при данном промежуточном анализе. Ждем, что покажет окончательный анализ. В исследовании PALOMA-2 добавление палбоциклиба к летрозолу не привело к достоверному увеличению медианы продолжительности жизни. При медиане времени наблюдения 90 мес. медиана продолжительности жизни в группе палбоциклиба составила 53,9 мес. против 51,2 мес. в группе плацебо ($p = 0,3378$) [17]. Надо отметить, что в исследование PALOMA-2 могли включаться больные с первичной и вторичной эндокринорезистентностью, т. е. с прогрессированием в процессе адъювантной гормонотерапии или в сроки менее 12 мес. после ее окончания. Доля таких больных в исследовании составила 21%. Напротив, в исследования MONALEESA-2 и MONARCH-3 включались только больные с эндокриночувствительными опухолями, т. е. с прогрессированием в сроки более 12 мес. после окончания адъювантной гормонотерапии. Возможно, наличие больных с ранним прогрессированием, которые, как известно, имеют более неблагоприятный прогноз, чем больные с поздним рецидивом, повлияло на результаты исследования в отношении ОВ. Так, при подгрупповом анализе исследования PALOMA-2 медиана ВБП в группе палбоциклиба у больных с ранними рецидивами составила 16,6 мес. против 30,3 мес. при поздних рецидивах, а медиана продолжительности жизни – 45,7 и 66,3 мес. соответственно. Таким образом, интерпретация данных по ОВ в исследовании PALOMA-2 требует осторожности в связи с особенностями популяции пациентов, диспропорции между группами терапии в отношении пациентов, информация по которым не доступна на момент проведения финального анализа, и статистической гипотезы.

Особенностью рандомизированных клинических исследований является то, что в них обычно принимает участие когорта тщательно отобранных больных, которая существенно отличается от той популяции пациентов, которые лечатся в рамках общей клинической практики. Участники клинических исследований, как правило, отличаются более молодым возрастом, отсутствием значимой сопутствующей патологии, длительной ожидаемой продолжительностью жизни, удовлетворительным общим состоянием (по ECOG – 0–1 балл), отсутствием других злокачественных новообразований. В связи с этим закономерно возникает вопрос, насколько данные клинических

испытаний могут быть экстраполированы на всю популяцию больных, получающих лечение в рамках реальной клинической практики, как с точки зрения эффективности, так и переносимости лечения. На этот вопрос могут ответить исследования реальной клинической практики, которые становятся все более популярными в последнее время [18]. Одним из них является исследование P-Reality, основанное на анализе медицинских записей электронной базы данных FLATIRON (США). Это единая база данных, которая содержит более 3 млн медицинских записей из 280 общих и 7 крупных медицинских центров США и использует единый систематизированный подход к внесению и выгрузке данных. В основе исследования P-REALITY – ретроспективный анализ эффективности комбинации палбоциклиба и летрозолола по сравнению с летрозололом в монорежиме в первой линии лечения метастатического гормонозависимого Her2-негативного РМЖ [19]. Поскольку исследования реальной клинической практики анализируют гетерогенную популяцию пациентов с несбалансированными демографическими и клиническими характеристиками, которые могут повлиять на результаты, очень важно скорректировать их для дальнейшей возможности проведения адекватного сравнения. Для этого в рамках исследования были применены два особых статистических метода: sIPTW (stabilized inverse probability treatment weighting) и PSM (propensity score matching). В рамках первичного анализа, в который вошли 1 430 больных, было показано статистически значимое увеличение ОВ в группе палбоциклиба как во всей популяции (ОР 0,63; 95%ДИ: 0,54–0,75; $p < 0,0001$), так и в когортах sIPTW и PSM. Далее исследование было расширено до 2 888 больных, которые получали либо любые ИА, либо ИА в сочетании с палбоциклибом [20]. Первичной конечной точкой исследования являлись медиана продолжительности жизни и реальная БРВ. Было показано статистически значимое увеличение медианы продолжительности жизни в общей популяции до 53,4 мес. в группе палбоциклиба по сравнению с 40,4 мес. в группе монотерапии ИА (ОР 0,67; 95%ДИ: 0,60–0,76; $p < 0,0001$). Как и в предыдущем анализе, достоверные различия были показаны также в группах sIPTW и PSM. Преимущество комбинации палбоциклиба и ИА в сравнении с ИА в увеличении ОВ было отмечено в большинстве оцениваемых подгрупп. Таким образом, данные реальной клинической практики на широкой популяции пациентов подтверждают и даже превосходят результаты рандомизированных клинических исследований.

Цель исследования – провести анализ паттернов назначения палбоциклиба в реальной клинической практике в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 105 больных метастатическим гормонозависимым Her2-негативным РМЖ из 12 регионов России, которым палбоциклиб назначался с 2017 по 2020 г. Медиана возраста составила 57 (29–75) лет, около 30% пациенток (31/105) были моложе

50 лет (табл.). Предшествующую неоадьювантную и/или адьювантную ХТ получили 69 (65,7%) больных. Адьювантная гормонотерапия тамоксифеном проводилась у 57 больных, из них у 15 больных – с овариальной супрессией, ингибиторы ароматазы получали 12 больных (из них с овариальной супрессией – 4 больных), у остальных больных адьювантная ГТ либо не проводилась, либо данные о ее проведении отсутствуют. Безрецидивный интервал > 12 мес. после окончания адьювантной терапии наблюдался у 29,2% больных (эндокриночувствительные опухоли), у 67,4% больных прогрессирование наступило в сроки < 12 мес. после окончания адьювантной терапии. Прогрессирование в первые 2 года адьювантной ГТ (первичная эндокринорезистентность) наблюдалось у 25,8% больных. У 3 больных сроки наступления рецидива неизвестны. *De novo* метастатический РМЖ имели 16 (15,2%) больных.

Висцеральные метастазы на момент начала терапии палбоциклибом имели 58,1% больных, изолированное поражение костей – 24,8% пациентов, остальные больные имели смешанные метастазы в костях и невисцеральные метастазы. В качестве первой линии терапии метастатической болезни палбоциклиб получили 22 (20,8%) пациента, в качестве второй линии – 30 (28,3%) больных, в качестве третьей – 32 (30,2%) пациента, в качестве четвертой и последующих линий – 20,2% больных. Комбинация с ИА была использована у 28,1% больных, с фулвестрантом – у 71,9% пациентов.

Медиана времени наблюдения составила 6,5 (1,1–31,9) мес., медиана ВБП – 6,0 (1,0–28,0) мес. На момент анализа результатов лечения 65 больных продолжали терапию палбоциклибом. Частота объективных ответов

● **Таблица.** Характеристика пациентов, принявших участие в наблюдательном исследовании реальной клинической практики

● **Table .** Characteristics of patients of the observational study of real clinical practice

Характеристики пациентов	n (%)
Возраст (медиана), лет	57 (29–75)
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>De novo</i> метастатический рак ● Прогрессирование после первичного лечения 	16/105 (15,2%) 89/105 (84,8%)
Эндокринорезистентность* <ul style="list-style-type: none"> ● первичная ● вторичная Эндокриночувствительность	23/89 (25,8%) 37/89 (41,6%) 26/89 (29,2%)
Локализация метастазов <ul style="list-style-type: none"> ● - висцеральные ● - только метастазы в костях 	61/105 (58,1%) 26/105 (24,8%)
Линия гормонотерапии с палбоциклибом <ul style="list-style-type: none"> ● первая ● вторая ● третья ● четвертая и последующие 	22/105 (20,8%) 30/105 (28,3%) 32/105 (30,2%) 21/105 (20,7%)
Комбинаторный партнер <ul style="list-style-type: none"> ● ингибиторы ароматазы ● фулвестрант 	26/105 (24,5%) 79/105 (74,5%)

*У 3 больных сроки наступления рецидива неизвестны.

составила 25,7%, клинический выигрыш (полный ответ + частичный ответ + стабилизация) наблюдался у 79% больных. Самой частой причиной отмены препарата было прогрессирование (34 пациента); 3 больных в связи с отсутствием препарата были переведены на рибозиклиб. Редукция дозы по причине токсичности потребовалась 10 из 73 больных (у остальных информация о токсичности отсутствует). Чаще всего причиной редукции дозы была гематологическая токсичность (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения и гепатотоксичность в одном случае). Отмена препарата из-за токсичности потребовалась 3 пациентам (причины – панцитопения, гепатотоксичность, нейтропения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы проанализировали особенности назначения палбоциклиба при различных вариантах клинического течения РМЖ. Так, при *de novo* метастатическом РМЖ палбоциклиб в первой линии получили 3/16 (18,7%) больных, во второй линии – также 18,7%, в третьей линии – 18,7%. Надо отметить, что к моменту назначения палбоциклиба большинство пациентов уже получили многочисленные линии химиотерапии, включая антрациклины, таксаны, капецитабин и др. Комбинацию с ИА получили 43,7% больных, остальные получили комбинацию с фулвестрантом. Частота объективных ответов у больных с *de novo* метастатическим РМЖ составила 25%, клинический выигрыш (полный ответ + частичный ответ + стабилизация) – 81,3%.

У пациентов с первичной эндокринорезистентностью в качестве первой линии лечения палбоциклиб получили 6/23 (26%) человека, во второй линии – также 26% больных, в третьей линии – 5/23 (21,7%) пациента. Комбинацию с ИА получили 21,7% больных, остальные – комбинацию с фулвестрантом. Частота объективных ответов составила 30,4%, клинического выигрыша – 87%.

При вторичной эндокринорезистентности палбоциклиб в качестве первой линии получили 6/37 (16,2%) больных, во второй линии – 14/37 (37,8%) пациентов, в третьей линии – 12/37 (32,4%) человек. Комбинацию с ИА получили 21,6% больных, остальные получали комбинацию с фулвестрантом. Частота объективных ответов составила 24,3%, клинического выигрыша – 77,8%.

Больные с эндокриночувствительными опухолями палбоциклиб в первой линии лечения получили в 26,9% случаев (7/26 пациентов), во второй линии – также в 26,9% случаев, в третьей линии – в 42,3% случаев (11/26 больных). Комбинацию с ИА получили 13% пациентов, остальные получали комбинацию с фулвестрантом. Частота объективных ответов составила 15,3%, клинического выигрыша – 80,8%.

Мы проанализировали также характеристики больных, получавших палбоциклиб в первой и второй линиях лечения. Оказалось, что только 13,6% пациентов, получивших палбоциклиб в первой линии лечения, имели *de novo* метастатический РМЖ. Комбинацию с ИА в первой линии получили 41,0% больных. Остальные получали комбинацию с фулвестрантом, в основном это были

пациенты с первичной и вторичной эндокринорезистентностью, однако в большинстве случаев (71,4% больных) прогрессирование наступило на фоне терапии тамоксифеном. Кроме того, фулвестрант получили 4 пациентки, имевшие прогрессирование в сроки более 1 года после окончания адъювантной гормонотерапии. Только 36,4% больных, получавших палбоциклиб в первой линии, имели висцеральные метастазы. Частота объективных ответов у пациентов, получавших палбоциклиб в первой линии лечения, составила 36,4%, клинический выигрыш наблюдался в 86,4% случаев.

Во второй линии лечения палбоциклиб получили 30 больных, из них большинство (73,3%) получили комбинацию с фулвестрантом. Висцеральные метастазы имели 66,7% человек. Частота объективных ответов у больных, получавших палбоциклиб во второй линии лечения, составила 20%, частота клинического выигрыша – 80%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно клиническим исследованиям и данным реальной клинической практики, применение ингибиторов ЦЗК 4/6 в первых линиях лечения увеличивает продолжительность жизни больных метастатическим РМЖ. Это диктует необходимость менять устоявшиеся стереотипы назначения различных вариантов терапии, особенно химиотерапии, что было актуальным в начале появления ингибиторов ЦЗК 4/6 в клинической практике.

Мы проанализировали паттерны назначения первого из ингибиторов ЦЗК 4/6, палбоциклиба, зарегистрированного в Российской Федерации в 2017–2020 гг. Только 30% больных в нашем исследовании были моложе 50 лет, хотя, согласно клиническим рекомендациям, пациенткам с гормонозависимым РМЖ пременопаузального возраста должна на первом этапе выполняться овариальная супрессия с последующим назначением различных вариантов гормонотерапии по стандартам лечения больных в менопаузе. Именно для пациенток молодого, социально активного возраста чрезвычайно важно назначение лечения, которое обеспечивает максимальную продолжительность жизни и сохраняет ее высокое качество.

Далее мы отметили, что только 20% больных в нашем исследовании получили палбоциклиб в первой линии лечения и 28% – во второй линии. При этом в целом в исследовании 15% пациентов имели *de novo* метастатический РМЖ и около 30% – эндокриночувствительные опухоли, при которых в первую очередь необходимо думать о назначении гормонотерапии вообще и комбинированной гормонотерапии с ингибиторами ЦЗК 4/6 в частности. При этом только 18% больных с *de novo* метастатическим РМЖ и 27% больных с эндокриночувствительными опухолями получили палбоциклиб в первой линии лечения. При опухолях с признаками эндокринорезистентности, которых в нашем исследовании было 66%, палбоциклиб в первой линии получили менее половины больных (42%). Это особенно печально, поскольку предпочтительность назначения в такой ситуации комбинированной гормонотерапии с ингибиторами ЦЗК

4/6 была убедительно продемонстрирована в исследованиях PALOMA-3 [21], MONALEESA-3 [22], MONARCH-2 [23], где комбинации палбоциклиба с фулвестрантом, рибоциклиба с фулвестрантом, абемациклиба с фулвестрантом соответственно были более эффективны, чем фулвестрант в монорежиме. Отталкиваясь от этих данных, мы делаем важный вывод: комбинация ингибиторов ЦЗК 4/6 с фулвестрантом должна быть стандартом гормонотерапии первой линии при прогрессировании на адъювантной терапии ингибиторами ароматазы и стандартом второй линии при прогрессировании на ингибиторах ароматазы, назначенных по поводу метастатического рака. Во всех остальных случаях, а именно при *de novo* метастатическом РМЖ, при прогрессировании в сроки более 12 мес. после окончания адъювантной гормонотерапии в первой линии лечения предпочтительнее назначать комбинацию ингибиторов ЦЗК 4/6 с ингибиторами ароматазы. В исследовании PARSIFAL сравнивалась эффективность комбинации палбоциклиба с летрозолом и палбоциклиба с фулвестрантом в качестве первой линии лечения метастатического РМЖ [24]. Не было продемонстрировано преимущества комбинации «палбоциклиб + фулвестрант» по сравнению с комбинацией «ингибитор ароматазы + фулвестрант», медиана ВБП в группе с ИА составила 32,8 мес., в группе фулвестранта – 27,9 мес. (ОР 1,13; 95%ДИ: 0,89–1,45). Относительное преимущество комбинации с ИА в первой линии терапии было продемонстрировано во всех подгруппах больных, в т. ч. при *de novo* метастатическом раке, при висцеральных метастазах. Исключение составили больные, которые уже получали ИА ранее, т. е. именно те, кому, на наш взгляд, показано назначение фулвестранта. Кроме того, сегодня необходимость резервирования фулвестранта для второй линии лечения диктуется появлением ингибитора PI3K, а именно алпелисиба. В исследовании SOLAR-1 было продемонстрировано преимущество комбинации алпелисиба с фулвестрантом над фулвестрантом в монорежиме у больных с мутацией PIK3CA в опухоли при прогрессировании на предшествующих линиях гормонотерапии [25]. К сожалению, принцип очередности назначения различных линий гормонотерапии в повседневной клинической практике часто не соблюдается, что и продемонстрировало наше исследование. Так, комбинацию с ИА (+ палбоциклиб) в первой линии получили только 41% пациентов. Остальные получали комбинацию палбоциклиба с фулвестрантом. Конечно, в основном это были больные с первичной и вторичной эндокринорезистентностью, однако в большинстве случаев прогрессирование у них наступило на фоне терапии тамоксифеном

(71,4% больных), когда логичнее было бы назначить ИА. Кроме того, фулвестрант получили 4 пациентки, имевшие прогрессирование в сроки более 1 года после окончания адъювантной гормонотерапии, т. е. с эндокриночувствительными опухолями.

Частота объективных ответов в нашем анализе была ниже, чем в клинических исследованиях, что объясняется выраженной неоднородностью больных, но в первую очередь – назначением палбоциклиба в поздних линиях лечения. При анализе подгруппы больных, которым палбоциклиб назначался в первой линии лечения, оказалось, что частота объективных эффектов составила 36%, что сопоставимо с данными исследования PALOMA-2, в котором этот показатель составил 42%. Эти данные в очередной раз говорят о необходимости назначения ингибиторов ЦЗК 4/6 на ранних этапах лечения.

Медиана времени наблюдения в нашем исследовании составила 6,5 мес., что не позволяет адекватно оценить медиану ВБП для сравнения с результатами клинических исследований.

Выводы

Данный анализ является первым исследованием использования ингибиторов ЦЗК 4/6 в реальной клинической практике в Российской Федерации с большим числом участников. В нем приняли участие более 100 больных из 12 регионов России, которые получали лечение палбоциклибом в 2017–2020 гг. Комбинация палбоциклиба с гормонотерапией в основном назначалась больным в постменопаузе с первичной и вторичной эндокринорезистентностью. Палбоциклиб чаще применялся во второй и последующих линиях лечения, чаще всего – в комбинации с фулвестрантом. Не было отмечено новых сигналов по токсичности. Наши первичные данные говорят о необходимости перемещения палбоциклиба в ранние (первая и вторая) линии лечения для получения максимального выигрыша в выживаемости и увеличения частоты его использования у молодых женщин. Данные выводы согласуются с результатами исследований реальной клинической практики P-Reality 2021 г. и P-Reality X 2022 г. в отношении предпочтительности назначения ингибиторов ЦЗК 4/6 в первой линии лечения.



Поступила / Received 05.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2022

Принята в печать / Accepted 20.10.2022

Компания Пфайзер
предоставила независимый научный грант
для проведения исследования

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>.
- Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. *Злокачественные опухоли.* 2021;(3s2–1):119–157. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09>.

венные опухоли. 2021;(3s2–1):119–157. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09>.

Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. et al. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors.* 2021;(3s2–1):119–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09>.

3. Gennari A., André F., Barrios C.H., Cortés J., de Azambuja E., DeMichele A. 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>.
4. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>.
5. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., 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>.
6. 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;5:1–5. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>.
7. Giuliano M., Schettini F., Rognoni C., Milani M., Jerusalem G., Bachelot T. et al. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1360–1369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30420-6).
8. Wilson F.R., Varu A., Mitra D., Cameron C., Iyer S. Systematic review and network meta-analysis comparing palbociclib with chemotherapy agents for the treatment of postmenopausal women with HR-positive and HER2-negative advanced/metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(1):167–177. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4404-4>.
9. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ett J., Lipatov O., Joy A.A. et al. Palbociclib (PAL) + letrozole (LET) as first-line therapy in estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Efficacy and safety updates with longer follow-up across patient subgroups. *Cancer Res.* 2018;78(4 Suppl.):P5-21-03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS17-P5-21-03>.
10. Di Leo A., Dickler M., Sledge G.W., Toi M., Forrester T., Nanda S. et al. Efficacy and safety of abemaciclib in patients with liver metastases in the MONARCH 1, 2, and 3 studies. *Cancer Res.* 2018;78(Suppl.4):P5-21-02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS17-P5-21-02>.
11. Sanó M.V., Martorana F., Lavenia G., Rossello R., Prestifilippo A., Sava S. et al. Ribociclib efficacy in special populations and analysis of patient-reported outcomes in the MONALEESA trials. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(4):343–351. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2052277>.
12. Verma S., O'Shaughnessy J., Burris H.A., Campone M., Alba E., Chandiwana D. et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):535–545. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4769-z>.
13. Rugo H.S., Diéras V., Gelmon K.A., Finn R.S., Slamon D.J., Martin M. et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol.* 2018;29(4):888–894. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy012>.
14. Goetz M.P., Martin M., Tokunaga E., Park I.H., Huober J., Toi M. et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an Aromatase Inhibitor as Initial Therapy in HR+, HER2- Advanced Breast Cancer. *Oncologist.* 2020;25(9):e1346–e1354. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0084>.
15. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G., Hart L. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942–950. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>.
16. Goetz M., Toi M., Huober J., Sohn J., Tredan O., Park I.H. et al. MONARCH 3: Interim overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor in patients with HR+, HER2- advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(7 Suppl.):S808–S869. <https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1089>.
17. Finn R.S., Rugo H.S., Dieras V.C., Harbeck N., Im S.A., Gelmon K.A. et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2. *J Clin Oncol.* 2022;40(17). https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003.
18. Corrigan-Curay J., Sacks L., Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness. *JAMA.* 2018;320(9):867–868. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.10136>.
19. Brufsky A., Liu X., Li B., McRoy L., Layman R.M. Real-World Effectiveness of Palbociclib Plus Letrozole vs Letrozole Alone for Metastatic Breast Cancer With Lung or Liver Metastases: Flatiron Database Analysis. *Front Oncol.* 2022;4:12:865292. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.865292>.
20. Rugo H.S., Brufsky A., Liu X., Li B., McRoy L., Chen C. et al. Overall survival with first-line palbociclib plus an aromatase inhibitor (AI) vs AI in metastatic breast cancer: A large real-world database analysis. *Ann Oncol.* 2022;33(3 Suppl.):S194–S223.
21. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–439. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0).
22. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–2472. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.9909>.
23. 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>.
24. Lombart-Cussac A., Pérez-García J.M., Bellet M., Dalenc F., Gil-Gil M., Ruiz-Borrego M. et al. PARSIFAL Steering Committee and Trial Investigators. Fulvestrant-Palbociclib vs Letrozole-Palbociclib as Initial Therapy for Endocrine-Sensitive, Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Advanced Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1791–1799. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4301>.
25. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Rugo H.S., Iwata H. et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.

Информация об авторах:

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; drfrolova@yandex.ru

Стенина Марина Борисовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; mstenina@mail.ru

Information about the authors:

Mona A. Frolova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; drfrolova@yandex.ru

Marina B. Stenina, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; mstenina@mail.ru

Лорлатиниб – новые возможности в лечении ALK-позитивных пациентов

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

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

Резюме

Менее чем за 10 лет стандарты лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) претерпели колоссальные изменения. Акцент на персонализированный подход в выборе лечебной тактики у больных распространенным НМРЛ дает ощутимые результаты. Выявление пациентов с активирующими мутациями и назначение им таргетной терапии позволило существенно улучшить результаты лечения. Транслокации в гене *ALK* относят к редким мутациям. Как правило, болеют достаточно молодые люди, некурящие или с небольшим стажем курения. Одной из характерных особенностей ALK-позитивного НМРЛ является частое метастазирование в ЦНС, поэтому одним из важных критериев эффективности новых препаратов является оценка их интракраниальной активности. Лорлатиниб – представитель третьего поколения тирозинкиназ (ТКИ) ALK, хорошо проникающий через гематоэнцефалический барьер и обладающий широким спектром противоопухолевой активности в отношении большинства известных мутаций резистентности, которые появляются в процессе таргетной терапии кризотинибом и ТКИ второго поколения. Как и его предшественники, лорлатиниб был первоначально одобрен к применению в качестве второй и третьей линии у пациентов, уже получивших последовательно кризотиниб и один из препаратов второго поколения, либо начавших свое лечение с ТКИ второго поколения. После публикации результатов рандомизированного сравнительного исследования CROWN, продемонстрировавших убедительное преимущество препарата по сравнению с кризотинибом в первой линии лечения, его высокую интракраниальную активность, показания были расширены. В настоящее время лорлатиниб в РФ зарегистрирован для применения у ALK-позитивных больных распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) как уже получивших таргетную терапию ТКИ ALK первого и/или второго поколения, так и у нелеченных пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ALK, лорлатиниб, интракраниальная активность, время без прогрессирования

Для цитирования: Реутова Е.В. Лорлатиниб – новые возможности в лечении ALK-позитивных пациентов. *Медицинский совет.* 2022;16(22):36–40. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-2>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Lorlatinib: new therapeutic options for ALK-positive patients

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

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

Abstract

In less than 10 years, the standard of drug therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) has changed tremendously. The emphasis on a personalized approach in the choice of treatment tactics in patients with advanced NSCLC yields tangible results. The identification of patients with activating mutations and the administration of targeted therapy to them has significantly improved the results of treatment. Translocations in the *ALK* gene are classified as rare mutations. As a rule, these are quite young people, non-smokers or with little experience of smoking. One of the characteristic features of ALK-positive NSCLC is frequent metastasis to the CNS, so one of the important criteria for the effectiveness of new drugs is the assessment of their intracranial activity. Lorlatinib is a third-generation tyrosine kinase (TKI) ALK that penetrates the blood-brain barrier well and has a wide spectrum of antitumor activity against most known resistance mutations that appear during targeted therapy with crizotinib and second-generation TKI. Like its predecessors, lorlatinib was initially approved for second- and third-line use in patients already treated sequentially with crizotinib and one of the second-generation drugs, or starting their treatment with a second-generation TCT. After the publication of the results of the randomized comparative study CROWN, which demonstrated a convincing advantage of the drug compared to crizotinib in the first line of treatment, its high intracranial activity, the indications were expanded. Currently, lorlatinib is registered in the Russian Federation for use in ALK-positive patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), both those who have already received targeted therapy for first and/or second generation ALK TKIs, and in untreated patients.

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK, lorlatinib, intracranial activity, time without progression

For citation: Reutova E.V. Lorlatinib: new therapeutic options for ALK-positive patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-2>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы ознаменовались значительными успехами в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Персонализированный подход позволил выделить когорты больных с активирующими мутациями в опухоли и назначать им высокоэффективные таргетные препараты. Ярким примером тому может послужить ALK-позитивный рак легкого. Транслокации в гене *ALK* встречаются в 3–5% случаев НМРЛ [1–4]. Таргетная терапия позволила продлить жизнь у большинства пациентов несмотря на то, что многие из них имели целый ряд прогностически негативных факторов: молодой возраст, метастазы в ЦНС. Совсем недавно казалось прорывом достижение времени без прогрессирования на кризотинибе в 11 мес. [5], но препарат следующего поколения – алектиниб поднял планку до 34,8 мес. (в группе пациентов с метастатическим поражением головного мозга – до 25,8 мес.), продемонстрировав пятилетнюю выживаемость у 62,5% больных [6]. Однако приобретенная лекарственная резистентность и дальнейшее прогрессирование болезни уже на терапии ТКИ второго поколения ставили новые задачи – разработку более активных препаратов, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер. Поскольку появление вторичных мутаций резистентности в киназном домене гена *ALK* является основным механизмом развития лекарственной устойчивости [7], следовательно, новые ингибиторы ТКИ ALK с более широким спектром действия могут с успехом применяться в качестве второй и последующей линии. Характерной особенностью ALK-позитивного НМРЛ является частое метастазирование в головной мозг. Уже на этапе диагностики у 29–40% больных выявляют интракраниальное поражение, в дальнейшем метастазы в головном мозге диагностируются более чем у половины пациентов. Для больного это означает существенное ухудшение состояния, появление новых тягостных симптомов и снижение качества жизни, с другой стороны, необходимость дополнительных лечебных мероприятий, лекарственных назначений увеличивает нагрузку на систему здравоохранения.

Лорлатиниб – препарат третьего поколения ингибиторов тирозинкиназ ALK, обладает высокой противоопухолевой активностью, как показали доклинические исследования, эффективен в отношении широкого спектра большинства идентифицированных мутаций резистентности [8]. Проникая через гематоэнцефалический барьер, он способен накапливаться в тканях головного мозга в высокой концентрации [9, 10].

Его высокая противоопухолевая активность после прогрессирования болезни на ТКИ первого-второго поколений подтверждена результатами клинических исследований I и II фазы, отдельно отмечена высокая интракраниальная активность препарата у предлеченных пациентов с поражением ЦНС, включая лептоменингеальное распространение [11].

В РФ лорлатиниб был зарегистрирован в 2021 г. первоначально для пациентов с ALK-позитивным НМРЛ после прогрессирования на двух линиях таргетной терапии или после прогрессирования на ТКИ второго поколения. Мы

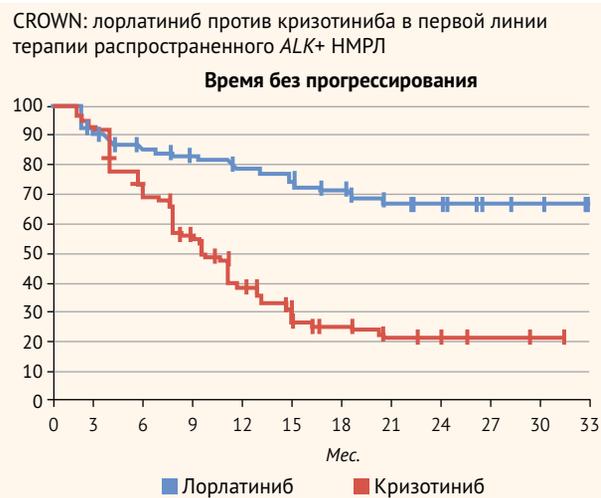
имеем опыт работы с препаратом в рамках программы расширенного доступа, и опыт – исключительно положительный. Наши зарубежные коллеги имели возможность оценить эффективность лорлатиниба и в качестве препарата выбора для нелеченных пациентов. Результаты исследования CROWN дали основания Американскому управлению по контролю за продуктами и лекарствами для регистрации лорлатиниба в 2021 г. в качестве первой линии терапии. Совсем недавно препарат был зарегистрирован и в РФ по второму показанию – для лечения ALK-позитивных больных в первой линии. Представляем вашему вниманию обзор исследования CROWN.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CROWN

CROWN – международное рандомизированное исследование 3-й фазы по сравнительной оценке эффективности лорлатиниба и кризотиниба. Всего в исследование было включено 296 пациентов (149 – в группу с лорлатинибом, 147 – с кризотинибом). Группы были хорошо сбалансированы между собой по основным характеристикам: гендерной и расовой принадлежности, статусу ECOG, отношению к курению, распространенности опухолевого процесса (в частности, метастазы в головном мозге выявлены у 26% больных в первой группе и у 27% – во второй). Основная цель исследования – время без прогрессирования от момента рандомизации до прогрессирования болезни, установленного в соответствии с критериями RECIST (по оценке заслепленной независимой центральной команды), вторичные задачи – время без прогрессирования, по мнению исследователей, общая выживаемость, объективный ответ, интракраниальный ответ и безопасность. При промежуточной оценке одногодичная выживаемость без признаков прогрессирования составила 78% в группе с лорлатинибом и вдвое ниже, всего 39%, в группе с кризотинибом (HR 0,28) (рис. 1). Преимущество лорлатиниба было явным и по подгруппам в соответствии с критериями стратификации, в частности у больных с метастазами в ЦНС [12].

● **Рисунок 1.** Время без прогрессирования (CROWN, промежуточные результаты)

● **Figure 1.** Time without disease progression (CROWN, interim results)



Оценка независимого комитета практически совпала с оценкой исследователей – время без прогрессирования через 12 мес. в группе с лорлатинибом оказалось 80% против 35% в группе сравнения (HR 0.21). Объективный ответ по оценке независимого комитета значительно чаще регистрировался в группе с лорлатинибом – 76% против 58%, больше оказалась и продолжительность ответа в первой группе – у 70% ответивших пациентов она составила не менее 12 мес., на кризотинибе подобный длительный контроль был всего у 27% больных.

Отдельное внимание было уделено анализу результатов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. У 78 больных с измеряемыми и неизменяемыми метастазами в головной мозг объективный интракраниальный ответ на терапии лорлатинибом оказался существенно выше – 66% против 20%. Также обращает на себя внимание высокая частота полных ответов – 61% против 15%. У большинства больных, получавших лорлатиниб, длительность интракраниального ответа составила 12 и более месяцев, в то время как на кризотинибе ни у кого не было достигнуто этой отметки.

Среди 30 больных с измеряемыми очагами в головном мозге отмечена та же закономерность – объективный ответ был достигнут у 82% и 23% соответственно, полный ответ – у 71% и 8%.

В группе с лорлатинибом время до прогрессирования в ЦНС было значительно больше, чем с кризотинибом: подавляющее большинство пациентов (96%) были живы и не имели прогрессирования в ЦНС по сравнению с 60% в группе сравнения (HR 0.07). Через 12 мес. наблюдения только у 3% больных, получавших лорлатиниб, прогрессирование манифестировало именно метастазированием в ЦНС, в то время как на кризотинибе – у трети больных (33%) (HR 0.06).

Тщательно изучалась безопасность нового препарата. Наиболее частые побочные эффекты лорлатиниба – нарушение липидного обмена (гиперхолестеринемия 70% против 4% в группе с кризотинибом), триглицеридемия (64% против 6%), отеки (55% против 39%), повышение веса (38% против 13%), периферическая нейропатия (34% против 15%), когнитивные нарушения (21% против 6%), анемия (19% против 8%), гипертензия (18% против 2%), аффективные расстройства (16% против 5%). Следует отметить, что, как и в ранних исследованиях с лорлатинибом, когнитивные (нарушение памяти, внимания) и аффективные расстройства (тревожность, депрессия, эмоциональная лабильность) были незначительными в пределах 1-й ст. [13–15].

Профиль безопасности кризотиниба уже хорошо известен. В этой группе чаще отмечались гастроинтестинальные симптомы: диарея (52% против 21% в группе с лорлатинибом), тошнота (52% против 15%), рвота (39% против 13%), запор (30% против 17%), снижение аппетита (25% против 3%), нарушение функции печени, выразившееся в лабораторных отклонениях, – повышение АЛТ (34% против 17%) и АСТ (27% против 14%), слабость (32% против 19%), брадикардия (12% против 1%) и характерные для кризотиниба зрительные нарушения (39% против 18%).

Осложнения 3–4-й ст. несколько чаще встречались у больных на лорлатинибе – 72% против 56%, в основном

за счет отклонения лабораторных показателей: повышения триглицеридов (20%) и гиперхолестеринемии (16%), а также повышения веса (17%), гипертензии (10%). Серьезные нежелательные эффекты были у 34% больных в группе лорлатиниба и у 27% в группе с кризотинибом. Редукция дозы потребовалась 21% пациентов, получавших лорлатиниб, и 15% – кризотиниб, лечение было отменено из-за токсичности в 9% и 7% случаев соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Конечно, интересно было бы сравнить эффективность лорлатиниба с ТКИ второго поколения, в частности с алектинибом, который в последние годы считался оптимальным выбором первой линии таргетной терапии у ALK-позитивных больных, но исследование CROWN было инициировано в 2017 г., когда кризотиниб оставался стандартом для нелеченных пациентов.

Мы располагаем результатами исследований ALEX и ALTA-1L, которые продемонстрировали преимущество алектиниба и бригатиниба над кризотинибом. Соотношение рисков прогрессирования и смерти в этих исследованиях составило 0,5 и 0,49 соответственно [16, 17]. Еще один препарат – энсартиниб также показал достоверно лучшие результаты медианы времени без прогрессирования по сравнению с кризотинибом; HR 0.51 [18].

Не очень корректно проводить сравнение между лорлатинибом и другими ТКИ ALK, сопоставляя результаты нескольких исследований, отличающихся по дизайну, исследуемой группе, но можно однозначно сказать, что его преимущество над кризотинибом по меньшей мере так же велико, как и у представителей ТКИ второго поколения, демонстрирующих снижение рисков смерти и прогрессирования на 50%. Напомню, что лорлатиниб в исследовании CROWN при промежуточном анализе показал снижение рисков на 72% (анализ проводился в те же сроки, что и в исследовании ALEX). Абсолютные показатели времени без прогрессирования пока не достигнуты, мы с нетерпением ожидаем окончательных результатов исследования CROWN.

Есть целый ряд предпосылок, объясняющих высокую эффективность лорлатиниба в первой линии терапии. Доклинические исследования показали его большую противоопухолевую активность по сравнению с ТКИ первого и второго поколений. Лорлатиниб активен в отношении большинства известных мутаций резистентности, включая вторичную мутацию G1202R, которая чаще других идентифицируется после прогрессирования заболевания у пациентов, получавших ингибиторы второго поколения [19]. У нелеченных пациентов лорлатиниб может устранять редкие, ранее существовавшие субклоны, резистентные к ТКИ ALK, или предотвращать их появление. Возможно, этим объясняется более высокая частота объективных ответов в группе лорлатиниба.

Еще один результат доклинических исследований нашел свое подтверждение в клинике – высокая интракраниальная активность препарата. В исследовании второй фазы изучения лорлатиниба у пациентов, получавших

ранее алектиниб или бригатиноиб (оба считаются активными в отношении метастазов в ЦНС), подтвержденный интракраниальный ответ лорлатиниба составил 53% и 56%, медиана длительности ответа от 14,5 мес. [14].

Среди больных, получавших ранее кризотиниб, который обладает незначительной проникающей способностью в ЦНС, интракраниальный ответ был значительно выше – 87% [20].

Таким образом, можно было ожидать, что лорлатиниб, демонстрирующий такие высокие результаты во второй и третьей линии лечения, при назначении его в первую линию будет еще более эффективен и при лечении имеющих в профилактике появления метастазов в головной мозг *de novo*. И мы видим, что в исследовании CROWN интракраниальный ответ у больных с измеряемыми очагами составил 82%, включая 71% полных ответов. В упомянутых выше исследованиях ALEX, ALTA-1L, eXalt3 полные интракраниальные ответы на алектинибе, бригатиноibe и энсартиноibe были значительно реже – у 38, 28 и 27% больных соответственно [16–18].

Помимо того, лорлатиниб снижает кумулятивную частоту развития прогрессирования в ЦНС, таким образом, удлинение времени до прогрессирования на фоне приема лорлатиниба может также происходить за счет профилактики появления метастазов в головной мозг.

Следует отметить, что спектр токсичности лорлатиниба существенно отличается от других ТКИ ALK. Прежде всего, это дислипидемии. Нарушение липидного обмена – характерный побочный эффект препарата. Как правило, дислипидемии протекают бессимптомно и хорошо контролируются назначением статинов. При назначении лорлатиниба следует оценить липидный профиль пациента и в процессе лечения также не забывать проконтролировать эти показатели. Возможно, потребуются консультация терапевта или кардиолога для адекватной коррекции. Мне хотелось бы поделиться нашим опытом ведения пациентов на таргетной терапии лорлатинибом. В рамках программы расширенного доступа к лорлатинибу в нашей клинике пролечено 39 пациентов. Повышение уровня холестерина отмечено у 82% пациентов, в четверти слу-

чаев – 3–4-й ст. Как правило, это происходило в течение первого месяца приема препарата при первом же контроле за биохимическими показателями крови. Больные регулярно консультировались кардиологом, по показаниям получали статины и продолжали таргетную терапию. Дислипидемия не была причиной для модификации дозы и перерыва в лечении ни у одного из пациентов. Периферические отеки мы наблюдали у 72% пациентов, прибавку веса – у 38,5% [21].

Описанные когнитивные и аффективные расстройства были в пределах 1-й ст., проявлялись, как правило, в течение двух первых месяцев приема препарата и контролировались перерывом в лечении или редукцией дозы.

Еще одно специфическое осложнение лорлатиниба – увеличение веса – объяснялось повышенным аппетитом [15]. И когнитивные нарушения, и увеличение веса могут быть вызваны блокадой рецептора тропомиозинкиназы В в ЦНС [10].

Побочные эффекты 3-й и 4-й ст., чаще отмеченные в группе пациентов, получавших лорлатиниб (72% против 56%), более чем в половине случаев относились к лабораторным показателям – повышению холестерина и/или триглицеридов.

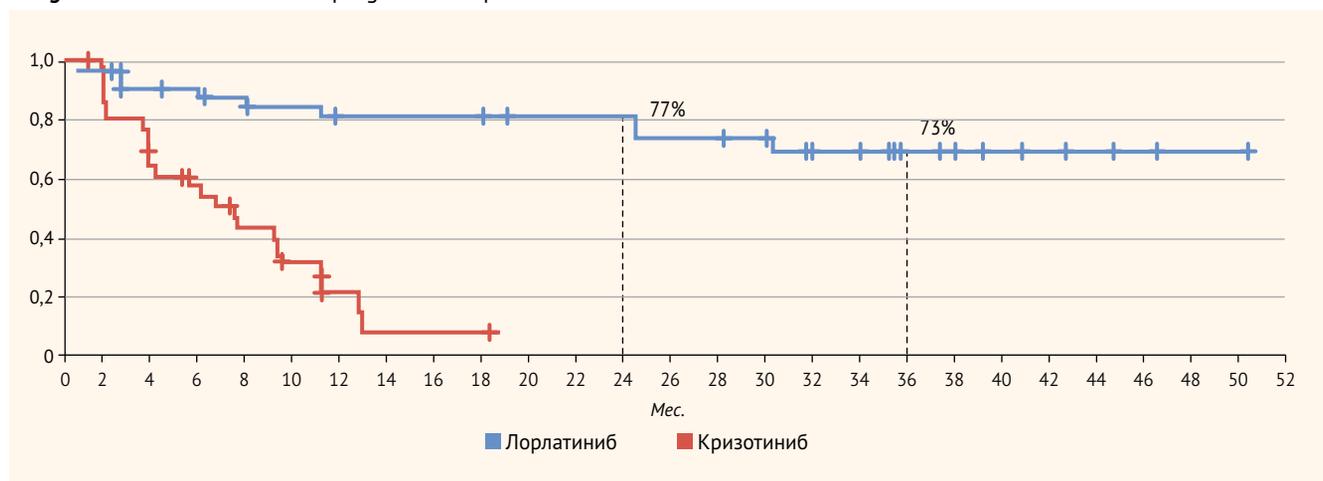
Несмотря на то что в группе с лорлатинибом осложнения 3–4-й ст. регистрировались чаще, количество больных, прекративших лечение из-за токсичности, было практически одинаковым в обеих группах – 7% и 9% (в группе с кризотинибом).

На сегодняшний день разработаны и доступны рекомендации по коррекции нежелательных явлений лорлатиниба [15].

Назначая лорлатиниб, необходимо информировать пациента о возможных побочных явлениях и посоветовать обращаться к врачу при их появлении. Важно отметить, что осложнения управляемы и чаще бывают незначительными или умеренными. Поскольку таргетную терапию мы планируем на длительный период времени, обратная связь очень важна.

Большинство больных, получавших лорлатиниб, отмечали значительное улучшение качества жизни.

- **Рисунок 2.** Время до интракраниального прогрессирования у больных с исходным метастатическим поражением головного мозга
- **Figure 2.** Time to intracranial progression in patients with baseline brain metastases



Обновленные результаты исследования CROWN после трех лет наблюдения были представлены весной 2022 г. Лорлатиниб продолжает демонстрировать убедительное преимущество над кризотинибом по критерию времени без прогрессирования (HR 0.27) со снижением риска прогрессирования и смерти на 73% [22]. Обращает на себя внимание длительность контроля за интракраниальными проявлениями болезни (рис. 2). Через 24 мес. наблюдения в группе пациентов с метастазами в головной мозг, получавших лорлатиниб, у подавляющего большинства (в 77% случаев) сохранялся контроль за болезнью, практически те же результаты мы видим через 36 мес. – 73% больных не имеют интракраниального прогрессирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лорлатиниб, несомненно, расширит наши возможности в лечении ALK-положительных пациентов НМРЛ. Результаты исследования CROWN представляются достаточно убедительными, чтобы рассматривать его как препарат выбора для назначения в первой линии. Высокая общая и интракраниальная активность, длительный контроль за опухолевым процессом, удовлетворительная переносимость – очень важные критерии, которые должны быть решающими в выборе лечебной тактики. 

Поступила / Received 09.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2022

Принята в печать / Accepted 06.10.2022

Список литературы / References

- Koivunen J.P., Mermel C., Zejnunlu K., Murphy C., Lifshits E., Holmes A.J. et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(13):4275–4283. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0168>.
- Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D., Kwiatkowski D.J., Iafrate A.J., Wistuba I.I. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014;311(19):1998–2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>.
- Takeuchi K., Choi Y.L., Soda M., Inamura K., Togashi Y., Hatano S. et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res.* 2008;14(20):6618–6624. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1018>.
- Takeuchi K., Soda M., Togashi Y., Suzuki R., Sakata S., Hatano S. et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 2012;18(3):378–381. <https://doi.org/10.1038/nm.2658>.
- Solomon B.J., Mok T., Kim D.W., Wu Y.L., Nakagawa K., Mekhail T. et al. PROFILE 1014 Investigators. 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>.
- 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>.
- Gainor J.F., Dardaei L., Yoda S., Friboulet L., Leshchiner I., Katayama R. et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>.
- Zou H.Y., Friboulet L., Kodack D.P., Engstrom L.D., Li Q., West M. et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell.* 2015;28(1):70–81. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.05.010>.
- Schinkel A.H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;36(2–3):179–194. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(98\)00085-4](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(98)00085-4).
- Johnson T.W., Richardson P.F., Bailey S., Brooun A., Burke B.J., Collins M.R. et al. Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h] [2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem.* 2014;57:4720–4744. <https://doi.org/10.1021/jm500261q>.
- Bauer T.M., Shaw A.T., Johnson M.L., Navarro A., Gainor J.F., Thurm H. et al. Brain penetration of lorlatinib: cumulative incidences of CNS and non-CNS progression with lorlatinib in patients with previously treated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Target Oncol.* 2020;15(1):55–65. <https://doi.org/10.1007/s11523-020-00702-4>.
- 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>.
- Shaw A.T., Felip E., Bauer T.M., Besse B., Navarro A., Postel-Vinay S. et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1590–1599. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30680-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30680-0).
- Solomon B.J., Besse B., Bauer T.M., Felip E., Soo R.A., Camidge D.R. et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654–1667. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30649-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30649-1).
- Bauer T.M., Felip E., Solomon B.J., Thurm H., Peltz G., Chioda M.D., Shaw A.T. Clinical management of adverse events associated with lorlatinib. *Oncologist.* 2019;24(8):1103–1110. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0380>.
- Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T., Gadgeel S., Ahn J.S., Kim D.W. et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829–838. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>.
- Camidge D.R., Kim H.R., Ahn M.-J., Yang J.C., Han J.Y., Lee J.S. et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2027–2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>.
- Selvaggi G., Wakelee H.A., Mok T., Poddubskaya E., Mok T., Reck M. et al. Phase III randomized study of ensartinib vs crizotinib in anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive NSCLC patients: EXALT3. *J Thorac Oncol.* 2020;15(10):E41–E42. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30631-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30631-6/fulltext).
- Horn L., Whisenant J.G., Wakelee H., Reckamp K.L., Qiao H., Leal T.A. et al. Monitoring therapeutic response and resistance: analysis of circulating tumor DNA in patients with ALK+ lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(11):1901–1911. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.003>.
- Costa D.B., Kobayashi S., Pandya S.S., Yeo W.L., Shen Z., Tan W. et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):e443–e445. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1313>.
- Лактионов К.К., Реутова Е.В., Кормош Н.Г., Бредер В.В., Горохов А.Е. Лорлатиниб у ALK-положительных больных НМРЛ после прогрессирования на кризотинибе. Результаты предварительного анализа. *Вопросы онкологии.* 2019;(3):386–392. Режим доступа: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/974/761>.
- Laktionov K.K., Reutova E.V., Kormosh N.G., Breder V.V., Gorokhov A.E. Lorlatinib in ALK-positive patients with NSCLC after progression on crizotinib. The results of the preliminary analysis. *Voprosy Onkologii.* 2019;(3):386–392. (In Russ.) Available at: <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/974/761>.
- Solomon B., Bauer T., Mok T., Liu G., Mazieres J., de Marinis F. et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib vs crizotinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Res.* 2022;82(Suppl. 12):CT223. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2022-CT223>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Место рибоциклиба в лечении люминального HER-2-негативного метастатического рака молочной железы с метастазами в центральную нервную систему

К.С. Гречухина^{1✉}, dr.grechukhina@gmail.com, К.А. Воронцова¹, Д.А. Филоненко¹, П.С. Тютюнник¹, В.В. Щадрова¹, В.В. Глебовская², Л.Г. Жукова¹

¹ Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

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

Резюме

Для пациенток с метастатическим подтипом люминального HER-2-негативного (HR+/HER2-) рака молочной железы (мРМЖ) при отсутствии висцерального криза золотым стандартом лечения является комбинация ингибиторов циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) и ингибиторов ароматазы вне зависимости от их менопаузального статуса и характера метастазирования. Эффективность такого подхода была подтверждена в циклах исследований MONARCH, PALOMA, MONALEESA для препаратов абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб соответственно. Метастазирование в центральную нервную систему (ЦНС) при раке молочной железы затрудняет лечение пациенток и обуславливает поиск новых подходов к выбору терапии. На сегодняшний день активно используются нейрохирургические и радиохирургические методики, однако лекарственная терапия по-прежнему занимает одну из лидирующих позиций. Данные о применении ингибиторов CDK4/6 и ингибиторов ароматазы у пациенток с метастазами в ЦНС ограничены. Большинство исследований не включает пациенток с метастазами в головной мозг, и только в исследованиях PALOMA-2,3 и MONALEESA-3 допускалось включение пациентов либо с «неактивными» метастазами в ЦНС, либо после воздействия локальных методов лечения (например, радиохирургии, радиотерапии или хирургии). В исследование реальной клинической практики применения комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом ComPLEEment-1 разрешалось включение пациентов с активными метастазами в головной мозг (n = 51), при этом подгрупповой анализ продемонстрировал выигрыш от использования комбинации рибоциклиба и ингибиторов ароматазы у пациенток в этой сложной клинической ситуации. В статье авторы рассматривают имеющиеся данные рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики, а также иллюстрируют собственные наблюдения.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный подтип, клиническое наблюдение, рибоциклиб, летрозол

Для цитирования: Гречухина К.С., Воронцова К.А., Филоненко Д.А., Тютюнник П.С., Щадрова В.В., Глебовская В.В., Жукова Л.Г. Место рибоциклиба в лечении люминального HER-2-негативного метастатического рака молочной железы с метастазами в центральную нервную систему. *Медицинский совет.* 2022;16(22):42–51. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-42-51>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of ribociclib in treatment of luminal Her-2-negative mBC with CNS metastases

Katerina S. Grechukhina^{1✉}, dr.grechukhina@gmail.com, Karina A. Vorontsova¹, Daria A. Filonenko¹, Pavel S. Tyutyunnik¹, Victoria V. Shchadrova¹, Valeriya V. Glebovskaya², Liudmila G. Zhukova¹

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

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

Abstract

For patients with the metastatic subtype of luminal HER-2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (mBC) in the absence of visceral crisis, the gold standard of treatment is a combination of CDK4/6 inhibitors and aromatase inhibitors, regardless of their menopause status and the sites of metastasis. The effectiveness of this approach was confirmed in the MONARCH, PALOMA, MONALEESA study cycles for the drugs abemaciclib, palbociclib and ribociclib, respectively. Metastasis in the central nervous system (CNS) in breast cancer complicates the treatment of patients and leads to the search for new approaches to the choice of therapy. To date, neurosurgical and radiosurgical techniques are actively used, however, drug therapy still stands for the leading positions. Data on the use of CDK4/6 inhibitors or aromatase inhibitors in patients with CNS metastases are limited. Most studies did not include patients with CNS metastases, only PALOMA-2,3 and MONALEESA-3 studies allowed the inclusion of patients with

either “inactive” CNS metastases or after exposure to local treatment methods (for example, radiosurgery, radiotherapy, or surgery). In the study of real clinical practice of combined endocrine therapy with ribociclib (CompLEElement-1) allowed the inclusion of patients with active brain metastases (n = 51), while the subgroup analysis demonstrated the benefits of using a combination of ribociclib and aromatase inhibitors in patients in this difficult clinical situation. In the article, the authors review the available data from randomized clinical trials and real clinical practice, and also illustrate with their own observation.

Keywords: breast cancer, luminal subtype, clinical observation, ribociclib, letrozole

For citation: Grechukhina K.S., Vorontsova K.A., Filonenko D.A., Tyutyunnik P.S., Shchedrova V.V., Glebovskaya V.V., Zhukova L.G. Role of ribociclib in treatment of luminal Her-2-negative mBC with CNS metastases. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(22):42–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-42-51>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы CDK4/6 прочно вошли в рутинную онкологическую практику и занимают важное место в терапии люминального метастатического рака молочной железы (HR+/HER2- мПМЖ). Рибоциклиб – первый препарат в классе, который получил одобрение FDA в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом как у пациенток в пременопаузе, так и в постменопаузе. Комбинация рибоциклиба с эндокринотерапией продемонстрировала свою эффективность и в 1-й, и во 2-й линиях как у пациенток с невисцеральными, так и висцеральными метастазами. Однако информации об эффективности данных комбинаций при метастатическом поражении центральной нервной системы недостаточно ввиду ограничения возможности включения подобных пациенток в клинические исследования. В данной работе представлены имеющиеся данные из известных рандомизированных и наблюдательных клинических исследований об эффективности рибоциклиба при метастазах HR+/HER2- ПМЖ в ЦНС, а также приведен клинический случай из собственной рутинной практики.

MONALEESA-7

Одним из исследований, посвященных лечению ингибиторами CDK4/6 пре- и перименопаузальных пациенток, стало исследование MONALEESA-7. В исследование включались пациентки с HR+/HER2- мПМЖ, ранее получившие

не более 1-й линии химиотерапии по поводу распространенной болезни. В соотношении 1:1 в 2 рукава было рандомизировано 672 пациентки – контрольная группа моноэндокринотерапии и экспериментальная группа комбинированной эндокринотерапии (рибоциклиб + летрозол). Обе группы получали медикаментозную овариальную супрессию агНРГ. Первичной конечной точкой исследования являлась медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), вторичными конечными точками – общая выживаемость (ОВ), частота объективного ответа (ЧОО), качество жизни и безопасность терапии.

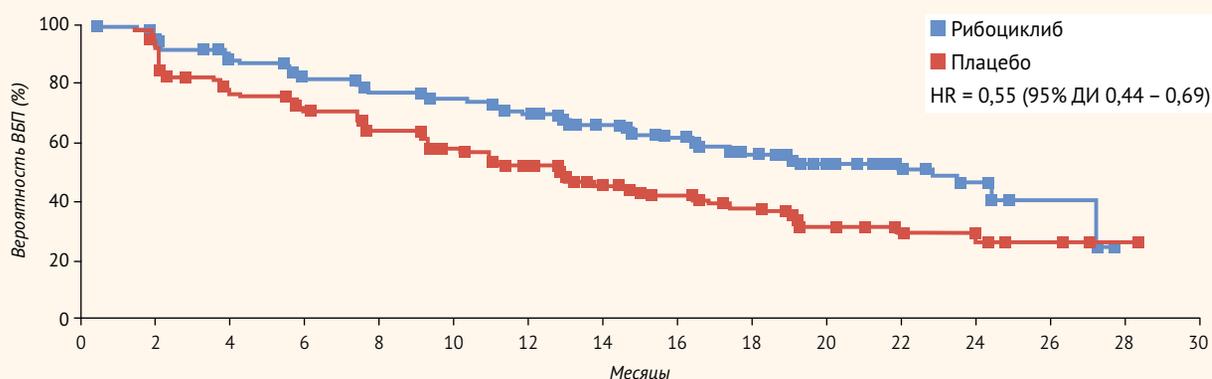
Медиана возраста пациенток в исследовании MONALEESA-7 составила 43 года и оказалась достаточно «молодой» (на 20 лет «младше» медианы возраста MONALEESA-2, -3). Это связано с основным критерием включения – пациентка должна была быть в пре- или перименопаузе [1–3]. Пациенты стратифицировались в зависимости от наличия метастазов в печени и легких, проведения химиотерапии в первой линии лечения и варианта эндокринного препарата (тамоксифен и ингибитор ароматазы).

Контрольная группа пациенток получала либо летрозол 2,5 мг, либо тамоксифен 20 мг/сут ежедневно. В лечение экспериментальной группы был добавлен рибоциклиб 600 мг/сут в дни 1–21, курс каждые 4 нед. (здесь и далее 1q4w). Все пациентки обеих групп также получали овариальную супрессию гозерелином 3,6 мг, 1q4w.

Медиана наблюдения составила 34,6 мес. Как показано на *рис. 1*, добавление рибоциклиба к эндокринотерапии

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в исследовании MONALEESA-7 [4]

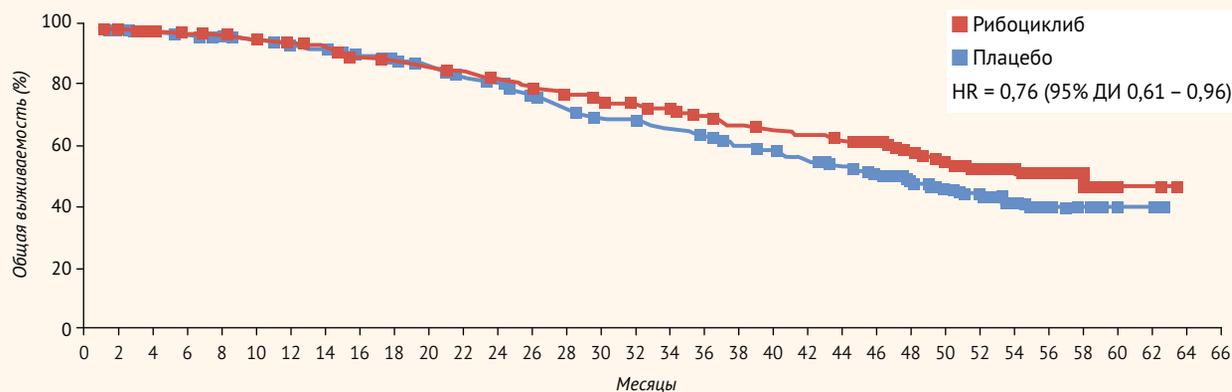
● **Figure 1.** Progression-free survival in the MONALEESA-7 trial [4]



Рибоциклиб	335 (0)	301 (9)	264 (12)	264 (15)	264 (20)	235 (23)	219 (25)	178 (55)	136 (88)	90 (124)	54 (156)	40 (170)	20 (187)	3 (202)	1 (203)	0 (204)
Плацебо	337 (0)	273 (12)	248 (15)	230 (19)	207 (21)	183 (25)	165 (27)	124 (50)	94 (72)	62 (97)	31 (121)	24 (128)	13 (138)	3 (147)	1 (149)	0 (150)

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость в исследовании MONALEESA-7 [6, 7]

● **Figure 2.** Overall survival in the MONALEESA-7 trial [6, 7]



Рибоциклиб	335	300	325	320	316	309	304	292	287	279	274	267	259	250	242	235	226	220	210	203	196	191	187	178	155	118	91	66	42	27	8	2	1	0
Плацебо	337	330	325	321	315	311	303	297	290	283	275	262	255	237	223	212	210	199	192	180	175	165	157	146	122	90	63	46	29	17	5	3	0	0

позволило увеличить медиану ВБП на 10,8 мес. (медиана ВБП – 23,8 мес. [95% CI 19,2-NR] против 13,0 мес. [95% CI 11,0–16,4]), а относительный риск прогрессирования снизить на 45% (HR = 0,55 [95% CI 0,44–0,69], $p < 0,001$) [4, 5]. Примечательно, что при подгрупповом анализе летрозол выступил в качестве более эффективного партнера, чем тамоксифен: медианы ВБП составили 27,5 и 22,1 мес. соответственно [2].

ЧОО в измеряемых очагах составила 51% (из них на частичный ответ пришлось 48%, а на полный – 3%) в экспериментальной группе против 36% (ЧО – 34%, ПО – 3%) в группе моноэндокринотерапии.

Преимущество в ВБП и ЧОО экстраполировалось также и на общую выживаемость: при медиане наблюдения в 53,5 мес. медиана ОВ в группе рибоциклиба составила 58,7 мес., а в группе плацебо – 48 мес. (в подгруппе ингибиторов ароматазы – 47,7 мес.) (рис. 2). Относительный риск смерти снижался на 24% (HR = 0,76 [95% CI 0,61–0,96]) [6, 7].

Подгрупповые анализы как общей, так и выживаемости без прогрессирования продемонстрировали преимущество всех подгрупп пациентов от комбинированной терапии (в т.ч. пациентки с висцеральными метастазами и с большим распространением болезни) (рис. 3, табл.).

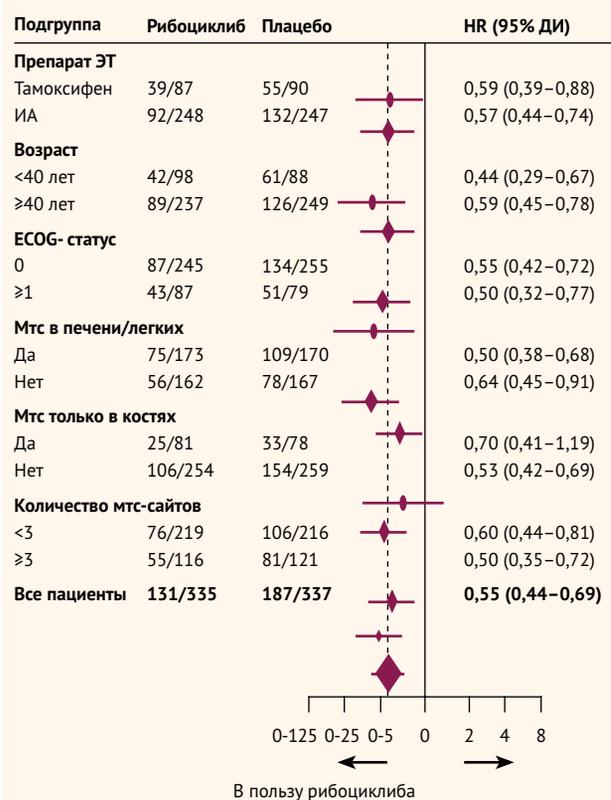
Профиль нежелательных явлений в MONALEESA-7 был довольно типичен для всего цикла исследований с рибоциклибом. Нежелательные явления (НЯ) любой степени развивались у 98% пациентов, а частота 3–4-й ст. составила 77%. Особый интерес представляют класс-специфические НЯ: нейтропения – 76% (3–4-я ст. – 61%), лейкопения – 31% (3–4-я ст. – 14%), повышение АЛТ – 12% (3–4-я ст. – 5%), повышение АСТ – 12% (3–4-я ст. – 4%), удлинение интервала QTcF – 10% (из них 1% – 3-й ст. и ни одного случая 4-й ст.). Фебрильная нейтропения отмечена только у 2% пациентов. Обновленный анализ безопасности не показал каких-либо тревожных сигналов и новых НЯ: нейтропения 3–4-й ст. составила 65%, гепатобилиарная токсичность 3–4-й ст. – 12%, удлинение QTcF 3-й ст. – 2% [2, 4].

Редукция дозы рибоциклиба по поводу НЯ потребовалась 35% пациентов, однако обоснованное снижение

дозы никак не повлияло на эффективность терапии: медиана общей выживаемости не достигнута в подгруппе «редуцированных доз» точно так, как не достигнута и в «полнодозовой группе» [8]. В отношении ВБП ее медиана была даже выше на 3,7 мес. в группе пациенток, которым потребовалось снижение дозы (27,5 мес. против 23,8 мес.). Среди пациенток, завершивших лечение (78,8% пациенток), всего у 4,8% отмена обусловлена НЯ.

● **Рисунок 3.** Фрагмент forest-plot подгруппового анализа выживаемости без прогрессирования в исследовании MONALEESA-7 [5]

● **Figure 3.** Forest-plot of subgroup analysis for progression-free survival in the MONALEESA-7 trial [5]



● **Таблица.** Фрагмент данных подгруппового анализа общей выживаемости в исследовании MONALEESA-7 [6, 7]

● **Table.** Plot of data from subgroup analysis for overall survival in the MONALEESA-7 trial [6, 7]

Подгруппа пациентов	Медиана ОВ, месяцы		HR (95% ДИ)
	Рибоциклиб + ЭТ + аГНПГ	Плацебо + ЭТ + аГНПГ	
Все пациенты	58,7 месяцев	48,0	0,76 (0,61–0,96)
ECOG	0	НД	0,76 (0,58–1,00)
	1	47,0	0,71 (0,46–1,10)
Возраст	<40	51,3	0,65 (0,43–0,98)
	≥40	58,8	0,81 (0,62–1,06)
Химиотерапия по поводу мРМЖ	Да	47,2	0,75 (0,44–1,27)
	Нет	НД	0,78 (0,61–1,01)
Мтс в печени/легких	Да	50,6	0,84 (0,62–1,14)
	Нет	58,8	0,70 (0,50–0,98)
Мтс только в костях	Да	НД	0,78 (0,47–1,28)
	Нет	58,7	0,76 (0,59–0,99)
Количество мтс-сайтов	<3	58,8	0,80 (0,69–1,08)
	≥3	50,3	0,71 (0,49–1,02)
Характер мРМЖ	De novo	НД	0,53 (0,36–0,79)
	Прогрессирование	48,6	0,94 (0,71–1,24)

COMPLEMENT-1

ComPLEEment-1 является самым крупным исследованием эффективности и безопасности среди всех iCDK4/6. Его можно расценивать как анализ реальной клинической практики, т. к. в него включалась расширенная популяция пациенток с HR+/HER2- мРМЖ, в т. ч. и пациентки с метастатическим поражением головного мозга.

В исследование включались пациентки как в пре-, так и в постменопаузе, которые ранее не получали эндокринотерапию по поводу HR+/HER2- мРМЖ (допускалась одна линия химиотерапии) [9]. Всего в рамках исследования лечение получили 3 246 пациенток (из них 51 пациентка с метастатическим поражением ЦНС) в стандартном одобренном режиме комбинации рибоциклиба с летрозолом (при необходимости добавлялась овариальная супрессия аГНПГ). Дизайн исследования подразумевал две фазы: основную (от первого визита/пациента до 18 мес. после последнего визита/пациента) и расширенную (follow-on до последнего пациента/визита).

Первичной конечной точкой исследования стало изучение безопасности и переносимости лечения. Вторичными конечными точками стали изучение ЧОО, ВБП.

На момент финального анализа медиана наблюдения составила 25,4 мес. Медиана ВБП составила 27,1 мес. [95% CI

25,7-NR], а вероятность ВБП на момент 24 мес. составила 54,7% [95% CI 52,5–56,] (рис. 4). Полученные результаты сопоставимы с результатами MONALEESA-2 (25,3 мес.) и MONALEESA-7 (23,8 мес.) [10, 11].

ЧОО составила 43,6% (из них 40,9% – ЧО, 2,7% – ПО) для пациенток с измеряемой болезнью, что несколько меньше, чем в исследованиях MONALEESA-2 (52,7%) и MONALEESA-7 (51%). Это объясняется расширенной популяцией пациенток и с наличием метастатического поражения головного мозга, и предлеченных химиотерапией, и с большим количеством метастатически пораженных органов [2, 10, 11].

Профиль НЯ не отличался от цикла исследований MONALEESA.

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МРМЖ

Рак молочной железы занимает «лидирующее» место среди других злокачественных опухолей по частоте метастазирования в ЦНС: до 30% от общего числа пациентов мРМЖ. При люминальном HER2-негативном мРМЖ частота этого варианта метастазирования наименьшая – от 5 до 10% [12, 13]. Тем не менее метастатическое поражение ЦНС вне зависимости от подтипа РМЖ определяет худший прогноз: в частности, при HR+/HER2- мРМЖ медиана 5-летней выживаемости составляет только 2% [14]. Медиана общей выживаемости от момента выявления метастазов в головном мозге при HR+/HER2- составляет порядка 10 мес., что сопоставимо с медианой ОВ при трижды негативном мРМЖ (6 мес.) – самым прогностически неблагоприятным подтипом [15–17].

Также стоит отметить, что наличие метастазов в головном мозге за счет неврологических симптомов, когнитивных и моторных нарушений снижает качество жизни пациенток, а его улучшение является одной из принципиально значимых целей терапии при мРМЖ [18].

За последнее десятилетие стало складываться впечатление, что встречаемость метастазов в головной мозг увеличивается, но по факту во многом это связано именно с улучшением выявляемости и расширением диагностических возможностей [19, 20].

Текущие рекомендации включают в себя в первую очередь варианты локального контроля – нейрохирургические методики и облучение: либо стереотаксическую лучевую терапию (SRT), либо облучение всего головного мозга (WBRT) [21–25]. Стереотаксическое облучение является вариантом выбора при наличии небольшого количества измеряемых очагов менее 3–4 см [26]. SRT позволяет подвести высокие дозы облучения непосредственно к опухолевому очагу или ложу удаленной опухоли и достичь локального контроля при хорошей переносимости [27]. WBRT рекомендовано для пациенток с множественными очагами в головном мозге, однако ассоциировано с последующими нейрокогнитивными нарушениями, и потому этот метод нежелательно применять у пациенток с ожидаемой продолжительностью жизни более 6 мес. [28].

Как правило, пациенты с наличием метастатического поражения головного мозга исключаются из клинических исследований, что может быть связано с трудностями в объективной оценке интракраниального ответа, т. к. требуется применение дополнительных методов лечения (таких как нейрохирургия или радиотерапия), а также симптоматической терапии глюкокортикостероидами [29]. Таким образом, мы не располагаем данными рандомизированных протоколов, которые позволили бы достоверно ответить на вопрос об эффективности и безопасности конкурентного проведения лекарственной терапии и облучения [30]. Имеются лишь отдельные публикации на эту тему. Так, например, A. Niwinska et al. сообщили об увеличении медианы ОВ с 3 до 14 мес. при комбинации лучевой терапии с эндокрино- или химиотерапией [31, 32].

Учитывая, что лучевая терапия может приводить к аресту клеточного цикла, можно ожидать потенциально синергетического эффекта от сочетания SRT с терапией iCDK4/6 [33–35]. Однако доказательного подтверждения этому и, что важно, информации о переносимости препаратов этой группы в комбинации с лучевой терапией мы пока не имеем [36–38].

Из исследований, посвященных iCDK4/6, пациентки с метастазами в ЦНС не включались в MONARCH-3 и MONALEESA-7 вовсе, а в других исследованиях очаги ЦНС должны были быть «стабильными», т. е. лечение по поводу них должно было быть завершено не позднее 4 нед. до включения в исследование и не требовать сопроводительной терапии (например, глюкокортикостероидов) [4, 39]. Например, в исследования PALOMA-2 и -3 допускалось включение пациентов с ранее пролеченными метастазами в головном мозге, однако число их было крайне малым для какой бы то ни было статистической обработки [40, 41]. В исследовании MONALEESA-3 в группу рибоциклиба были включены только 5 пациенток со стабильными метастазами в головной мозг: у 3 из них развился частичный ответ, у 2 – прогрессирование заболевания [42].

Известно, что рибоциклиб связывается с белками в плазме крови до 70%, распределяясь в соотношении 1:1 между эритроцитами и плазмой крови [43–45]. Однако проникает ли рибоциклиб через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)? Ведь мы знаем, что проблема терапии мелкомолекулярными ингибиторами остается актуальной в связи с затруднением проникновения препаратов через ГЭБ [46]. В чем же трудность?

Гематоэнцефалический барьер представляет собой плотный слой эндотелиальных клеток и ножковых отростков астроцитов, который формирует селективный барьер диффузии препаратам, циркулирующим в крови, не различая токсины и лекарственные препараты. Некоторые соединения проникают через ГЭБ путем пассивной неразрывимой диффузии, некоторые – активным транспортом или активным эндоцитозом. Противоопухолевые препараты, как правило, крайне плохо проникают через ГЭБ, обычно лучше всего проникают липофильные, нейтральные, малые молекулы [47]. И напротив, отмечено,

что анастрозол сам по себе практически не проникает в ЦНС [48].

Считается, что наличие метастатического поражения головного мозга уже компрометирует ГЭБ и делает его более восприимчивым к проникновению веществ.

В экспериментах на мышах оценивалась проникающая способность рибоциклиба через ГЭБ. Авторы исследования пришли к выводу, что рибоциклиб обладает достаточной проникающей способностью через ГЭБ и, таким образом, может теоретически использоваться для терапии интракраниальных опухолей [49].

A.S. Gunther et al. оценили концентрацию рибоциклиба в спинно-мозговой жидкости в онкопедиатрической практике. Как рибоциклиб, так и его активные метаболиты продемонстрировали высокую пенетрантность через ГЭБ, что может обуславливать его интракраниальный противоопухолевый эффект [50, 51]. На сегодняшний день проходит ряд клинических исследований, которые могли бы оценить эффективность рибоциклиба в лечении интракраниальных опухолей (как первичных, так и вторичных): NCT03387020, NCT02933736, NCT03434262.

Эффективность и безопасность сочетанного применения iCDK4/6 и лучевой терапии неоднократно изучались и описаны в мировой литературе.

В большей части исследований изучалась безопасность сочетанного применения рибоциклиба и паллиативной лучевой терапии на область костных метастазов. В исследовании S. Hans и I. Meattini не отмечено увеличения нежелательных явлений, связанных с лекарственной терапией, а также не зарегистрировано каких-либо неврологических осложнений [52, 53].

Одним из исследований, в котором оценивалась эффективность iCDK4/6 в лечении церебральных метастазов мРМЖ, стало исследование эффективности абемациклиба. В него включались предлеченные (медиана – 4 линии х/т) 52 пациентки, у которых была продемонстрирована выраженная частота контроля интракраниального заболевания – 25% [54, 55].

N.B. Figura et al. провели небольшое ретроспективное исследование, в которое было включено 15 пациенток (суммарно на которых пришлось 42 метастатических очага в ЦНС). Пациентки получали iCDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы или фулвестрантом, также им проводилась лучевая терапия (WBRT или SRT). Первичной конечной точкой исследования была оценка частоты нейротоксичности во время или после завершения облучения. Вторичными конечными точками являлись частота интракраниального контроля, а также общая выживаемость. При оценке эффекта лечения через 6 мес. был отмечен контроль интракраниального заболевания в 88%, который сохранялся и через 12 мес. на прежнем уровне (88%). Через 6 мес. после завершения лучевой терапии прогрессирование заболевания произошло у 37% пациенток, а через 12 мес. – еще у 31%. Медиана общей выживаемости составила 36,7 мес. от момента выявления метастатического поражения головного мозга, что превышает медиану исторического контроля. Согласно опубликованным данным, частота пострадиационного

некроза составляет около 8% через 12 мес. и 11% – через 14 мес. [56]. В исследовании N.B. Figura et al. частота данного НЯ составила 5%, что ниже заявленного в литературе. Авторы исследования пришли к выводу, что одновременное применение лучевой терапии и iCDK4/6 не приводит к увеличению частоты нейротоксичности у пациенток [57].

К сожалению, большая часть данных о клинической эффективности сочетанного применения рибоциклиба и других iCDK4/6 и WBRT представлены в настоящее время только в виде описаний отдельных клинических случаев. Так, I. Radke et al. описали развившийся ответ на лечение после WBRT, который продлился в течение 9 мес. После 9 мес. ответа у пациентки произошло экстракраниальное прогрессирование в виде появления метастазов в печени и легких [58].

ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ЦНС В COMPLEMENT-1

Как уже было отмечено, в исследование ComPLEment-1 включались пациентки (n = 51) в т. ч. с поражением ЦНС. В начале 2022 г. был опубликован подгрупповой анализ исследования [59]. Оценивалась переносимость и безопасность применения рибоциклиба, а также время до прогрессирования и частота объективного ответа. На момент среза данных (08.11.2019) медиана наблюдения составила 25,4 мес. Основную фазу исследования завершили 37,3% (n = 19) пациентов.

Как показано на рис. 4, на момент среза данных медиана ВБП у изучаемой подгруппы пациенток достигнута не была [95% ДИ 15,5-НД].

ЧОО составила 42,9%, а стабилизация заболевания отмечена в 37,1% случаев. Таким образом, медиана ВБП и ЧОО в столь непростой подгруппе пациенток не отличалась от общей популяции.

Частота развития НЯ, связанных с лечением, и профиль этих НЯ были ожидаемыми и не отличались от общей популяции. Нежелательные явления, связанные с лечением,

отмечены у 94% пациенток (3–4-я ст. – 64,7%). Среди НЯ 3–4-й ст. наиболее частыми являлись нейтропения (51%), лейкопения (9,8%) и повышение печеночных ферментов (суммарно 9,8%). Неврологических нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Всего по тем или иным причинам лечение завершили 62,7% пациенток. Среди завершивших пациентов самой частой причиной было прогрессирование заболевания (35,3%), НЯ (11,8%), решение врача (3,9%), смерть (2%). Таким образом, популяция пациенток с метастатическим поражением ЦНС завершала лечение в связи с НЯ реже, чем пациентки в общей популяции (15,5%).

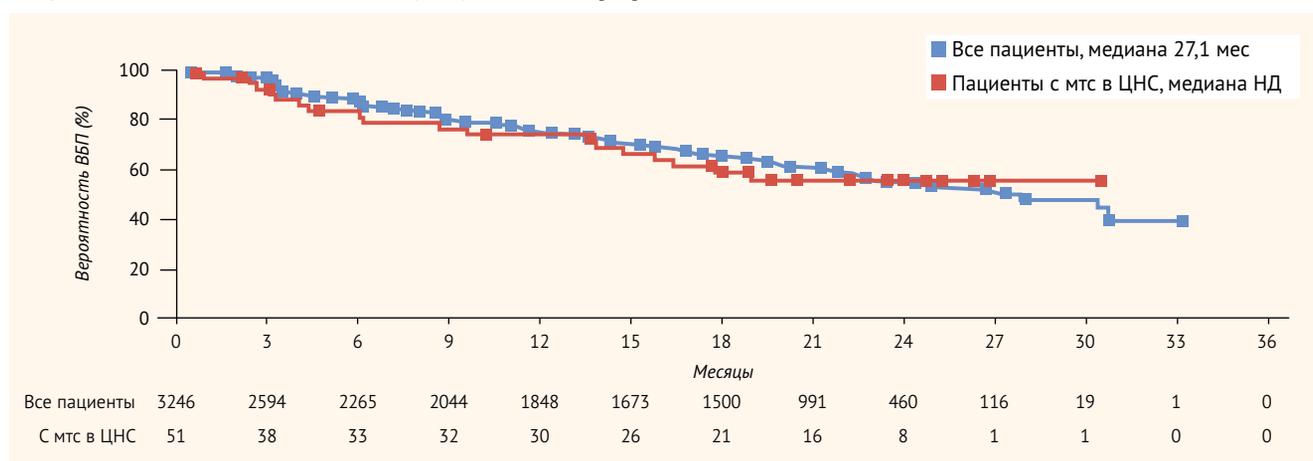
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ: МОЛОДАЯ ПАЦИЕНТКА С DE NOVO HR+/HER2- МРМЖ С МЕТАСТАЗАМИ В ЦНС В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Молодая женщина Г. без отягощенного семейного анамнеза в отношении онкологических заболеваний в связи с длительными головными болями обратилась к неврологу. Ей была назначена вазодилатирующая терапия, не принесящая облегчения. В это же время (ноябрь 2018 г.) пациентка самостоятельно обнаружила опухоль в правой молочной железе и утолщение кожи над ней, в связи с чем обратилась к онкологу в Центр. На момент обращения к онкологу пациентке было 40 лет. Выраженных сопутствующих заболеваний нет, только нарушение толерантности к глюкозе и ожирение 1-й ст. Менструальный цикл сохранен, менструации регулярные, безболезненные, цикл 28 дней. В анамнезе 2 беременности, которые закончились аборт.

При УЗИ молочных желез и маммографии у пациентки выявлена опухоль с характеристиками BI-RADS 5. По результатам биопсии был установлен инвазивный дольковый рак молочной железы 2-й ст. злокачественности. По данным иммуногистохимического анализа суррогатный подтип опухоли определен как люминальный В, HER-2-негативный (РЭ 7б., РП 8б., HER-2 1+, Ki-67 20%). При секвенировании генов *BRCA1/2* мутаций в них не выявлено. Мутаций в гене *PIK3CA* также не было выявлено.

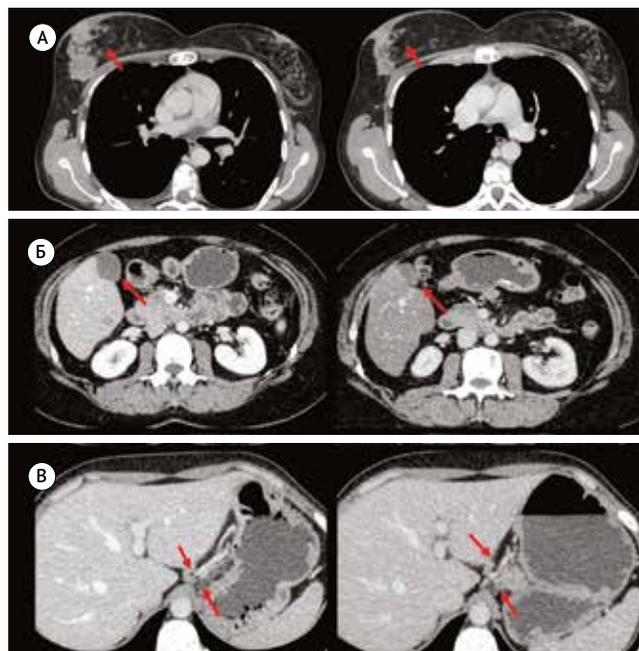
● **Рисунок 4.** Кривые выживаемости Каплана – Мейера без прогрессирования, медианы выживаемости без прогрессирования в общей популяции и подгруппе с метастазами в центральную нервную систему [59]

● **Figure 4.** Kaplan-Meier curves of progression-free survival, median progression-free survival in the entire population and the subgroup with central nervous system (CNS) metastases [59]



● **Рисунок 5.** КТ вовлеченных зон у пациентки до начала лечения (декабрь 2019 г.) и после 8 циклов (июль 2020 г.)

● **Figure 5.** A CT scan of the affected regions in a patient before treatment (December 2019) and after 8 cycles of treatment (July 2020)



А – первичная опухоль в молочной железе, Б – метастаз в печени, В – парааортальный лимфоузел

С целью стадирования заболевания пациентке выполнена КТ трех зон и остеосцинтиграфия, по результатам которых выявлена первичная опухоль в молочной железе до 42 мм с распространением на кожу, аксиллярная лимфаденопатия и метастазы в парааортальных лимфатических узлах до 18 мм, солитарный метастаз в печени до 38 мм. Также пациентке была выполнена МРТ головного мозга с контрастированием, учитывая ее жалобы на упорную головную боль и появившееся головокружение. На томограммах определялись 5 очагов (в теменных, височных и затылочных долях) до 13 мм максимально с перифокальным отеком. Несмотря на малый размер поражений, неврологическая симптоматика была обусловлена именно ими. При осмотре офтальмологом отека диска зрительного нерва выявлено не было. Пациентке была назначена противоотечная терапия глюкокортикоидами (дексаметазон 4 мг утром и днем в/м на фоне терапии ингибиторами протонной помпы).

Таким образом, по данным дообследования у пациентки Г. диагностирован рак молочной железы cT4aN1M1: метастатическое поражение головного мозга, парааортальных лимфатических узлов, печени. Лабораторных отклонений выявлено не было.

Выбор варианта терапии оказался непростым: с одной стороны, у пациентки не было веских оснований прибегнуть к химиотерапии, поскольку висцеральное распространение не было множественным и в опухоли была отмечена выраженная экспрессия рецепторов эстрогена. С другой стороны, у пациентки имелось поражение головного мозга, эффективность используемых в рутинной практике режимов химио- и эндокринотерапии при котором не велика.

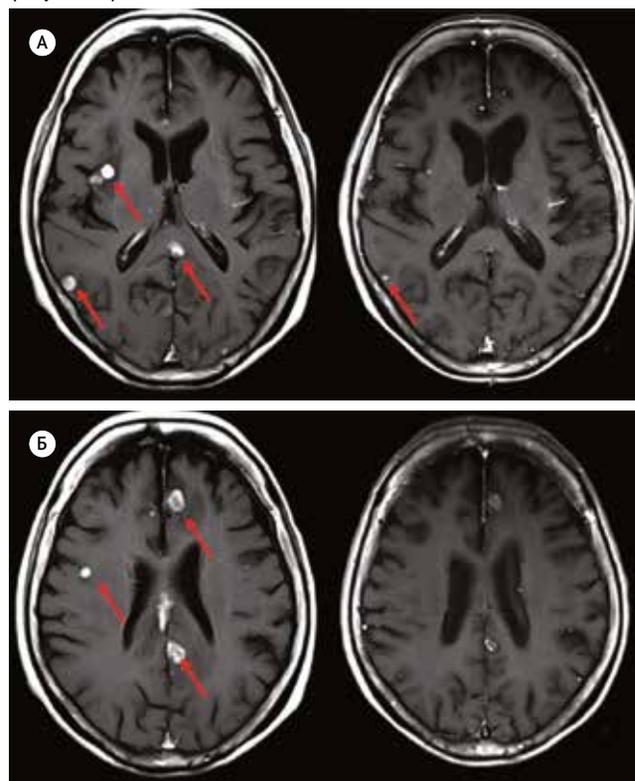
На момент определения тактики лечения не было и данных подгруппового анализа ComPLEEment-1, в связи с чем оставался открытым вопрос, насколько применимы iCDK4/6 при интракраниальных метастазах. Пациентке были изложены все аргументы «за» и «против», Г. согласилась на вариант терапии, предложенный в исследовании MONALEESA-7: рибоциклиб в дозе 600 мг д. 1–21 + летрозол 2,5 мг ежедневно + гозерелин 3,6 мг д. 1, 1q4w.

В январе 2019 г. пациентке проведена SRT на все 5 очагов в головном мозге (РОД 27 Гр, 5 фракций) с выраженным положительным клиническим эффектом в виде регресса неврологических симптомов. Пациентка не прерывала терапию рибоциклибом на время лучевой терапии (в этот период времени она получала уже 3-й цикл терапии). На фоне лечения не возникло каких-либо неврологических нежелательных явлений. Перед 4-м циклом у пациентки выявлена нейтропения 4-й ст., что потребовало прерывания лечения до разрешения нейтропении до 2-й ст. и последующей редукции дозы до 400 мг.

На фоне проводимой терапии у пациентки был достигнут стойкий контроль над болезнью в виде стабилизации по критериям RECIST1.1. Отмечалось некоторое уменьшение суммы наибольших измерений таргетных очагов (85 мм → -15%), однако частичного ответа достичь не удалось (рис. 5). При интракраниальном контроле через 6 мес. отмечен полный ответ по МРТ с контрастированием (рис. 6).

● **Рисунок 6.** МРТ головного мозга с в/в контрастированием у пациентки до начала лечения (декабрь 2019 г.) и после 6 мес. от проведения SRT (июль 2020 г.)

● **Figure 6.** A brain MRI with intravenous contrast in a patient before treatment (December 2019) and 6 months after SRT (July 2020)



Пациентка получала терапию в запланированном режиме до марта 2021 г. (время приема рибоциклиба 27 мес.). На фоне лечения, помимо ранее описанной нейтропении, у нее не отмечено других НЯ, интервал QTcF оставался в пределах нормы. Неврологическая симптоматика не возобновлялась.

К сожалению, в марте 2021 г. пациентка заболела COVID-19 (подтвержден по ПЦП) с нарастающей дыхательной недостаточностью, по поводу которой была госпитализирована в стационар. Лечение проводилось в условиях отделения интенсивной терапии, однако у пациентки нарастала площадь поражения легких и в мае 2021 г. она скончалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность комбинации рибоциклиба с эндокринотерапией у пациенток в пре- и перименопаузе, как уже говорилось выше, была изучена в исследовании MONALEESA-7. Однако в данное исследование не включались пациентки с метастатическим поражением головного мозга, в связи с чем не было убедительных данных за эффективность комбинации рибоциклиба у молодых пациенток с метастазами в головной мозг. Опубликованные данные сообщали об эффективности такого подхода и о безопасности комбинации препаратов с проведением лучевой терапии. На сегодняшний день полученные данные исследования ComPLEEment-1 говорят о том, что такая терапия действительно является эффективной опцией.

Выживаемость без прогрессирования (точнее, до смерти) пациентки составила 29 мес., однако оценить распространенность заболевания на момент смерти пациентки не представлялось возможным. При регулярных КТ-исследованиях грудной клетки появления метастазов в этой области обнаружено не было. В целом ВБП у данной пациентки абсолютно соответствует результатам,

продемонстрированным в исследовании MONALEESA-7 (медиана ВБП 23,8 мес.). В исследовании ComPLEEment-1 оценивалась медиана ВБП не только в общей популяции, но и у пациенток с метастазами в ЦНС, выживаемость пациентки Г. также сопоставима с полученными (не достигнута, однако близка к 27 мес., как и в общей популяции).

Сочетанное применение SRT и лекарственного лечения позволило добиться выраженного интракраниального эффекта с регрессом неврологической симптоматики. Также комбинация не вызвала возникновения клинически значимых НЯ. Маловероятно, что нейтропения 4-й ст. была связана с сочетанием рибоциклиба и лучевой терапии, т. к. для iCDK4/6 характерна нейтропения как раз в сроки возникновения этого НЯ у пациентки.

Экстракраниально у пациентки не было выраженного распространения, однако имелись метастазы в печени и лимфатических узлах. На фоне терапии пациентке удалось добиться контроля над болезнью в рамках стабилизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше клиническое наблюдение подтверждает уже имеющиеся данные об эффективности и безопасности применения рибоциклиба и стереотаксической лучевой терапии при наличии метастатического поражения головного мозга. Достигнут полный ответ в интракраниальных очагах и контроль над болезнью в экстракраниальных. Несмотря на неблагоприятный прогноз пациенток с метастазами в ЦНС, комбинированная эндокринотерапия на основе рибоциклиба может и должна рассматриваться в качестве одной из наиболее предпочтительных опций лечения.

Поступила / Received 03.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2022
Принята в печать / Accepted 26.08.2022



Список литературы / References

- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, de Laurentiis M, Im S-A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1911149>.
- Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(4):307–316. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765>.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal. *Ann Oncol*. 2021;32:S1283–1346.
- 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. *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).
- Tripathy D, Sohn J, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A et al. Abstract GS2-05: First-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. *Cancer Res*. 2018;78(4 Suppl.):GS2–05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-gs2-05>.
- Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al. Abstract PD2-04: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treatment. *Cancer Res*. 2021;81(4 Suppl.):PD2–04. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs20-pd2-04>.
- 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>.
- de Laurentiis M, de la Cruz Merino L, Hart L, Bardia A, Sohn J, Neven P et al. 331P – Impact of ribociclib (RIB) dose reduction on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA (ML) -3 and -7. *Ann Oncol*. 2020;31:S348–395. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)40429-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)40429-6/pdf).
- de Laurentiis M, Borstnar S, Campone M, Warner E, Boffill J.S., Jacot W et al. Full population results from the core phase of ComPLEEment-1, a phase 3b study of ribociclib plus letrozole as first-line therapy for advanced breast cancer in an expanded population. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;189(3):689–699. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06334-0>.
- Harbeck N, Franke F, Villanueva-Vazquez R., Lu Y.S., Tripathy D., Chow L. et al. Health-related quality of life in premenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib plus endocrine therapy: results from a phase III randomized clinical trial (MONALEESA-7). *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920943065. <https://doi.org/10.1177/1758835920943065>.
- Hortobagyi G., Stemmer S., Burris H., Yap Y., Sonke G., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line

- ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541–1547. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>.
12. Tabouret E., Chinot O., Metellus P., Tallet A., Viens P., Gonçalves A. Recent trends in epidemiology of brain metastases: An overview. *Anticancer Res*. 2012;32(11):4655–4662. Available at: <https://ar.iiarjournals.org/content/32/11/4655>.
 13. Malani R. A view on the landscape of breast cancer brain metastases. *CNS Oncol*. 2020;9(3):CNS59. <https://doi.org/10.2217/cns-2020-0013>.
 14. Witzel I., Laakmann E., Weide R., Neunhöffer T., Park-Simon T.J., Schmidt M. et al. Treatment and outcomes of patients in the Brain Metastases in Breast Cancer Network Registry. *Eur J Cancer*. 2018;102:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.004>.
 15. Lin N.U., Claus E., Sohl J., Razzak A.R., Arnaout A., Winer E.P. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. *Cancer*. 2008;113(10):2638–2645. <https://doi.org/10.1002/CNCR.23930>.
 16. Dawood S., Broglio K., Esteve F.J., Yang W., Kau S.W., Islam R. et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann Oncol*. 2009;20(4):621–627. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDN682>.
 17. Sperduto P.W., Kased N., Roberge D., Chao S.T., Shanley R., Luo X. et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. 2013;112(3):467–472. <https://doi.org/10.1007/s11060-013-1083-9>.
 18. Gil-Gil M.J., Martínez-García M., Sierra A., Conesa G., del Barco S., González-Jiménez S., Villà S. Breast cancer brain metastases: A review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin Trans Oncol*. 2014;16(5):436–446. <https://doi.org/10.1007/s12094-013-1110-5>.
 19. Rostami R., Mittal S., Rostami P., Tavassoli F., Jabbari B. Brain metastasis in breast cancer: a comprehensive literature review. *J Neurooncol*. 2016;127(3):407–414. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2075-3>.
 20. Kotecki N., Lefranc F., Devriendt D., Awada A. Therapy of breast cancer brain metastases: challenges, emerging treatments and perspectives. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780312. <https://doi.org/10.1177/1758835918780312>.
 21. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L.D., Kassam A., Flickinger J.C. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):427–434. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00198-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00198-4).
 22. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K., Toyoda T., Hatano K. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483–2491. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2483>.
 23. Patil C.G., Pricola K., Sarmiento J.M., Garg S.K., Bryant A., Black K.L. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017;9(9):CD006121. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006121.pub4>.
 24. Gennari A., André F., Barrios C.H., Cortés J., de Azambuja E., DeMichele A. 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>.
 25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer. Version 4.0 2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
 26. O'Sullivan C.C., Davarpanah N.N., Abraham J., Bates S.E. Current challenges in the management of breast cancer brain metastases. *Semin Oncol*. 2017;44(2):85–100. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.06.006>.
 27. Kondziolka D., Kano H., Harrison G.L., Yang H.C., Liew D.N., Niranjan A. et al. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. *J Neurosurg*. 2011;114(3):792–800. <https://doi.org/10.3171/2010.8.JNS10461>.
 28. Lin X., DeAngelis L.M. Treatment of brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3475–3484. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9503>.
 29. Nguyen L.V., Searle K., Jerzak K.J. Central nervous system-specific efficacy of CDK4/6 inhibitors in randomized controlled trials for metastatic breast cancer. *Oncotarget*. 2019;10(59):6317–6322. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27238>.
 30. Kronish I.M., Fenn K., Cohen L., Hershman D.L., Green P., Jenny Lee S.A., Suls J. Extent of Exclusions for Chronic Conditions in Breast Cancer Trials. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pk059. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky059>.
 31. Leone J.P., Lin N.U. Systemic Therapy of Central Nervous System Metastases of Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(6):49. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0802-6>.
 32. Niwińska A., Murawska M., Pogoda K. Breast cancer brain metastases: Differences in survival depending on biological subtype, RPA RT0G prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT). *Ann Oncol*. 2009;21(5):942–948. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp407>.
 33. Whittaker S., Madani D., Joshi S., Chung S.A., Johns T., Day B. et al. Combination of palbociclib and radiotherapy for glioblastoma. *Cell Death Discov*. 2017;3:17033. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.33>.
 34. Hashizume R., Zhang A., Mueller S., Prados M.D., Lulla R.R., Goldman S. et al. Inhibition of DNA damage repair by the CDK4/6 inhibitor palbociclib delays irradiated intracranial atypical teratoid rhabdoid tumor and glioblastoma xenograft regrowth. *Neuro Oncol*. 2016;18(11):1519–1528. <https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOW106>.
 35. Pelton K., Meng A. EXTH-63. Preclinical efficacy of a cdk inhibitor (TG02) in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2016;18(6 Suppl.):vi73. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now212.305>.
 36. Cadoo K.A., Gucalp A., Traina T.A. Palbociclib: An evidence-based review of its potential in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer (Dove Press)*. 2014;6:123–133. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S46725>.
 37. Tripathy D., Bardia A., Sellers W.R. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):3251–3262. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3157>.
 38. Gelbert L.M., Cai S., Lin X., Sanchez-Martinez C., Del Prado M., Lallena M.J. et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: In-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs*. 2014;32(5):825–837. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0120-7>.
 39. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Trédan O., Bourayou N., Sohn 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>.
 40. Turner N.C., Ro J., André 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>.
 41. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.-A., Gelson K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925–1936. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A1607303>.
 42. Yardley D.A., Nusch A., Yap Y.S., Sonke G.S., Bachelot T., 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. https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.1054.
 43. Tripathy D., Bardia A., Sellers W.R. Ribociclib (LEE011): mechanism of action and clinical impact of this selective cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor in various solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):3251–3262. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3157>.
 44. Raub T.J., Wishart G.N., Kulanthaivel P., Staton B.A., Ajamie R.T., Sawada G.A. et al. Brain exposure of two selective dual CDK4 and CDK6 inhibitors and the antitumor activity of CDK4 and CDK6 inhibition in combination with temozolomide in an intracranial glioblastoma xenograft. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(9):1360–1371. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.062745>.
 45. Yin L., Li H., Liu W., Yao Z., Cheng Z., Zhang H., Zou H. A highly potent CDK4/6 inhibitor was rationally designed to overcome blood brain barrier in glioblastoma therapy. *Eur J Med Chem*. 2018;144:1–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.003>.
 46. Lim E., Lin N.U. Updates on the management of breast cancer brain metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28(7):572–578. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144276>.
 47. Fong C.W. Permeability of the Blood – Brain Barrier: Molecular Mechanism of Transport of Drugs and Physiologically Important Compounds. *J Membr Biol*. 2015;248(4):651–669. <https://doi.org/10.1007/s00232-015-9778-9>.
 48. Miyajima M., Kusahara H., Takahashi K., Takashima T., Hosoya T., Watanabe Y., Sugiyama Y. Investigation of the effect of active efflux at the blood-brain barrier on the distribution of nonsteroidal aromatase inhibitors in the central nervous system. *J Pharm Sci*. 2013;102(9):3309–3319. <https://doi.org/10.1002/jps.23600>.
 49. Patel Y.T., Davis A., Baker S.J., Campagne O., Stewart C.F. CNS penetration of the CDK4/6 inhibitor ribociclib in non-tumor bearing mice and mice bearing pediatric brain tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(2):447–452. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03864-9>.
 50. Guntner A.S., Peyrl A., Mayr L., Englinger B., Berger W., Slavic I. et al. Cerebrospinal fluid penetration of targeted therapeutics in pediatric brain tumor patients. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):78. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00953-2>.
 51. DeWire M., Fuller C., Hummel T.R., Chow L.M.L., Salloum R., de Blank P. et al. A phase I/II study of ribociclib following radiation therapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG). *J Neurooncol*. 2020;149(3):511–522. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03641-2>.
 52. Hans S., Cottu P., Kirova Y.M. Preliminary results of the association of Palbociclib and radiotherapy in metastatic breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 2018;126(1):181. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.010>.
 53. Meattini I., Desideri I., Scotti V., Simontacchi G., Livi L. Ribociclib plus letrozole and concomitant palliative radiotherapy for metastatic breast cancer. *Breast*. 2018;42:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.08.096>.
 54. Tolane S., Sahebjam S., le Rhun E., Lin N., Markel Bear M., Yang Z. et al. Abstract P1-19-01: A phase 2 study of abemaciclib in patients with leptomeningeal metastases secondary to HR+, HER2- breast cancer. *Cancer Res*. 2019;79(4 Suppl):P1-19-01. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-P1-19-01>.
 55. Anders C.K., le Rhun E., Bachelot T.D., Yardley D.A., Awada A., Conte P.F. et al. A phase II study of abemaciclib in patients (pts) with brain metastases (BM) secondary to HR+, HER2- metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol*. 2019;37(15 Suppl):1017. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.1017.

56. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G., Osti M.F., Trasimeni G., Bozzao A. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-6-48>.
57. Figura N.B., Potluri T.K., Mohammedi H., Oliver D.E., Arrington J.A., Robinson T.J. et al. CDK 4/6 inhibitors and stereotactic radiation in the management of hormone receptor positive breast cancer brain metastases. *J Neurooncol.* 2019;144(3):583–589. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03260-6>.
58. Radke I., von Wahlde M.K., Schülke 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>.
59. Cottu P., Ring A., Abdel-Razeq H., Marchetti P., Cardoso F., Salvador Bofill J. 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Гречухина К.С.**

Концепция и дизайн исследования – **Жукова Л.Г., Воронцова К.А.**

Написание текста – **Гречухина К.С.**

Сбор и обработка материала – **Щадрова В.В., Тютюнник П.С., Глебовская В.В., Филоненко Д.А.**

Обзор литературы – **Гречухина К.С.**

Перевод на английский язык – **Гречухина К.С.**

Анализ материала – **Жукова Л.Г., Гречухина К.С.**

Редактирование – **Жукова Л.Г.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Жукова Л.Г.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Katerina S. Grechukhina**

Study concept and design – **Liudmila G. Zhukova, Karina A. Vorontsova**

Text development – **Katerina S. Grechukhina**

Collection and processing of material – **Victoria V. Shchadrova, Pavel S. Tyutyunnik, Valeriya V. Glebovskaya, Karina A. Vorontsova**

Literature review – **Katerina S. Grechukhina**

Translation into English – **Katerina S. Grechukhina**

Material analysis – **Liudmila G. Zhukova, Katerina S. Grechukhina**

Editing – **Liudmila G. Zhukova**

Approval of the final version of the article – **Liudmila G. Zhukova**

Информация об авторах:

Гречухина Катерина Сергеевна, врач-онколог, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>; dr.grechukhina@gmail.com

Воронцова Карина Андреевна, к.м.н., заведующая отделом организации клинических исследований, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0003-2739-8875>; k.vorontsova@mknc.ru

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

Тютюнник Павел Станиславович, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-хирург отделения высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-6410-7355>; p.tyutyunnik@mknc.ru

Щадрова Виктория Васильевна, врач-рентгенолог, Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0003-3451-0896>; vikashhadrova@yandex.ru

Глебовская Валерия Владимировна, д.м.н., старший научный сотрудник, врач-радиотерапевт отделения радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-8062-570X>; oncovalery@mail.ru

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

Information about the authors:

Katerina S. Grechukhina, Oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>; dr.grechukhina@gmail.com

Karina A. Vorontsova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Research Organization, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2739-8875>; k.vorontsova@mknc.ru

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

Pavel S. Tyutyunnik, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgeon of the Department of High-tech Surgery and Surgical Endoscopy, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6410-7355>; p.tyutyunnik@mknc.ru

Victoria V. Shchadrova, Radiologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3451-0896>; vikashhadrova@yandex.ru

Valeriya V. Glebovskaya, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Radiotherapist of the Radiology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8062-570X>; oncovalery@mail.ru

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

Лечение метастатического рака мочевого пузыря: исторические и современные аспекты

А.А. Румянцев, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

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

Резюме

Стандарт современной терапии метастатического уротелиального рака (рак мочевого пузыря или других отделов мочевыводящих путей) – проведение системной платиносодержащей химиотерапии, однако, несмотря на высокую непосредственную эффективность терапии (до 70% частоты объективного ответа), отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными: медиана выживаемости без прогрессирования составляет около 6 мес., а общей выживаемости приблизительно 12 мес., пациенты с висцеральными метастазами или ослабленным общим состоянием особенно неблагоприятным прогнозом. Стандарт современного лечения данного заболевания – проведение цисплатин-содержащей химиотерапии, при этом наибольшую эффективность демонстрируют режимы ddMVAC (метотрексат, винбластин, доxorубин, цисплатин) и GC (гемцитабин, цисплатин), однако в реальной клинической практике меньшая часть пациентов может перенести данные варианты лечения. Последние достижения в лечении уротелиального рака связаны с открытиями в области иммунотерапии данного заболевания за счет воздействия на сигнальный путь PD-1/PD-L1. Наиболее перспективные результаты в первой линии лечения данного заболевания демонстрирует стратегия, основанная на последовательном применении цисплатин-содержащей химиотерапии с поддерживающей терапией авелумабом – препаратом, доказанно увеличивающим общую выживаемость пациентов. В данной статье рассмотрены ключевые данные о непосредственной и отдаленной эффективности системной терапии метастатического уротелиального рака, а также потенциальные пути улучшения результатов лечения пациентов с этим заболеванием – в первую очередь за счет внедрения в широкую клиническую практику поддерживающей иммунотерапии и расширения категории пациентов, которым может быть проведена платиносодержащая химиотерапия.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, уротелиальный рак, иммунотерапия, ddMVAC, цисплатин, карбоплатин, авелумаб, PD-1, PD-L1

Для цитирования: Румянцев А.А. Лечение метастатического рака мочевого пузыря: исторические и современные аспекты. *Медицинский совет.* 2022;16(22):52–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-52-57>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of metastatic bladder cancer: current and historical aspects

Alexey A. Rumyantsev, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

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

Abstract

The “state-of-art” treatment approach for patients with metastatic urothelial cancer (eg, bladder cancer or other urothelial tumors of urinary tract) is platinum-containing chemotherapy, however, despite the high immediate efficacy of therapy (up to 70% of the objective response rate), long-term results of treatment remain unsatisfactory, median progression-free and overall survival usually do not exceed 6 and 12 months respectively, patients with visceral metastases or poor performance status have a particularly dismal prognosis. The most effective treatment for this disease is cisplatin-containing chemotherapy, ddMVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) and GC (gemcitabine, cisplatin) regimens are most effective, however, in real world setting a minority of patients can tolerate these treatment options. Recent advances in the treatment of urothelial cancer are associated with discoveries in the field of immunotherapy for this disease by targeting the PD-1/PD-L1 pathway. The most promising results in the first line of treatment for this disease based on the sequential use of cisplatin-containing chemotherapy with maintenance avelumab therapy, the latter drug has been proven to increase the overall survival of patients with metastatic urothelial cancer. This article discusses key data on the immediate and long-term effectiveness of systemic therapy for metastatic urothelial cancer, as well as potential ways to improve the results of treatment of patients with this disease, primarily through the introduction of maintenance immunotherapy into real world clinical practice and expanding the category of patients who are eligible for platinum-containing chemotherapy.

Keywords: bladder cancer, urothelial cancer, immunotherapy, ddMVAC, GC, avelumab, PD-1, PD-L1

For citation: Rumyantsev A.A. Treatment of metastatic bladder cancer: current and historical aspects. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-52-57>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Стандарт современной терапии метастатического уротелиального рака (рак мочевого пузыря или других отделов мочевыводящих путей) – проведение системной платино-содержащей химиотерапии. Такое лечение позволяет достичь впечатляющей непосредственной эффективности терапии – показатель частоты объективного ответа достигает 50–70%, но отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными – медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в данной категории пациентов составляет около 6 мес., а медиана общей выживаемости (ОВ) – около 12 мес. [1, 2]. Прогноз у пациентов с факторами риска – общим статусом по шкале Карновского <80% и наличием висцеральных метастазов особенно неблагоприятный – в этой категории пациентов медиана ОВ составляет всего 8 мес., а показатель 1-летней выживаемости колеблется на уровне 20% [3, 4]. Ситуация еще более осложняется тем, что менее 20% пациентов получают цисплатин-содержащую химиотерапию в реальной клинической практике [5, 6]. Только половина пациентов получает какое-либо лечение в первой линии терапии, вторую же линию получает всего лишь около 17% пациентов.

Несмотря на то что комбинированная химиотерапия смогла существенно улучшить результаты лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком, существует острая потребность в дальнейшей разработке новых, более эффективных видов терапии для данной категории больных [7]. В данной статье рассмотрены основные исторические вехи и современные достижения терапии метастатического уротелиального рака, в т. ч. дальнейшие перспективные направления развития возможностей лекарственного лечения пациентов с данным заболеванием.

ХИМИОТЕРАПИЯ

Наиболее часто применяемая схема терапии для метастатического уротелиального рака для тех пациентов, которым может быть назначена цисплатин-содержащая химиотерапия, – комбинация гемцитабина и цисплатина (режим GC). Эффективность данного режима лечения была показана в исследовании III фазы (n = 405), чьи результаты были впервые опубликованы в 2000 году [8]. Включались пациенты с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 50 мл/мин, рандомизация осуществлялась в группу гемцитабина 1000 мг/м² день 1, 8, 15 в сочетании с цисплатином 70 мг/м² день 1 – каждые 28 дней или в группу химиотерапии по схеме MVAC (метотрексат 30 мг/м² день 1, 15, 22, винбластин 3 мг/м² день 2, 15, доксорубицин 30 мг/м² день 2, цисплатин 70 мг/м² день 2, каждые 28 дней). В соответствии с финальными результатами исследования не было выявлено достоверных различий в эффективности терапии между группами исследования, медиана ОВ составила 14,0 мес. в группе гемцитабина с цисплатином по сравнению с 15,2 мес. в группе MVAC (ОР 1,09; 95% ДИ 0,88–1,34; p = 0,44), при этом режим GC характеризовался гораздо более благоприятным профи-

лем безопасности, в первую очередь – за счет снижения частоты развития фебрильной нейтропении, сепсиса и тяжелых мукозитов [4].

Несколько позднее были опубликованы результаты другого рандомизированного исследования III фазы (n = 236), проведенного исследовательскими центрами группы EORTC по сравнению «традиционного» режима MVAC и его модифицированного дозоинтенсивного варианта (ddMVAC, метотрексат 30 мг/м² день 1, винбластин 3 мг/м² день 2, доксорубицин 30 мг/м² день 2, цисплатин 70 мг/м² день 2 с последующей поддержкой гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ), курсы проводились каждые 14 дней). Режим дозирования препаратов, примененный в режиме ddMVAC, позволяет достичь вдвое более высокой дозовой интенсивности доксорубицина и цисплатина при меньшей экспозиции к винорелбину и метотрексату, кроме того, он предполагает *обязательное* применение Г-КСФ. По результатам исследования с медианой наблюдения 7,3 года, медиана ВБП составила 9,5 мес. в группе ddMVAC по сравнению с 8,1 мес. в группе MVAC (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,95; p = 0,017). Кроме того было отмечено достоверное увеличение общей выживаемости пациентов – медиана ОВ составила 15,1 мес. и 14,9 мес., а 5-летняя ОВ 21,8% и 13,5% соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,58–0,99; p = 0,042). При этом наиболее распространенным режимом – стандартом терапии – стал именно режим GC за счет более простой схемы лечения и имплементации в клиническую практику.

Интерес к применению режима ddMVAC возвратился с выходом результатов рандомизированного исследования III фазы VESPER, которые были представлены в 2021 году. Исследование VESPER (n = 405) было посвящено изучению эффективности режима ddMVAC в периперитонеальной терапии уротелиального рака, включались цисплатин-подходящие пациенты с мышечно-инвазивным раком, пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу гемцитабина 1250 мг/м² день 1, 8 в сочетании с цисплатином 70 мг/м² день 1 (GC) каждые 21 день или в группе ddMVAC (метотрексат 30 мг/м² день 1, винбластин 3 мг/м² день 2, доксорубицин 30 мг/м² день 2, цисплатин 70 мг/м² день 2) с поддержкой Г-КСФ. Среди пациентов, получавших неоадьювантную терапию, показатель 3-летней ВБП составил 69% в группе ddMVAC и 58% в группе GC (ОР 0,68; 95% ДИ 0,50–0,93; p = 0,014), кроме того было выявлено увеличение общей выживаемости пациентов (ОР 0,74; 95% ДИ 0,47–0,92; p < 0,05). При этом профиль безопасности терапии в обеих группах исследования был достаточно благоприятным [9].

Весь запланированный объем лечения получили 66% и 58% в группе GC (4 курса) и группе ddMVAC (6 курсов) соответственно. Оба режима характеризовались приемлемым профилем безопасности. В *табл. 1* приведено сопоставление профиля безопасности режимов ddMVAC и GC в первой линии терапии метастатического уротелиального рака [10].

Прямых сравнений между режимами GC и ddMVAC в контексте лечения метастатического рака мочевого пузыря не проводилось, но нетрудно заметить, что снижение

риска смерти, наблюдаемое в исследовании VESPER (ddMVAC vs GC – 0,74), равнозначно тому, что было зарегистрировано в упомянутом выше исследовании группы EORTC (ddMVAC vs MVAC – 0,76). Значит ли это, что мы можем рассчитывать на такие же преимущества режима ddMVAC перед «традиционным» GC в первой линии терапии метастатического уротелиального рака? Вероятно да, однако, естественно, нам необходимы дополнительные исследования по изучению данной проблемы. На данный же момент оба режима с последующей поддержкой авелумабом внесены в рекомендации NCCN как предпочтительный вариант лечения метастатического рака мочевого пузыря, присутствуют данные опции и в национальных клинических рекомендациях [11, 12].

Среди других попыток повышения эффективности терапии метастатического уротелиального рака необходимо упомянуть результаты рандомизированного исследования EORTC 30987, в ходе которого оценивалась эффективность добавления паклитаксела к режиму GC. В исследование было включено 312 пациентов, сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам исследования было отмечено, что хотя применение интенсифицированного режима позволяет добиться повышения частоты объективного ответа (55,5% по сравнению с 43,6%; $p = 0,0031$), это не позволило достоверно увеличить общую (OR 0,85; $p = 0,075$) или беспрогрессивную выживаемость пациентов (OR 0,87; $p = 0,11$) [13].

Таким образом, очевидно было достигнуто своеобразное «плато» возможностей традиционной цитотоксической химиотерапии в лечении диссеминированного рака мочевого пузыря и более десятилетия не происходило никаких существенных подвижек в лечении данного заболевания.

ИММУНОТЕРАПИЯ

Потенциальная чувствительность РМП к воздействию иммунной системы была известна с 1976 г., когда впервые были описаны противоопухолевые эффекты БЦЖ-вакцины [14, 15], в результате чего многие годы уротелиальный рак оставался единственной опухолью с доказанной эффективностью иммунотерапии, однако данный вариант лечения применялся только при самых ранних стадиях опухолевого процесса. Иммунотерапевтические агенты, воздействующие на сигнальный путь программируемой клеточной гибели PD-1/PD-L1, ознаменовали позитивные сдвиги в лечении метастатического уротелиального рака.

Первым представителем анти-PD-1/PD-L1 препаратов, продемонстрировавшим эффективность при метастатическом уротелиальном раке, стал атезолизумаб. В однорукавом исследовании II фазы ($n = 315$) у пациентов с прогрессированием уротелиального рака после стандартной платиносодержащей химиотерапии на фоне монотерапии атезолизумабом объективный ответ был достигнут у 15% пациентов (с высокой экспрессией PD-L1 – у 27% пациентов), при этом при медиане наблюдения 11,7 мес. медиана длительности ответа достигнута не была [16]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании

● **Таблица 1.** Сопоставление безопасности режимов терапии GC и ddMVAC в исследовании VESPER

● **Table 1.** Comparison of the safety of GC and ddMVAC regimens in the VESPER trial

Нежелательное явление степени $\geq 3^*$	GC (n = 245)	ddMVAC (n = 248)	Значимость (p)
Анемия	19 (7,8%)	52 (22%)	<0,0001
Нейтропения	113 (46%)	97 (39%)	0,14
ФН	6 (2,4%)	16 (6,5%)	0,053
Тромбоцитопения	41 (17%)	49 (20%)	0,5
Тошнота/рвота	7 (2,9%)	24 (9,7%)	0,003
Диарея	2 (0,81%)	3 (1,2%)	-
Астения	10 (4,1%)	35 (14%)	<0,001
Кардиоваскулярные НЯ	17 (6,9%)	16 (6,5%)	0,9
Нефротоксичность	13 (5,3%)	15 (6,0%)	0,9
Гепатотоксичность	13 (5,3%)	7 (2,8%)	0,2
Нейропатия	0 (0%)	2 (0,81%)	-
Летальный исход	1 (0,4%)	3 (1,2%)	-

Примечание. *По классификации CTCAE v4.0; НЯ – нежелательное явление; GC – гемцитабин / цисплатин, ddMVAC – дозоинтенсивная химиотерапия: метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин; ФН – фебрильная нейтропения

II фазы, изучавшем атезолизумаб в первой линии терапии метастатического уротелиального рака – в популяции пациентов, которым была не показана цисплатин-содержащая химиотерапия, объективный ответ на терапию был отмечен у 23% пациентов, медиана длительности ответа не была достигнута [17]. При этом в рандомизированном исследовании III фазы IMvigor 130 иммунотерапия атезолизумабом не смогла улучшить результаты лечения пациентов в данной категории по сравнению с карбоплатин-содержащей химиотерапией [18].

Несколько позднее аналогичные результаты были получены при изучении другого антагониста обсуждаемого сигнального пути – пембролизумаба. В исследовании II фазы KEYNOTE-052 ($n = 370$) у 28,6% пациентов был достигнут объективный ответ на терапию пембролизумабом, при этом медиана длительности ответа составила 30,1 мес. [19]. При этом среди пациентов с высокой экспрессией PD-L1 (CPS ≥ 10) соответствующий показатель составил 47,3%.

Самые же большие достижения иммунотерапии в лечении метастатического уротелиального рака связаны с ее использованием режима поддерживающей терапии. Эффективность поддерживающей терапии авелумабом при уротелиальном раке была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы Javelin Bladder 100 [20]. В исследование включались пациенты с морфологически подтвержденным местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, у которых после завершения стандартной химиотерапии не было отмечено признаков прогрессирования опухолевого процесса (стабилизация, частичный или полный регресс по критериям RECIST1.1). Участие пациентов

с общим статусом по шкале ECOG ≥ 2 баллов или с прогрессированием опухолевого процесса в течение ≤ 12 мес. с момента завершения адьювантной или неоадьювантной химиотерапии не допускалось. Терапия авелумабом должна была быть начата в период от 4 до 10 нед. с момента завершения начата химиотерапии. Основным оцениваемым показателем исследования была ОВ пациентов, вторичные конечные точки включали выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа и профиль безопасности терапии. Дополнительно изучалась эффективность терапии в зависимости от статуса экспрессии PD-L1 в опухолевой ткани, для оценки была использована тест-система Ventana SP263. В исследовании принимали участие исследователи из 197 центров в 29 странах мира [20].

Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 в группу авелумаба в дозе 10 мг/кг в сочетании с наилучшей поддерживающей терапией или в группу наилучшей поддерживающей терапии (антибактериальная терапия, нутриционная поддержка, обезболивающие препараты). Стратификация осуществлялась в соответствии с ответом на первую линию терапии (полная/частичная регрессия или стабилизация) и характером метастатического поражения (висцеральные или невисцеральные метастазы). Для профилактики инфузионных реакций перед введением авелумаба проводилась премедикация антигистаминными препаратами и парацетамолом. Терапия авелумабом проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

Всего в исследование было включено 700 пациентов, сформированные группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам, медиана возраста пациентов составила 68 лет, у $\approx 70\%$ пациентов первичная опухоль локализовалась в мочевом пузыре, у 55% пациентов были отдаленные висцеральные метастазы. Позитивная экспрессия PD-L1 была выявлена у 54% пациентов в группе авелумаба и 48,3% в группе плацебо. Большинство пациентов до начала этапа поддерживающей терапии получало терапию гемцитабином и цисплатином (55,6%). У 72% пациентов была достигнута полная или частичная регрессия опухолевого процесса после завершения химиотерапии. Медиана наблюдения составила 19 мес.

По результатам исследования медиана ОВ составила 21,4 мес. в группе авелумаба по сравнению с 14,3 мес. в контрольной группе (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,86; $p = 0,001$), аналогичные результаты были получены среди пациентов с PD-L1 позитивными опухолями (ОР 0,56; 95%

ДИ 0,40–0,79; $p < 0,001$). Среди PD-L1 негативных пациентов медиана выживаемости также была выше в группе авелумаба (18,8 мес. по сравнению с 13,7 мес. в контрольной группе), однако различия не достигли статистической значимости (ОР 0,85; 95% ДИ 0,61–1,18). Основные результаты исследования суммированы в *табл. 2*. Обновленные результаты данной работы, представленные в 2022 г., подтвердили сохраняющееся долговременное преимущество авелумаба – при медиане наблюдения 38 мес. медиана ОВ в группе авелумаба и контроля составила 23,8 мес. и 15,0 мес. соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,63–0,92; $p = 0,0036$), медиана ВБП – 5,5 и 2,1 мес. соответственно (ОР 0,54; 95% ДИ 0,46–0,65; $p < 0,0001$) [21].

В целом терапия авелумабом хорошо переносилась пациентами, при этом развитие нежелательных явлений любой степени было отмечено у 98% в группе авелумаба по сравнению с 77,7% в контрольной группе, в т. ч. 3–4 степени – у 47,4% и 25,2% соответственно. Наиболее часто отмечались астения, кожный зуд, инфекции мочевыводящих путей, диарея, артралгии, астения, запоры, боль в спине и тошнота. Суммарно у 29,4% пациентов в группе авелумаба нежелательные явления были классифицированы как иммуноопосредованные (3 степени – 7,0%), явлений 4 или 5 степени зарегистрировано не было. Кроме того, у 73 (21,5%) пациентов в группе авелумаба были отмечены инфузионные реакции. При этом только у 41 (11,9%) пациента возникла необходимость в прерывании терапии авелумабом по причине развития нежелательных явлений.

Отдельно необходимо обратить внимание, что указанные преимущества в ОВ пациентов были отмечены, несмотря на тот факт, что у 43,7% пациентов в контрольной группе по сравнению с всего 6,3% в группе авелумаба при последующем прогрессировании применялись иммунотерапевтические препараты, воздействующие на сигнальный путь PD-1/PD-L1.

Дополнительно в многовариантном анализе было изучено влияние различных факторов на ОВ пациентов, основные результаты которого суммированы в *табл. 3*. Отметим, что ОВ пациентов, получавших цисплатин-содержащую химиотерапию, была достоверно выше, по сравнению с теми, кто получал режимы с карбоплатином (ОР 0,76; 95% ДИ 0,61–0,97; $p = 0,0312$), после поправки на все проанализированные факторы, в т. ч. на статус по шкале ECOG, возраст пациентов, статус экспрессии PD-L1 и наличие метастазов в печени. Несложные математические действия позволяют понять, что относительный риск смерти

● **Таблица 2.** Основные результаты исследования Javelin Bladder 100

● **Table 2.** Main outcomes from the JAVELIN Bladder 100 study

Параметр	Все пациенты		PD-L1+ пациенты		PD-L1- пациенты	
	Авелумаб	Контроль	Авелумаб	Контроль	Авелумаб	Контроль
Количество пациентов	350	350	189	169	139	131
ОВ, медиана	21,4 мес.*	14,3 мес.	Н/Д*	17,1 мес.	18,8 мес.	13,7 мес.
ВБП, медиана	3,7 мес.*	2,0 мес.	5,7 мес.*	2,1 мес.	3,0 мес.	1,9 мес.
ЧОО, %	9,7	1,4	13,8	1,2	Нет данных	Нет данных

Примечание. *Различия статистически достоверны; Н/Д – медиана не достигнута.

● **Таблица 3.** Результаты многофакторного анализа – общая выживаемость

● **Table 3.** Results of multivariate analysis – overall survival

Группа	Параметр	ОР, 95% ДИ	p
Группа лечения	Авелумаб vs контроль	0,69 (0,552–0,865)	0,0012
Ответ на терапию	Ответ vs стабилизация	0,92 (0,724–1,179)	0,524
Метастазы	Висцеральные	1,21 (0,950–1,533)	0,124
Возраст	≥65	0,81 (0,635–1,026)	0,079
Раса	Азиатская	0,78 (0,583–1,036)	0,085
	Другие	0,56 (0,360–0,855)	0,0076
Статус PD-L1	Негативный	1,34 (1,058–1,701)	0,0154
Терапия	Гемцитабин / карбоплатин	1,39 (1,024–1,651)	0,0312
Статус ECOG	≥1 балла	1,59 (1,267–1,988)	<0,0001
Метастазы в печени	Нет	0,66 (0,478–0,902)	0,0095

у пациентов, получавших цисплатин-содержащую химиотерапию и авелумаб, на 48% ниже по сравнению с пациентами, получившими карбоплатин-содержащую комбинацию без последующего поддерживающего лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований реальной клинической практики показывают, что только 17% пациентов получают вторую линию системной терапии при метастатическом уротелиальном раке, что говорит о критической важности применения наиболее эффективных режимов лечения в качестве первоначального лечения – второго шанса не будет у большинства пациентов с этим заболеванием.

Что следует считать таким лечением? Очевидно, для «цисплатин-подходящих» пациентов наиболее активные режимы первой линии химиотерапии – ddMVAC и GC. Именно эти режимы должны применяться у всех пациентов с метастатической формой заболевания, способных перенести данный вид терапии. Последующая поддерживающая терапия авелумабом позволит «закрепить» достигнутые успехи и обеспечит максимальные шансы на последующую долговременную ремиссию опухолевого процесса.

Сложнее вопрос оптимального выбора терапии обстоит при лечении пациентов, которые не являются кандидатами для цисплатин-содержащей химиотерапии, – пациентов со скоростью клубочковой фильтрации ≤60 мл/мин, неудовлетворительным общим статусом (ECOG ≥2 баллов), нарушениями слуха, предшествующей полинейропатией или хронической сердечной недостаточностью [22, 23]. Возможные опции для таких пациентов включают проведение карбоплатин-содержащей химиотерапии или назначение иммунотерапии (например, атезолизумаб или пембролизумаб), при этом первый подход представляется предпочтительным по следующим основным соображениям:

■ по результатам исследования IMVigor 130 иммунотерапия атезолизумабом не смогла продемонстрировать улучшения результатов лечения по сравнению с химиотерапией;

■ проведение химиотерапии по схеме гемцитабин/карбоплатин значительно чаще позволяет достичь объективного ответа на терапию, что потенциально может достичь улучшения общего статуса пациента, а в результате – перейти на более активную цисплатин-содержащую химиотерапию [18];

■ проведение платиновой химиотерапии позволит в последующем перевести пациента на иммунотерапию в поддерживающем режиме – опции, доказанно увеличивающей ОВ пациентов [20].

При лечении пациентов с дисфункцией почек безопасность цисплатин-содержащей химиотерапии можно повысить путем соблюдения ряда несложных мер, включающих проведение интенсивной гидратации перед введением цисплатина с контролем количества выделяемой мочи, назначение препаратов магния [24, 25]. Не стоит забывать про такой вариант проведения цисплатин-содержащей химиотерапии, как “split-dose” терапия – лечение с разделением дозы цисплатина на 2 дозы, например, 35–40 мг/м² в 1 и 8 дни курса противоопухолевой терапии. Впервые данные об эффективности такого подхода были представлены в 2012 году в нерандомизированном исследовании, включившем 23 пациента с мышечно-инвазивным уротелиальным раком, при этом допускалось участие пациентов с клиренсом креатинина >40 мл/мин. По результатам исследования полный ответ на терапию (по данным цистоскопии) был отмечен у 47,8% пациентов, случаев развития тяжелой нефротоксичности зарегистрировано не было [26]. В дальнейшем еще несколько авторов продемонстрировали аналогичные результаты [27]. Кроме того, стоит учитывать дискордантность между различными формулами для расчета клиренса креатинина перед планированием платиносодержащей химиотерапии [28, 29], в некоторых ситуациях может быть предпочтительным использование альтернативных формул расчета данного показателя, например СКД-EPI. Описан и ряд клинических факторов, повышающих риски развития острого повреждения почек на фоне цисплатин-содержащей химиотерапии, включая наличие гипоальбуминемии, артериальной гипертензии, а также использование суммарной дозы цисплатина >100 м [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение платиносодержащей химиотерапии с последующей поддерживающей терапией авелумабом – современный стандарт лечения для пациентов с метастатическим уротелиальным раком, позволяющий обеспечить наилучшие достижимые результаты для этой категории пациентов.



Поступила / Received 26.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2022
Принята в печать / Accepted 22.11.2022

Список литературы / References

- Omland L.H., Lindberg H., Carus A., Als A.B., Jensen N.V., Taarnhøj G.A. et al. Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol Open Sci.* 2020;(24):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2020.12.002>.
- Niegisch G., Gerullis H., Lin S-W, Pavlova J., Gondos A., Rudolph A. et al. A Real-World Data Study to Evaluate Treatment Patterns, Clinical Characteristics and Survival Outcomes for First- and Second-Line Treatment in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Cancer Patients in Germany. *J Cancer.* 2018;9(8):1337–1348. <https://doi.org/10.7150/jca.23162>.
- Bajorin D.F., Dodd P.M., Mazumdar M., Fazzari M., McCaffrey J.A., Scher H.I. et al. Long-Term Survival in Metastatic Transitional-Cell Carcinoma and Prognostic Factors Predicting Outcome of Therapy. *J Clin Oncol.* 1999;17(10):3173–3181. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173>.
- von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T., Ricci S., Dogliotti L., Oliver T. et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4602–4608. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.757>.
- Swami U., Grivas P., Pal S.K., Agarwal N. Utilization of systemic therapy for treatment of advanced urothelial carcinoma: Lessons from real world experience. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;(27):100325. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100325>.
- Sonpavde G.P., Galsky M.D., Wright P., Hepp Z., Chang N.N., Willmon C. et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes with first-line therapy in cisplatin-eligible and ineligible patients with advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):4565–4565. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4565.
- Loehrer P.J., Einhorn L.H., Elson P.J., Crawford E.D., Kuebler P., Tannock I. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1066–1073. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.7.1066>.
- von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J. et al. Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3068–3077. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068>.
- Pfister C., Gravis G., Fléchon A., Chevreau C., Mahammedi H., Laguerre B. et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(18):2013–2022. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02051>.
- Pfister C., Gravis G., Fléchon A., Soulié M., Guy L., Laguerre B. et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol.* 2021;79(2):214–221. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024>.
- Flaig T.W., Spiess P.E., Abern M., Agarwal N., Bangs R., Boorjian S.A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines. Bladder cancer. Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(8):866–878. <https://doi.org/10.6004/jcncc.2022.0041>.
- Гладков О.А., Зуков Р.А., Матвеев В.Б., Митин Т., Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. *Злокачественные опухоли.* 2021;(11):17. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32>.
- Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B., Mitin T., Nosov D.A., Popov A.M. Practice guidelines for drug therapy of bladder cancer. *Malignant Tumors.* 2021;(11):17. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-32>.
- Bellmunt J., von der Maase H., Mead G.M., Skoneczna I., De Santis M., Daugaard G. et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel/ Cisplatin/ Gemcitabine and Gemcitabine/Cisplatin in Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Without Prior Systemic Therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107–1113. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6979>.
- Morales A., Eidinger D., Bruce A.W. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180–183. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)58737-6).
- Martínez-Piñero J.A., Muntañola P. Nonspecific Immunotherapy with BCG Vaccine in Bladder Tumors. *Eur Urol.* 1977;3(1):11–22. <https://doi.org/10.1159/000472047>.
- Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* 2016;387(10031):1909–1920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).
- Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* 2017;389(10064):67–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2).
- Galsky M.D., Arija J.A.A., 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).
- Vuky J., Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H., Grivas P., Bellmunt J. et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2658–2666. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01213>.
- Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Valderrama B.P., Gurney H. et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
- Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Pérez-Valderrama B., Gurney H. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Long-term follow-up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):487–487. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.487.
- 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>.
- Dash A., Galsky M.D., Vickers A.J., Serio A.M., Koppie T.M., Dalbagni G. et al. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer.* 2006;107(3):506–513. <https://doi.org/10.1002/cncr.22031>.
- Jiang D.M., Gupta S., Kitchlu A., Meraz-Munoz A., North S.A., Alimohamed N.S. et al. Defining cisplatin eligibility in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2021;18(2):104–114. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-00404-6>.
- Casanova A.G., Hernández-Sánchez M.T., López-Hernández F.J., Martínez-Salgado C., Prieto M., Vicente-Vicente L. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of clinically tested protectants of cisplatin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(1):23–33. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02771-5>.
- Hussain S., Palmer D.H., Lloyd B., Collins S.L., 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>.
- Gonzalez C.M., Jordan E., Zabor E.C., Kania B.E., Regazzi A.M., Ostrovskaya I. et al. Split-dose cisplatin as an alternative to every-3-week dosing when using cisplatin/gemcitabine to treat advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):373. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.7_suppl.373.
- Raj G.V., Iasonos A., Herr H., Donat S.M. Formulas Calculating Creatinine Clearance Are Inadequate for Determining Eligibility for Cisplatin-Based Chemotherapy in Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3095–3100. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.3091>.
- Tsao C-K, Moshier E., Seng S.M., Godbold J., Grossman S., Winston J. et al. Impact of the CKD-EPI Equation for Estimating Renal Function on Eligibility for Cisplatin-based Chemotherapy in Patients With Urothelial Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2012;10(1):15–20. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2011.10.004>.
- Motwani S.S., McMahon G.M., Humphreys B.D., Partridge A.H., Waikar S.S., Curhan G.C. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury After the First Course of Cisplatin. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):682–688. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.7161>.

Информация об авторе:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Information about the author:

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Medication-Based Treatment Unit, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

Опыт применения атезолизумаба в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы

А.А. Грицкевич^{1,2}, Т.П. Байтман^{1✉}, bit.t@mail.ru, С.В. Мишугин³, А.Ю. Попов¹, В.А. Оганян¹, И.Г. Русаков³, А.А. Костин^{2,4}

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, 11-я Парковая, д. 32

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Введение. Ингибиторы иммунных контрольных точек произвели революцию в лечении уротелиальной карциномы (УК). Однако несмотря на то что изначально препараты этого ряда показали достаточно высокую эффективность в качестве терапии второй линии при метастатическом раке мочевого пузыря, в настоящее время нет однозначного мнения о верной тактике их применения. Также нет консенсуса относительно прогностической ценности биомаркеров PD-L1 и их значимости в определении лечебной тактики.

Цель. Оценить эффективность и переносимость терапии атезолизумабом в качестве первой линии на примере 22 пациентов с неоперабельными формами УК.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализирован опыт лечения 22 больных с распространенной УК, получавших первую линию терапии атезолизумабом. Эффективность оценивалась по критериям RECIST 1.1.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 19,2 мес. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 72,7%, 95% ДИ. Полный ответ по критериям RECIST 1.1 наблюдался у 5 пациентов (22,7%). Среднее время до появления первого ответа составило 2,2 мес. (диапазон 1,5–5,7), более поздние ответы (через 5 и 5,7 мес.) имели место у 2 пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,2 мес. (95% ДИ). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 18,5 мес. (95% ДИ). В 10 (45,4%) случаях имели место нежелательные побочные явления, связанные с лечением. Все побочные явления удалось купировать методами стандартной симптоматической терапии. В 7 (32%) случаях была снижена дозировка атезолизумаба. Иммуноопосредованные нежелательные явления были зарегистрированы у 5 (23%) пациентов. Ни один пациент не получал системные некортикостероидные иммуномодулирующие средства по поводу иммуноопосредованных событий. Два (9%) пациента получали кортикостероиды.

Выводы. Атезолизумаб показал высокую эффективность в первой линии терапии распространенной УК.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, метастатический рак мочевого пузыря, ингибиторы иммунных контрольных точек, атезолизумаб

Для цитирования: Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Попов А.Ю., Оганян В.А., Русаков И.Г., Костин А.А. Опыт применения атезолизумаба в первой линии терапии метастатической уротелиальной карциномы. *Медицинский совет.* 2022;16(22):58–64. [hhttps://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atezolizumab (Tecentriq) as first-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma

Alexander A. Gritskевич^{1,2}, Tatiana P. Baitman^{1✉}, Sergey V. Mishugin³, Anatoly Yu. Popov¹, Vardan A. Oganyan¹, Igor G. Rusakov³, Andrey A. Kostin^{2,4}

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, 11st Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

⁴ National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Introduction. Nowadays the standard of care for locally advanced and metastatic urothelial carcinoma (UC) is a combination of platinum-based drugs. However, such a therapy is characterized with high toxicity and selective efficacy. So, the question of the optimal alternative to the first line of therapy and the choice of drugs for the second line of therapy is currently relevant. Immune checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of UC. Nevertheless, despite the fact that initially the drugs of this series showed a fairly high efficacy as a second-line therapy for metastatic UC, at present there is no unambiguous opinion about the correct tactics of their use. There is also no consensus on the predictive value of PD-L1 biomarkers and their significance in determining treatment tactics.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of first-line atezolizumab therapy in 22 patients with unresectable forms of UC.

Materials and methods. The experience of the State Clinical Hospital named after D.D. Pletnev on the example of 22 patients with advanced UC who received first-line therapy with atezolizumab 1200 mg intravenously once every 21 days until progression or intolerable toxicity. Efficacy was assessed according to RECIST 1.1 criteria.

Results and discussion. Median follow-up 16.3 months. The objective response rate (ORR) is estimated at 72.7%, 95% CI. A complete response according to RECIST 1.1 criteria was observed in 5 patients (22.7%). Median time to first response was 2.2 months (range 1.5–5.7), late responses (at 5 and 5.7 months) required space in 2 patients. Median progression-free survival was 5.2 months (95% CI) in all patients. Median overall survival (OS) 18.5 months (95% CI). Specific application-related events were required in 10 (45.4%) cases. All the side effects were managed by standard symptomatic therapy. The dosage of atezolizumab was reduced in 7 (32%) cases. Immune-mediated adverse events were reported in 5 (23%) patients. No patient received systemic non-corticosteroid immunomodulatory agents for immune-mediated events. 2 (9%) patients received corticosteroids.

Conclusions. Atezolizumab has shown high efficacy in the first line of treatment for advanced UC.

Keywords: urothelial carcinoma, metastatic bladder cancer, immune checkpoint inhibitors, atezolizumab

For citation: Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V., Popov A.Y., Oganyan V.A., Rusakov I.G., Kostin A.A. Atezolizumab as first-line therapy in patients with metastatic urothelial carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает 10-е место по заболеваемости в общемировой структуре злокачественных новообразований (ЗНО). По данным эпидемиологического исследования GLOBOCAN 2021, включающего 185 стран, ежегодно регистрируется более 573 000 новых случаев и 213 000 смертей. РМП более распространен среди мужчин: в 2021 г. коэффициент заболеваемости и смертности составил 9,5 и 3,3 на 100 000 мужчин соответственно [1]. Согласно прогнозам, частота заболеваемости РМП может возрасти к 2050 г. на 42% [2]. В России в 2020 г. РМП составил 2,8% среди всех онкологических заболеваний, заняв 12-е место в структуре онкозаболеваемости обоих полов. Стандартизированный показатель заболеваемости РМП составил 5,55 на 100 000 населения. Средний возраст заболевших составлял 67,2 года [3, 4].

В соответствии с современными стандартами при местнораспространенных и диссеминированных формах РМП в качестве 1-й линии терапии рекомендованы многокомпонентные режимы, основанные на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, цисплатин, винбластин с доксорубицином или без него (MCV или MVAC). Цитотоксическая химиотерапия (ХТ) вошла в стандарты лечения РМП в 1980-х годах и в настоящее время остается основным методом консервативного лечения местнораспространенного и метастатического (мРМП) РМП [5]. Схемы на основе цисплатина ассоциируются с относительно высокой частотой объективного ответа (ЧОО) – 45–50% и медианой общей выживаемости (ОВ) 15 мес. [6–8].

При этом терапия на основе цисплатина характеризуется высокой частотой осложнений, в т. ч. летальных исходов. Порядка 50% больных мРМП исходно не могут получать цисплатин по ряду противопоказаний: из-за низкого соматического статуса (ЕСОГ ≥ 2), сопутствующих заболеваний (снижение слуха или периферическая полинейропатия \geq II ст.) или нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин) [9, 10]. Около 73% больных мРМП составляют пациенты старше 65 лет, при этом по данным исследований более половины пред-

ставителей этой выборки не могут получать цисплатин ввиду высокой токсичности последнего [11, 12]. Неудовлетворительный соматический статус и хроническая болезнь почек (ХБП) составляют до 80% причин отказа от ХТ на основе цисплатина [11–14]. Таким пациентам, как правило, проводят терапию карбоплатином, отличающуюся не только меньшей токсичностью, но и низкой эффективностью [10, 15]. Пациенты считаются непригодными для любой ХТ на основе платины, т. е. как для цисплатина, так и для карбоплатина при PS > 2, СКФ < 30 мл/мин или при сочетании PS = 2 и СКФ > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин, т. к. исход в этой популяции пациентов неблагоприятен вне зависимости от применения препаратов платины. Пациентам с множественными сопутствующими заболеваниями также не рекомендована ХТ на основе препаратов платины [15].

Лишь у 10% пациентов, получающих ХТ на основе цисплатина, удается достичь длительных ремиссий [16]. Практически у всех больных мРМП, получающих в качестве первой линии цисплатин-содержащую ХТ, со временем происходит прогрессирование основного заболевания. Эффективность стандартной цитотоксической терапии второй линии невелика: общая ЧОО на лечение менее 10%, медиана общей выживаемости (ОВ) – 7 мес. [17].

Таким образом, очевидна потребность в альтернативных вариантах консервативного лечения РМП. Иммуно-терапия, а именно ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), стала именно такой альтернативой: это первая группа препаратов, показавших большую эффективность в 1-й линии терапии больных мРМП с противопоказанием к применению цисплатина, и во 2-й линии у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне ХТ на основе платины. В 2016 г. для лечения распространенного РМП был одобрен атезолизумаб, затем в клиническую практику вошли еще 4 ингибитора ИКТ, включая пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб и дурвалумаб [18–25].

АТЕЗОЛИЗУМАБ

Атезолизумаб – препарат швейцарской фармацевтической компании Roche, представляет собой гуманизованное моноклональное антитело из класса иммуно-

глобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1-подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб не затрагивает взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2. Связываясь с PD-L1, препарат предотвращает взаимодействие белков PD-1 и PD-L1, что приводит к уменьшению размеров опухоли. При связывании лиганда PD-L1 с рецепторами PD-1 и B7.1, находящимися на Т-лимфоцитах, происходит угнетение цитотоксической активности Т-лимфоцитов. Данное угнетение происходит посредством ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и продукции цитокинов. PD-L1 может экспрессироваться на опухолевых клетках и инфильтрирующих опухоль иммунных клетках и участвовать в подавлении противоопухолевого иммунного ответа в микроокружении опухоли.

В 2014 г. в рамках многоцентрового исследования оценено влияние атезолизумаба на когорту из 68 пациентов, ранее получавших лечение по поводу РМП. Помимо благоприятных данных о безопасности применения, сообщалось о беспрецедентной эффективности препарата у пациентов с высокой экспрессией PD-L1: ЧОО составила 40–50%. Эти результаты позволили продолжить клинические исследования возможности применения атезолизумаба [26].

Так были начаты два ключевых на данный момент исследования – IMvigor 210 и IMvigor 211, в которых рассматривалось влияние атезолизумаба на представителей разных популяций. IMvigor 210 представляло собой открытое многоцентровое несравнительное клиническое исследование 2-й фазы, в которое вошли 310 больных с распространенным РМП, разделенных на две когорты. В группу 1 входили пациенты, ранее не получавшие лечения и не подходящие для терапии цисплатином, в группу 2 – пациенты с прогрессированием после ХТ первой линии. Участникам исследования внутривенно вводили атезолизумаб в дозе 1 200 мг в первый день 21-дневного цикла. Терапия продолжалась до появления признаков прогрессирования заболевания. Основным критерием эффективности была оценка ЧОО. Помимо этого, оценивались продолжительность ответа, ОВ, выживаемость без прогрессирования (ВБП), профиль безопасности препарата, а также роль экспрессии PD-L1 в выраженности ответа.

По результатам данного исследования у 14,8% был достигнут частичный ответ, который сохранялся в течение 2,1–13,8 мес. При медиане наблюдения 11,7 (0,2–15,2) мес. медиана ВБП и ОВ во всей группе больных составили 2,1 мес. и 7,9 мес. соответственно. У 26% больных с высоким или средним уровнем экспрессии PD-L1 был достигнут объективный ответ (по сравнению с 9,5% пациентов, у которых не было выявлено данной экспрессии, или она была низкой).

Тот факт, что у больных, у которых была выявлена экспрессия PD-L1, была выше ЧОО, позволяет предположить, что терапия атезолизумабом может быть более эффек-

тивной у пациентов с экспрессией данного белка. В связи с этим одновременно с атезолизумабом FDA одобрило диагностический тест Ventana PD-L1 (SP142), позволяющий определить уровень экспрессии PD-L1 у данных больных и идентифицировать тех пациентов, кому терапия атезолизумабом будет более эффективна.

Среди нежелательных явлений чаще всего встречались усталость, снижение аппетита, тошнота, инфекции мочевыводящих путей, лихорадка, запор. Помимо этого, применение препарата может привести к развитию ряда иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Положительные результаты лечения участников из обеих когорт существенно ускорили разработку атезолизумаба и привели к одобрению препарата с включением его в алгоритмы лечения. В этой работе также было подтверждено, что экспрессия PD-L1 является значимым предиктором ответа на иммунотерапию [22].

Атезолизумаб был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) 18 мая 2016 г. для терапии больных местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием заболевания на фоне или после проведения ХТ с включением препаратов платины или в течение 12 мес. после получения ХТ с включением препаратов платины [8].

Вторым значимым исследованием атезолизумаба стало рандомизированное исследование 3-й фазы IMvigor 211, сравнивающее эффективность атезолизумаба и ХТ второй линии после лечения препаратами платины при местнораспространенном и метастатическом процессе. Исследование проводилось в соответствии с экспрессией PD-L1, исходя из гипотезы о большей эффективности атезолизумаба у пациентов с более высокой экспрессией PD-L1. По медиане ОВ не было выявлено значимых отличий: этот показатель составил 11,1 мес. в группе терапии ингибитором PD-L1 и 10,6 мес. в группе ХТ. Однако был отмечен более длительный ответ и меньшее количество нежелательных явлений при проведении системной иммунотерапии. Кроме того, достоверно лучшие онкологические показатели были получены у пациентов с опухолевой экспрессией PD-L1 > 5% опухолевых инфильтрирующих иммунных клеток [8, 26].

Как бы то ни было, исследование IMvigor 211 не достигло основной конечной точки ОВ в популяции пациентов с высоким уровнем PD-L1. FDA определило исследование IMvigor 130 в качестве постмаркетингового требования, которое будет продолжаться до окончательного анализа. Однако поскольку ландшафт лечения метастатической уротелиальной карциномы второй линии быстро эволюционирует с появлением новых вариантов лечения, Genentech добровольно отменило это показание в знак признания принципов Программы ускоренного утверждения. 8 марта 2021 г. компания добровольно отменила показания для применения атезолизумаба у пациентов с метастатической уротелиальной карциномой, ранее леченной платиной¹.

¹ <https://ascopost.com/news/march-2021/atezolizumab-s-indication-in-previously-treated-metastatic-bladder-cancer-is-withdrawn>.

В соответствии с последними на данный момент рекомендациями NCCN от 2022 г., атезолизумаб рекомендован в качестве первой линии терапии всем пациентам, которым противопоказаны препараты платины, а также пациентам с экспрессией PD-L1 \geq 5% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань уротелиальной карциномы. Атезолизумаб исключен из перечня препаратов, рекомендуемых в качестве второй линии системной терапии, несмотря на то что ряд других ингибиторов контрольных точек (пембролизумаб, ниволумаб, авелумаб) сохраняют свои позиции². По рекомендациям ESMO, атезолизумаб или пембролизумаб следует назначать в качестве первой линии терапии мРМП только при противопоказаниях к применению цисплатина и экспрессии PD-L1 \geq 5%. Эксперты ESMO, в отличие от NCCN, при отрицательном или неизвестном PD-L1-статусе предпочитают применение схем на основе карбоплатина (гемцитабин и карбоплатин)³. В России в соответствии с современными стандартами при местнораспространенных и диссеминированных формах РМП в качестве 1-й линии терапии рекомендованы многокомпонентные режимы, основанные на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, цисплатин, винбластин с доксорубицином или без него (MCV или MVAC). Иммунотерапия, вошедшая в клиническую практику не так давно, рекомендована в 1-й линии пациентам, которым противопоказаны препараты платины, а также во 2-й линии терапии при прогрессировании заболевания после платиносодержащей ХТ [5].

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость терапии атезолизумабом в качестве первой линии на примере 22 пациентов с неоперабельными формами УК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование были включены 22 пациента, прошедшие лечение атезолизумабом в ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева ДЗМ» за период с января 2019 г. по декабрь 2021 г. Критерии включения представляли собой возраст старше 18 лет, статус ECOG > 2, гистологически верифицированный диагноз УК с экспрессией PD-L1 \geq 5%. Ни один из пациентов ранее не получал терапию, в т. ч. стандартную химиотерапию производными платины. У всех пациентов имелось отдаленное метастатическое поражение. Все пациенты ранее получили хирургическое лечение.

У пациентов оценивались показатели общего и биохимического анализов крови (в т. ч. уровень общего холестерина и триглицеридов), показатели электрокардиографии (ЭКГ), динамика артериального давления. Все пациенты получали препарат атезолизумаб в стандартной дозировке 1 200 мг внутривенно 1 раз в 21 день до прогрессирования или до развития непереносимой токсичности. На этапе включения все пациенты были обследованы в объеме компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости (или магнитно-

резонансной диффузии всего тела), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, сканирования костей скелета. Дальнейшее наблюдение за пациентами и контрольные обследования осуществлялись 1 раз в 6 мес. или чаще при наличии показаний.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании данных объективного обследования, а также с использованием мультифазной КТ с контрастированием по критериям RECIST 1.1. Анализ и визуализация данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных представлены в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1–3-й квартили), для категориальных – в виде абсолютного числа наблюдений (процент).

Характеристика пациентов

В исследование были включены 22 пациента, большинство из которых составили мужчины (15 (68%)), женщин было 7 (32%). Средний возраст больных составил 65,6 (47–85) лет.

У всех пациентов, вошедших в выборку, верифицирована морфологически метастатическая УК высокой степени злокачественности (G2-3), pT1-3b, pN0-1, M1. В исследование вошли 3 (14%) больных первично-многожественным синхронным раком (РМП и рак предстательной железы), в 1 (4,5%) случае имел место рак почечной лоханки с поражением устья мочеточника, у 1 (4,5%) пациента через год после радикальной цистэктомии выявлено прогрессирование: опухолевый процесс в мочеточнике и лоханке почки. Выявлено отдаленное метастазирование в кости (10 (45%)), печень (5 (23%)), легкие (7 (32%)).

Все пациенты ранее получили хирургическое лечение в объеме радикальной цистэктомии (18 (77%)), цистпростатэктомии (3 (14%)), нефроуретерэктомии с резекцией мочевого пузыря (1 (4,5%)), нефроуретерэктомии (1 (4,5%)). Во всех случаях имело место прогрессирование заболевания после хирургического лечения. Представителям рассматриваемой выборки была противопоказана терапия производными платины: у 12 (54,5%) участников исследования невозможность применения цисплатина была связана с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), у 10 (45,5%) статус ECOG превышал 2. В выборку вошли пациенты, ранее не получавшие системную терапию по поводу РМП. Всем пациентам перед началом терапии определяли уровень экспрессии PD-L1, при этом во всех случаях он превышал 5%, что послужило одним из основных критериев выбора кандидатов для терапии ИКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На декабрь 2021 г. непосредственная эффективность атезолизумаба проанализирована у 22 пациентов (табл. 1). Среднее время до появления первого ответа составило 2,2 мес. (диапазон 1,5–5,7), более поздние ответы (через 5,0 и 5,7 мес.) имели место у 2 пациентов. Полная регрессия

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.

³ <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer>.

опухоли по критериям RECIST 1.1 достигнута у 5 пациентов (22,7%), частичная – у 11 (50%). Таким образом, в 16 (72,7%) случаев удалось добиться объективного ответа на проводимую терапию. При этом у 6 больных (27,3%) отмечена стабилизация опухолевого процесса.

В настоящее время максимальный период наблюдения за участниками исследования составляет 21 мес. Медиана длительности наблюдения составила 19,2 мес., медиана длительности приема атезолизумаба – 18,3 мес. Медиана ВБП в нашей выборке пациентов составила 5,2 (4,0–8,5 мес.). Медиана ОВ составила 18,5 (13,0–20,6) мес. В 1 (4,5%) случае пациент погиб через 5 мес. терапии в связи с развитием вирусной пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.

У 10 (45,4%) пациентов имели место нежелательные побочные явления, связанные с лечением (табл. 2). Наиболее частыми (встречались у $\geq 10\%$ пациентов) были чувство усталости, диарея, зуд. Все побочные явления удалось купировать методами стандартной симптоматической терапии. Показания для снижения дозировки атезолизумаба, связанные преимущественно с развитием артериальной гипертензии, возникли в 4 (18,2%) случаях. Ни один пациент не получал системные некортикостероидные иммуномодулирующие средства (например, инфликсимаб, тоцилизумаб) по поводу иммуопосредованных событий. Два (9%) пациента получали кортикостероиды.

● **Таблица 1.** Ответ на терапию атезолизумабом

● **Table 1.** Response to atezolizumab therapy

Ответ на терапию	Число пациентов, n	%
Полный ответ	5	22,7
Частичный ответ	11	50,0
Стабилизация	6	27,3
Прогрессирование	0	0
Всего	22	100,0

● **Таблица 2.** Нежелательные побочные явления при терапии атезолизумабом

● **Table 2.** NAverse side effects occurring during therapy with atezolizumab

Нежелательные, побочные явления терапии	Частота развития, n (%)	Осложнения 3–4-й ст., n (%)
Всего	10 (45,5%)	4 (18,1%)
Усталость	7 (31,8%)	0
Артериальная гипертензия	5 (22,7%)	3 (13,6%)
Диарея	5 (22,7%)	0
Гипотиреоз	4 (18,2%)	0
Зуд	4 (18,2%)	0
Анорексия	3 (13,6%)	0
Гипербилирубинемия	3 (13,6%)	0
Тромбоцитопения	2 (9%)	0
Острое повреждение почек	1 (4,5%)	1 (4,5%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня терапия атезолизумабом с некоторыми вариациями, описанными ранее, зарегистрирована FDA, ESMO и Министерством здравоохранения РФ в качестве 1-й линии лечения распространенной УК.

По результатам IMvigor 210, ЧОО составила 23% (95% ДИ), полный ответ был достигнут в 9% (n = 11) случаев. Медиана ВБП составила 2,7 мес. (2,1–4,2). Медиана ОВ – 15,9 мес. Нежелательные побочные явления, связанные с терапией, имели место в 66% случаев, при этом в 8% случаев возникла необходимость в прерывании терапии. По данным исследования IMvigor 130, медиана ОВ для пациентов, получавших монотерапию атезолизумабом, составила 15,7 (13,1–17,8) мес. При этом в IMvigor 130 нежелательные побочные явления, потребовавшие отмены препарата, имели место в 6% случаев, а также 6% пациентов пришлось временно отменить атезолизумаб. В нашем исследовании медиана ОВ достигла 18,5 (13,0–20,6) мес., медиана ВБП – 4,2 мес. (95% ДИ 2,1–4,5). В нашем наблюдении нежелательные побочные явления, зарегистрированные у 10 (45,4%) пациентов, были менее выражены: ни в одном из случаев не пришлось отменять препарат и лишь в 4 (18%) случаев, преимущественно в связи с развитием гипертонических кризов, была снижена дозировка препарата.

В целом результаты нашего исследования соответствуют полученным на большей выборке в ходе исследований IMvigor 210 и IMvigor 130 [19, 27]. Атезолизумаб продемонстрировал стойкий ответ и относительно высокие показатели выживаемости. При этом, несмотря на наличие коморбидных заболеваний у большей части популяции пациентов, имеющих потребность в терапии ингибиторами ИКТ, применение атезолизумаба характеризуется более низкой частотой клинически значимых нежелательных побочных явлений в отличие от платиносодержащих схем. Таким образом, можно отметить, что полученные в нашем центре результаты, несмотря на ограниченную выборку пациентов, не противоречат данным, полученным в ходе клинического исследования.

ВЫВОДЫ

Полученные данные указывают на непосредственно высокую эффективность атезолизумаба у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 $\geq 5\%$ при недопустимости стандартной терапии препаратами платины. Полученные данные не противоречат результатам опубликованных клинических исследований. Профиль токсичности является предсказуемым и хорошо управляемым, в большинстве случаев не требующим отмены терапии атезолизумабом.

Эти результаты делают возможным эффективное и относительно безопасное лечение распространенного РМП у больных, которым противопоказана терапия препаратами на основе платины. При правильном подборе кандидатов на лечение, мониторинге потенциальных осложнений противоопухолевого лечения и сопутствующих заболеваний этот режим может стать золотым

стандартом лечения распространенных форм УК. Препарат атезолизумаб получил регистрацию на территории РФ для терапии местнораспространенных и диссеминированных форм РМП в качестве 1-й линии пациентам, которым противопоказаны препараты платины, а также во 2-й линии терапии при прогрессировании заболевания после платиносодержащей ХТ. По мере вне-

дрения препарата в широкую клиническую практику стоит ожидать значимых улучшений отдаленных результатов лечения, особенно у пациентов, имеющих высокий уровень экспрессии PD-L1.



Поступила / Received 16.02.2022
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2022
Принята в печать / Accepted 15.09.2022

Список литературы / References

- Sung H, Jacques F, 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>.
- Weir H.K., Thompson T.D., Stewart S.L., White M.C. Cancer Incidence Projections in the United States Between 2015 and 2050. *Prev Chronic Dis.* 2021;18:210006. <https://doi.org/10.5888/pcd18.210006>.
- 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/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2020_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf?ysclid=l8a4kq3325405581054.
- 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/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2020_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf?ysclid=l8a4kq3325405581054.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году*. М.; 2021. 239 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf?ysclid=l8a4o1u31a34150796>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2020*. Moscow; 2021. 239 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/10/pomoshh-2020-el-versiya.pdf?ysclid=l8a4o1u31a34150796>.
- Гладков О.А., Зюков Р.А., Матвеев В.Б., Митин Т., Носов Д.А., Попов А.М. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. *Злокачественные опухоли*. 2021;(3s2):523–539. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-32.pdf?ysclid=l8a4rqkev5678511618>.
- Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B., Mitin T., Nosov D.A., Popov A.M. Practical recommendations for the medicinal treatment of bladder cancer. *Malignant Tumors*. 2021;(3s2):523–539. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-32.pdf?ysclid=l8a4rqkev5678511618>.
- Kacew A., Sweis R.F. *FGFR3* Alterations in the Era of Immunotherapy for Urothelial Bladder Cancer. *Front Immunol.* 2020;11:575258. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575258>.
- von der Maase H., Hansen S.W., Roberts J.T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J. et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3068–3077. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.17.3068>.
- Sotelo M., Alonso-Gordoa T., Gajate P., Gallardo E., Morales-Barrera R., Pérez-Gracia J.L. et al. Atezolizumab in locally advanced or metastatic urothelial cancer: a pooled analysis from the Spanish patients of the IMvigor 210 cohort 2 and 211 studies. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(4):882–891. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02482-9>.
- Bamias A., Tzannis K., Harshman L.C., Crabb S.J., Wong Y.-N., Kumar Pal S. et al. Impact of contemporary patterns of chemotherapy utilization on survival in patients with advanced cancer of the urinary tract: a retrospective international study of invasive/advanced cancer of the urothelium (RISC). *Ann Oncol.* 2018;29(2):361–369. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx692>.
- 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 Oncol.* 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).
- Dash A., Galsky M.D., Vickers A.J., Serio A.M., Koppie T.M., Dalbagni G., Bochner B.H. Impact of renal impairment on eligibility for adjuvant cisplatin-based chemotherapy in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Cancer.* 2006;107(3):506–513. <https://doi.org/10.1002/cncr.22031>.
- Galsky M.D., Esprit M., Shah-Manek B., Mills R., Ha L., Krebsbach C. et al. Cisplatin Ineligibility for Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma: A Survey of Clinical Practice Perspectives Among US Oncologists. *Bladder Cancer.* 2019;5(5):1–8. <https://doi.org/10.3233/BLC-190235>.
- Sonpavde G., Watson D., Tourtellott M., Cowey C.L., Hellerstedt B., Hutson T.E. et al. Administration of cisplatin-based chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in the community. *Clin Genitourin Cancer.* 2012;10(1):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2011.11.005>.
- Galsky M.D., Pal S.K., Lin S.-W., Ogale S., Zivkovic M., Simpson J. et al. Real-world effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic bladder cancer in the United States. *Bladder Cancer.* 2018;4(2):227–238. <https://doi.org/10.3233/BLC-170149>.
- De Santis M., Bellmunt J., Mead G., Kerst J.M., Leahy M., Maroto P. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191–199. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571>.
- Loehrer P.J.Sr., Einhorn L.H., Elson P.J., Crawford E.D., Kuebler P., Tannock I. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1066–1073. <https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.7.1066>.
- Gómez De Liaño A., Duran I. The continuing role of chemotherapy in the management of advanced urothelial cancer. *Ther Adv Urol.* 2018;10(12):455–480. <https://doi.org/10.1177/1756287218814100>.
- Gartrell B.A., He T., Sharma J., Sonpavde G. Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Urol Oncol.* 2017;35(12):678–686. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.09.021>.
- Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E., Powles T., Petrylak D.P., Bellmunt J. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2).
- Balar A.V., Castellano D., O'Donnell P.H., Grivas P., Vuky J., Powles T. et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483–1492. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2).
- Powles T., Durán I., van der Heijden M.S., Loriot Y., Vogelzang N.J., De Giorgi U. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748–757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
- Rosenberg J.E., Hoffman-Censits J., Powles T., van der Heijden M.S., Balar A.V., Necchi A. et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1909–1920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4).
- Massard C., Gordon M.S., Sharma S., Rafii S., Wainberg Z.A., Luke J. et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3119–3125. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9761>.
- Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A., Bedke J. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312–322. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30065-7).
- Apolo A.B., Infante J.R., Balmanoukian A., Patel M.R., Wang D., Kelly K. et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *J Clin Oncol.* 2017;35(19):2117–2124. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6795>.
- Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Loriot Y., Cruz C. et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014;515(7528):558–562. <https://doi.org/10.1038/nature13904>.
- Galsky M.D., Arija J.A.A., 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).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Русаков И.Г., Костин А.А.**
 Концепция и дизайн исследования – **Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Мишугин С.В.**
 Написание текста – **Байтман Т.П.**
 Сбор и обработка материала – **Мишугин С.В., Байтман Т.П.**
 Обзор литературы – **Байтман Т.П.**
 Перевод на английский язык – **Байтман Т.П.**
 Анализ материала – **Попов А.Ю., Байтман Т.П.**
 Статистическая обработка – **Байтман Т.П., Оганян В.А.**
 Редактирование – **Грицкевич А.А., Попов А.Ю.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Грицкевич А.А., Попов А.Ю.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Igor G. Rusakov, Andrey A. Kostin**
 Study concept and design – **Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov, Sergey V. Mishugin**
 Text development – **Tatiana P. Baitman**
 Collection and processing of material – **Sergey V. Mishugin, Tatiana P. Baitman**
 Literature review – **Tatiana P. Baitman**
 Translation into English – **Tatiana P. Baitman**
 Material analysis – **Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman**
 Statistical processing – **Tatiana P. Baitman, Vardan A. Oganyan**
 Editing – **Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov**
 Approval of the final version of the article – **Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov**

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

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; 105077, Москва, 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Попов Анатолий Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, 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

Оганян Вardan Аршавирович, младший научный сотрудник отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-2059-8703>; vardan_94@mail.ru

Русаков Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по онкологии, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Москва, 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Костин Андрей Александрович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заместитель генерального директора, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1330-1756>; andocrey@mail.ru

Information about the authors:

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology 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

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 Oncourology Department, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11st Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6751-2399>; sergeymishugin@yandex.ru

Anatoly Yu. Popov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, 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

Vardan A. Oganyan, Junior Researcher of the Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2059-8703>; vardan_94@mail.ru

Igor G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Physician for Oncology, Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11st Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Andrey A. Kostin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Deputy General Director, National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1330-1756>; andocrey@mail.ru

Реактуализация сунитиниба в терапии метастатического почечно-клеточного рака

А.А. Грицкевич^{1,2}, Т.П. Байтман^{1✉}, bit.t@mail.ru, А.Ю. Попов¹, И.Г. Русаков³, Н.А. Карельская¹, А.А. Чевина¹, П. Жолболду¹

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, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

За последние годы подход к лечению распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) претерпел значительные изменения. Внедрение в 2000-е гг. таргетных препаратов в системную терапию ПКР, начавшееся с ингибиторов тирозинкиназ, пришедших на смену цитокинам, произвело революционный эффект. Затем терапевтический арсенал был расширен за счет введения дублетов, состоящих из комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек или ингибиторов иммунных контрольных точек и ингибиторов тирозинкиназ. Сегодня ведущие позиции по эффективности лечения метастатического ПКР (мПКР) занимает двойная терапия – преимущественно сочетание иммунных и таргетных препаратов, однако по ряду причин монотерапия ингибиторами тирозинкиназ сохраняет актуальность. Ингибиторы тирозинкиназ по-прежнему представляют собой действенный вариант лечения мПКР, сохраняя свои позиции в первой линии терапии пациентов благоприятного прогноза. По данным исследования CheckMate, таргетная терапия обладает высокой эффективностью, а частота развития осложнений, как правило, ниже, чем при терапии комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. В отличие от двойной иммунотерапии, сунитиниб не подвергает пациентов благоприятного прогноза неоправданному риску нежелательных побочных явлений, при этом оставляет больше вариантов для последующих линий терапии, обладает фармакоэкономическим преимуществом. Представленное клиническое наблюдение является примером успешной монотерапии сунитинибом ранее не леченного пациента с мПКР благоприятного прогноза. Данный случай представляет особый интерес в связи с поражением единственной почки и полиморбидностью пациента. Эффективная таргетная терапия в послеоперационном периоде благоприятно повлияла на качество и продолжительность жизни.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, сунитиниб, таргетная терапия, иммунотерапия, двойная терапия

Для цитирования: Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Попов А.Ю., Русаков И.Г., Карельская Н.А., Чевина А.А., Жолболду П. Реактуализация сунитиниба в терапии метастатического почечно-клеточного рака. *Медицинский совет.* 2022;16(22):65–72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-65-72>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Reactualization of sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma

Alexander A. Gritskevich^{1,2}, Tatiana P. Baitman^{1✉}, bit.t@mail.ru, Anatoly Yu. Popov¹, Igor G. Rusakov³, Natalia A. Karelskaya¹, Alina A. Chevina¹, Polotbek uulu Zholboldu¹

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

In recent years, the approach to the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) has undergone significant changes. The introduction of targeted drugs in the systemic therapy of RCC in the 2000s began with tyrosine kinase inhibitors that replaced cytokines and had a revolutionary effect. Then the therapeutic arsenal was expanded with the introduction of doublets consisting of a combination of immune checkpoint inhibitors or immune checkpoint inhibitors and tyrosine kinase inhibitors. Tyrosine kinase inhibitors continue to represent an effective treatment option for metastatic RCC (mRCC), maintaining their position as first-line therapy in patients with a favorable prognosis. According to the CheckMate study, targeted therapy is highly effective, and the incidence of complications is generally lower than with nivolumab/ipilimumab combination therapy. Unlike dual immunotherapy, sunitinib does not expose patients with a favorable prognosis to undue risk of adverse events, while leaving more options for subsequent lines of therapy, and it's also often more cost-effective. The presented clinical observation is an example of successful monotherapy with sunitinib in a previously untreated mRCC patient with a favorable prognosis. This case is of particular interest due to the lesion of a single kidney and the patient's polymorbidity. Effective targeted therapy in the postoperative period had a positive effect on the quality and life expectancy.

Keywords: renal cell carcinoma, sunitinib, targeted therapy, immunotherapy, dual therapy

For citation: Gritskevich A.A., Baitman T.P., Popov A.Yu., Rusakov I.G., Karelskaya N.A., Chevina A.A., Zholboldu P. Reactualization of sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-65-72>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема злокачественных новообразований (ЗНО) почки актуальна как во всем мире, так и в России: они входят в десятку наиболее распространенных ЗНО, и заболеваемость продолжает расти. В частности, в России в 2020 г. почечно-клеточный рак (ПКР) занял 10-е место в структуре заболеваемости, составив 3,8% от всех ЗНО. 11 922 случая ЗНО почки были выявлены впервые, а стандартизованный показатель заболеваемости ПКР в течение последних 4 лет стабильно составлял 10 на 100 тыс. населения [1].

ПКР не случайно называют инцидентальным: отсутствие выраженной симптоматики особенно характерно для этого новообразования, а потому в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно. Вследствие длительного бессимптомного течения около 25–30% случаев впервые выявленного ПКР характеризуется отдаленным метастазированием, в 2/3 случаев впервые выявленного метастатического ПКР (мПКР) имеется множественное метастазирование. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов являются легкие (у 45–60% пациентов), кости (30–40%), юкстарегинарные лимфатические узлы (20–30%), печень (20–30%), надпочечники (8–10%), головной мозг (5–10%) [2]. У 1/3 больных мПКР на момент начала лечения имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли: макрогематурия, паранеопластический синдром, сосудистый опухолевый венозный тромбоз [3, 4].

ПРЕПАРАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время стандартом лечения мПКР является циторедуктивная нефрэктомия с последующей системной противоопухолевой терапией [5–7]. За последние

15–20 лет произошли существенные изменения в системной терапии мПКР: переход от терапии на основе интерферона и интерлейкинов к таргетным препаратам, затем к иммунотерапии, представленной преимущественно ингибиторами иммунных контрольных точек, и впоследствии к комбинациям из двух иммунотерапевтических препаратов или иммунотаргетной терапии [8–13]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями выбор системной терапии осуществляется в зависимости от принадлежности пациента к определенной прогностической группе (*таблица*). На данный момент наиболее предпочтительной моделью для определения группы прогноза выживаемости при мПКР признана IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), созданная в эру таргетной терапии и применяемая в большинстве современных клинических исследований [5–7].

Сунитиниб – один из наиболее изученных, доказавших свою эффективность препаратов таргетной терапии. Преимущество сунитиниба перед неспецифической иммунотерапией было доказано R.J. Motzer et al. [14, 15]. В рандомизированных исследованиях COMPARZ, RECORD-3 и SWITCH подтверждено, что сунитиниб эффективнее ряда таргетных препаратов (пазопаниба, эверолимуса и сорафениба соответственно) в качестве первой линии терапии мПКР [16–18]. За время применения сунитиниб хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата первой линии терапии мПКР, о чем свидетельствует опубликованный в 2019 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований и данных реальной клинической практики за 2006–2017 гг. [19]. В целом и сейчас, несмотря на успехи иммунотерапевтического направления, сунитиниб сохраняет свою значимость в первой линии терапии мПКР при благоприятном

● **Таблица.** Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с мПКР [5]

● **Table.** Algorithm for choosing a drug therapy regimen in patients with mRCC [5]

Предшествующая терапия	Группа прогноза IMDC	Режимы предпочтения (уровень рекомендаций)	Альтернативные режимы (уровень рекомендаций)	Отдельные случаи (уровень рекомендаций)
Не было	Хороший	Пембролизумаб + акситиниб (A) Пазопаниб (A) Сунитиниб (A)	Бевацизумаб + интерферон-α (A) Авелумаб + акситиниб (A)	-
	Промежуточный	Ниволумаб + ипилимумаб (A) Пембролизумаб + акситиниб (A)	Кабозантиниб (B) Авелумаб + акситиниб (A)	-
	Плохой	Ниволумаб + ипилимумаб (A) Пембролизумаб + акситиниб (A)	Кабозантиниб (B) Темсиролимус (B) Авелумаб + акситиниб (A)	-
Антиангиогенная	Все	Ниволумаб (A) Кабозантиниб (A)	Ленватиниб + эверолимус (A) Акситиниб (A)	Эверолимус (B) Сунитиниб (B) Пазопаниб (B)
Иммунотерапия цитокинами	Все	Акситиниб (A) Пазопаниб (A)	Сунитиниб (C)	Сорафениб (C)

прогнозе, а также в исключительных случаях применяется в последующих линиях терапии.

Исследования последних лет, посвященные сравнительно эффективности и безопасности сунитиниба и двойной иммунотаргетной терапии (CheckMate 214, CheckMate 9ER, KEYNOTE 426, JAVELIN Renal 101, IMmotion 151), выявили преимущество дублетов перед сунитинибом для пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза. Для пациентов благоприятного прогноза по результатам вышеуказанных работ выбор тактики не столь очевиден: выживаемость без прогрессирования (ВБП) и полный ответ для этой группы пациентов значимо не отличались при монотерапии сунитинибом и комбинацией пембролизумаба и акситиниба [13, 20–24].

При более подробном изучении когорты пациентов благоприятного прогноза были выделены подгруппы, для которых монотерапия сунитинибом, вероятно, является оптимальным вариантом первой линии лечения: пациенты с бессимптомным течением мПКР и с наличием симптоматики при противопоказаниях к применению ингибиторов иммунных контрольных точек [25]. Если во второй подгруппе (при противопоказаниях к иммунотерапии) выбор относительно стандартизирован, то для больных мПКР благоприятного прогноза и бессимптомного течения оптимальная терапевтическая тактика еще не вполне обоснована. Как правило, благоприятный прогноз и бессимптомное течение мПКР обусловлены биологическими особенностями опухоли, ее меньшей агрессивностью. Комбинированная иммунотаргетная терапия в таком случае зачастую не способствует улучшению ВБП, при этом подвергая пациента необоснованно высокому риску нежелательных побочных явлений [25]. Более того, для этой когорты пациентов изучается возможность активного наблюдения и при прогрессировании последующей монотерапии сунитинибом или двойной иммунотаргетной терапии. Так, в обсервационном исследовании II фазы, проведенном I. Kushnir et al., среднее время активного наблюдения до начала системной терапии составило 22,2 мес. среди 52 ранее не леченных пациентов с бессимптомным мПКР, у которых не было фактора риска по шкале IMDC или он был единичным [26]. По результатам исследования B.I. Rini et al., примерно 86% пациентов группы активного наблюдения, у которых произошло прогрессирование и которым проводилась системная терапия, достигли медианы общей выживаемости 38,6 мес. При этом 57% (493/863) пациентов, находившихся под активным наблюдением, системная терапия не потребовалась, а ВБП превышала 12 мес. [27].

Отдельного внимания заслуживают и случаи мПКР с преобладанием ангиогенного микроокружения, по объективным причинам более чувствительные к ингибиторам тирозинкиназ [28]. Исследования молекулярно-генетического профиля при ПКР не входят в рутинную практику, однако, как показало исследование BIONIKK, проспективная оценка персонализированных методов лечения с учетом профиля экспрессии генов при мПКР и разделение пациентов на отдельные когорты на основе

различных молекулярных подтипов позволяют определять наиболее эффективное лечение мПКР у ранее не получавших терапию пациентов [29].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 66 лет, обратился на консультацию к урологу Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А.В. Вишневского (НМИЦХ имени А.В. Вишневского) в 2020 г. в связи с наличием объемного образования единственной левой почки.

Ранее, в 2015 г., пациенту выполнена правосторонняя нефрадrenaлэктомия по поводу рака почки IV стадии, pT1bN0M1 (ADR). По данным гистологического исследования от 2015 г. светлоклеточный ПКР правой почки размером 45 × 30 мм, Grade 1.

Проходил регулярное наблюдение. В октябре 2019 г. на контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружено объемное образование единственной левой почки размерами 13 × 14 мм. Онкологом по месту жительства предложено активное наблюдение. За время наблюдения отмечен рост новообразования, появление новых очаговых образований почки.

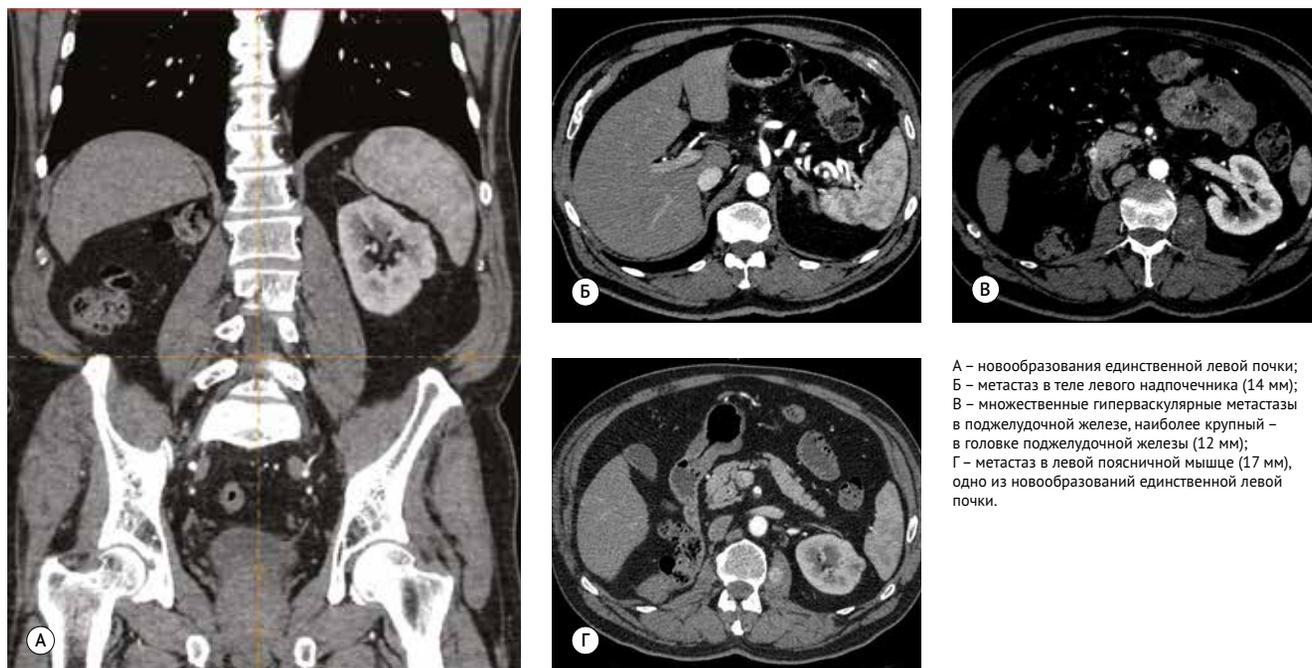
Госпитализирован в удовлетворительном состоянии в НМИЦХ имени А.В. Вишневского с целью дообследования и лечения. По данным МСКТ от 16 ноября 2020 г.: состояние после нефрадrenaлэктомии справа. Множественные опухоли в единственной левой почке: в верхнем сегменте субкапсулярно (13 мм), в передневерхнем сегменте трансмурально (21 мм) и кортикально (12 мм). Мелкие кисты левой почки I категории по Bosniak. Множественные мелкие метастазы в поджелудочной железе, наиболее крупный в головке (12 мм). Метастаз в теле левого надпочечника (14 мм). Метастаз в толще левой поясничной мышцы (17 мм) на уровне тела позвонка L2 (рис. 1).

Пациенту запланировано хирургическое органосохраняющее лечение в объеме циторедуктивной резекции единственной левой почки, по возможности метастазэктомии с учетом соотношения риска прогрессирования онкологического заболевания, операционного и анестезиологического рисков с последующим решением вопроса о противоопухолевой терапии.

Помимо основного заболевания, пациент страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (стадия ремиссии), артериальной гипертензией 3-й ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 4, сахарным диабетом 2-го типа.

18 ноября 2020 г. выполнена циторедуктивная резекция единственной левой почки, резекция левой поясничной мышцы под ультразвуковым (УЗ) контролем. В положении пациента на спине с валиком под реберной дугой выполнена L-образная лапаротомия. В брюшной полости выпота не было. Вскрыто забрюшинное пространство по линии Тольда слева. Визуализирована клетчатка левой почки. Выполнена мобилизация левой почки с паранефрием. Паранефральная клетчатка удалена от левой почки с отсепаровкой клетчатки левого надпочечника. Выделена почечная вена и почечная артерия. В верхнем полюсе левой

- **Рисунок 1.** Мультиспиральная компьютерная томография пациента К., артериальная фаза контрастного усиления
- **Figure 1.** Multi-slice spiral CT of patient K., arterial phase enhancement



А – новообразования единственной левой почки;
 Б – метастаз в теле левого надпочечника (14 мм);
 В – множественные гипervasкулярные метастазы в поджелудочной железе, наиболее крупный – в головке поджелудочной железы (12 мм);
 Г – метастаз в левой поясничной мышце (17 мм), одно из новообразований единственной левой почки.

- **Рисунок 2.** Удаленные новообразования единственной левой почки пациента К.
- **Figure 2.** Removed neoplasms of the only left kidney of patient K.



почки, на границе передних и заднего сегментов, определяется округлая опухоль до 13 мм в диаметре, расположенная преимущественно экзоорганно. В передневерхнем сегменте трансмурально аналогичное образование диаметром около 21 мм. С помощью интраоперационного УЗ-контроля в средней трети почки визуализировано кортикально расположенное округлое образование диаметром до 12 мм, в левой поясничной мышце, на уровне L2 – округлый вторичный очаг поражения диаметром около 10 мм.

Почечные сосуды взяты на резиновые «держалки». Остро, отступая на 2 мм от границ опухоли, последовательно выполнена резекция новообразований почки в условиях нулевой ишемии с восстановлением целостности паренхимы, затем – резекция поясничной мышцы под УЗ-контролем (рис. 2). Гемостаз. В области резекции уложен и подшит жировой лоскут, уложена гемостатическая губка. Гемостаз. Сухо. Дренажирование забрюшинного пространства двумя силиконовыми дренажами (вдоль передней и задней поверхностей почки, к области резекции). Восстановление целостности забрюшинного пространства. Ревизия раны. Послойное ушивание операционной раны.

На самостоятельном дыхании пациент переведен в отделение реанимации. Время операции составило 230 мин, кровопотеря – 200 мл.

По данным гистологического исследования от 19 ноября 2020 г. морфологическая картина мультифокального светлоклеточного ПКР единственной левой почки размером от 1,3 × 1,2 × 0,6 см до 2 × 1,4 × 1,3 см, Grade 1 с очаговыми кровоизлияниями и некрозами. Фрагмент скелетной мышцы с опухолевым ростом светлоклеточного ПКР почки, pT1a(3) cN0 pM1 (ADR, PANC, OTH); M8310/3, G2; Pn0, L0, V0, R0.

Послеоперационный период осложнился развитием острого повреждения почки I ст., разрешившегося консервативной терапией. Проводилась инфузионная, анальгетическая, антиэметическая терапия, антибактериальная, противоязвенная профилактика и профилактика тромбоэмболических осложнений.

Выписан на 8-е сутки после операции с восстановленным диурезом в удовлетворительном состоянии под наблюдением онколога, уролога, нефролога, кардиолога по месту жительства.

Пациент соответствовал группе благоприятного прогноза: индекс Карновского > 80%, время от установки диагноза до начала лечения > 1 года, гемоглобин 130 г/л, уровень нейтрофилов $6,2 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов 327 000 Ед/мкл, скорректированный кальций 9,4 мг/дл. Через 10 дней после операции начата таргетная терапия сунитинибом 50 мг 1 р/сут, 4 цикла по 6 нед.

По данным контрольных исследований размер метастаза в левом надпочечнике остается стабильным (рис. 3).

По данным контрольных исследований размер метастаза в головке поджелудочной железы уменьшается: на МСКТ от 21 января 2022 г. – 10 мм (рис. 4).

Как известно, наиболее часто встречающимися (отмечены более чем у 20% пациентов) нежелательными побочными явлениями при применении сунитиниба являются усталость, диарея, тошнота, стоматит, диспепсия и рвота, нарушение пигментации кожи, сыпь, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сухость кожи, изменение окраски волос, воспаление слизистых оболочек, астения, нарушение вкуса и анорексия. Среди наиболее тяжелых нежелательных побочных явлений, связанных с лечением сунитинибом, – легочная эмболия (1%), тромбоцитопения (1%), опухолевое кровотечение (0,9%), фебрильная нейтропения (0,4%) и артериальная гипертензия (0,4%)¹.

¹ Реестр лекарственных средств России. Сутент® (Sutent®). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/sutent-32293#pobocnye-deistviya>.

В связи с сопутствующими заболеваниями пациент был амбулаторно консультирован кардиологом и эндокринологом. Ранее проводившаяся по поводу гипертонической болезни и сахарного диабета терапия была скорректирована. В настоящее время пациент получает комбинацию антигипертензивных препаратов, антиагрегантную, гипогликемическую терапию, противовоспалительную профилактику, регулярно проходит контрольные обследования. В ходе 4-го цикла терапии у пациента развился ладонно-подошвенный синдром II ст. тяжести, купированный местной противовоспалительной и анальгетической терапией. Редукция дозы или отмена таргетной терапии не потребовались.

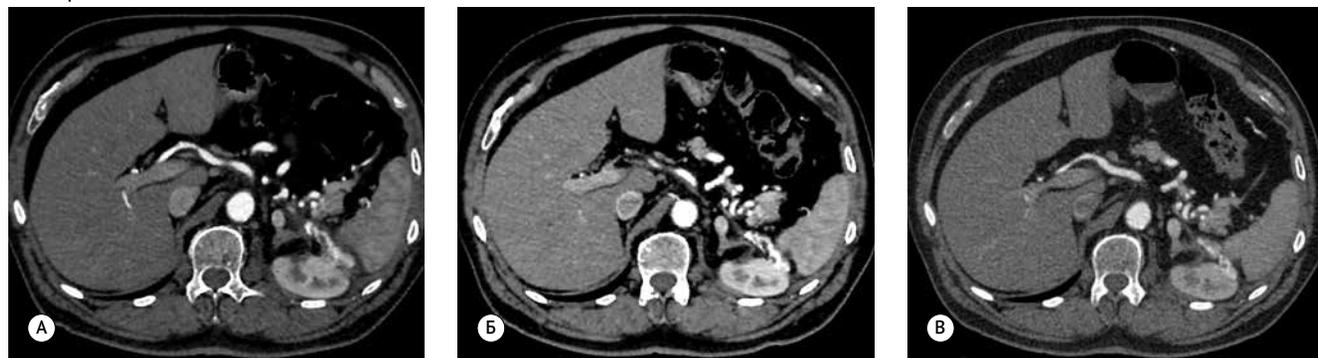
В настоящее время состояние пациента стабильное, удовлетворительное. По данным МСКТ имеет место стабилизация метастатических очагов. Продолжается динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным метаанализа N.A. Vosma et al. (2022), наибольшей эффективностью в первой линии терапии обладают комбинации таргетной и иммунологической противоопухолевой терапии: взаимодействие между иммунной системой и ангиогенезом обеспечивает значимую биологическую валидацию использования таких дублетов [30, 31].

● **Рисунок 3.** Мультиспиральная компьютерная томография пациента К., артериальная фаза контрастного усиления, метастаз в левом надпочечнике при контрольных исследованиях

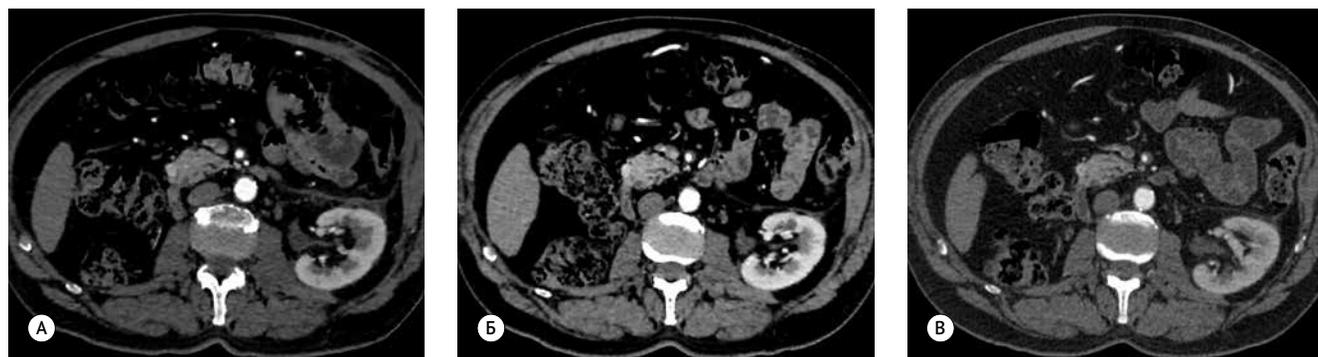
● **Figure 3.** Multi-slice spiral CT of patient K., arterial phase enhancement, left adrenal gland metastasis identified during follow-up examinations



А – через 6 месяцев, Б – через 12 месяцев, В – через 24 месяца

● **Рисунок 4.** Мультиспиральная компьютерная томография пациента К., артериальная фаза контрастного усиления, метастаз в головке поджелудочной железы при контрольных исследованиях

● **Figure 4.** Multi-slice spiral CT of patient K., arterial phase enhancement, pancreatic head metastasis identified during follow-up examinations



А – через 6 месяцев, Б – через 12 месяцев, В – через 24 месяца

Однако, несмотря на формирование новых трендов в лечении мПКР, монотерапия ингибиторами ангиогенеза в настоящее время не должна расцениваться как неактуальная. За долгое время применения сунитиниб хорошо зарекомендовал себя в качестве препарата первой линии терапии мПКР. По данным исследований последних лет медиана ВБП при мПКР для этого препарата составляет 8–12,3 мес., медиана ОВ – 34,9–38,4 мес. [13, 21–24].

Применение комбинаций противоопухолевых препаратов зачастую связано с большей частотой развития нежелательных побочных явлений: сунитиниб может стать терапией выбора при противопоказаниях к двойной противоопухолевой терапии. Следует учитывать и то, что группа благоприятного прогноза мПКР неоднородна по молекулярно-генетическому профилю, и персонализированный подход позволяет выделить пациентов, для которых монотерапия сунитинибом является оптимальным вариантом лечения [25]. Зачастую монотерапия сунитинибом обладает меньшей финансовой нагрузкой и более доступна в клинической практике [32–34], а также оставляет больше вариантов для последующих линий терапии².

Представленный нами случай является примером успешной монотерапии сунитинибом ранее не леченного больного мПКР группы благоприятного прогноза. Достигнута стабилизация метастатических очагов, про-

должительность ВБП на данный момент составляет 24 мес., что соответствует достаточно высоким показателям, описанным в литературе. Кроме того, продемонстрирован контролируемый профиль токсичности сунитиниба: нежелательные побочные явления, возникшие на фоне терапии, были купированы консервативным путем, не потребовав отмены или снижения дозы препарата.

В описанном случае таргетная терапия позволила сохранить единственную почку и надпочечник, таким образом избежать ренопривного состояния и пожизненной заместительной гормональной терапии у коморбидного пациента, что, в свою очередь, благоприятно повлияло на качество и продолжительность жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное нами клиническое наблюдение, как и результаты исследований последних лет, подтверждает, что в настоящее время сунитиниб наряду с двойной терапией занимает законное место в первой линии лечения мПКР при благоприятном прогнозе, а также является допустимой опцией с контролируемым профилем токсичности при противопоказаниях к другим методам терапии.



Поступила / Received 14.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 05.10.2022
Принята в печать / Accepted 11.10.2022

² Targeted Oncology. Case 2: Favorable-Risk First-Line Treatments in mRCC. Available at: <https://www.targetedonc.com/view/case-2-favorable-risk-first-line-treatments-in-mrcc>.

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 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: MNIIOI; 2021. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf.
- Adashek J., Aydin A., Kim P., Spiess P. The role of metastasectomy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *AME Med J.* 2019;(4):30–41. <https://doi.org/10.21037/amj.2019.06.02>.
- Martínez-Salamanca J.I., Linares E., González J., Bertini R., Carballido J.A., Chromecki T. et al. Lessons learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC). *Curr Urol Rep.* 2014;15(5):404. <https://doi.org/10.1007/s11934-014-0404-7>.
- Волкова М.И., Климов А.В., Черняев В.А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? *Злокачественные опухоли.* 2016;(4s1):115–118. Режим доступа: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/299>.
- Volkova M.I., Klimov A.V., Chernyaev V.A. Palliative nephrectomy: do all patients need surgery? *Malignant Tumors.* 2016;(4s1):115–118. (In Russ.) Available at: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/299>.
- Алексеев Б.Я., Болотина Л.В., Бежанова С.Д., Волкова М.И., Говоров А.В., Горбань Н.А. и др. *Рак паренхимы почки: клинические рекомендации*. М.; 2021. 108 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_3.
- Alekseev B.Ya., Bolotina L.V., Bezhanova S.D., Volkova M.I., Govorov A.V., Gorban N.A. et al. *Cancer of the parenchyma of the kidney: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 108 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_3.
- Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N., Alva A., Baine M., Beckermann K. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(1):71–90. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0001>.
- Ljungberg V., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bedke J., Capitanio U., Dabestani S. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82(4):399–410. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>.
- Choueiri T.K., Tomczak P., Park S.H., Venugopal B., Ferguson T., Chang Y.H. et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683–694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106391>.
- Massari F., Mollica V. Personalizing immunotherapy for renal cell carcinoma: how far have we come? *Expert Opin Biol Ther.* 2022;22(10):1221–1225. <https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2122809>.
- Massari F., Nunno V.D., Mollica V., Montironi R., Cheng L., Cimadamore A. et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma from poverty to the spoiled of choice. *Immunotherapy.* 2019;11(17):1507–1521. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0115>.
- Motzer R.J., Powles T., Atkins M.B., Escudier B., McDermott D.F., Alekseev B.Y. et al. Final Overall Survival and Molecular Analysis in IMmotion151, a Phase 3 Trial Comparing Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Patients With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2022;8(2):275–280. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5981>.
- Motzer R.J., Powles T., Burotto M., Escudier B., Bourlon M.T., Shah A.Y. et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):888–898. [https://doi.org/10.1016/S1473-0455\(22\)00290-X](https://doi.org/10.1016/S1473-0455(22)00290-X).
- Albiges L., Tannir N.M., Burotto M., McDermott D., Plimack E.R., Barthélémy P. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001079. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001079>.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Oudard S. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584–3590. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1293>.
- Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>.
- Motzer R.J., Hutson T.E., McCann L., Deen K., Choueiri T.K. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1769–1770. <https://doi.org/10.1056/NEJMcl1400731>.
- Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M., Cosgriff T., Srimuninimit V., Pittman K. et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line

- everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1339–1345. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx075>.
19. Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Шипилова А.Н., Мишугин С.В. Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака. *Медицинский совет.* 2020;(9):136–145. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-136-145>.
Rusakov I.G., Gritskovich A.A., Baitman T.P., Shipilova A.N., Mishugin S.V. The role of sunitinib in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(9):136–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-9-136-145>.
 20. Powles T., Plimack E.R., Soulières D., Waddell T., Stus V., Gafanov R. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1563–1573. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30436-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30436-8).
 21. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M., Escudier B., Bourlon M.T., Zurawski B. et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(9):829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.
 22. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I., Haanen J., Campbell M.T., Venugopal B. et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1030–1039. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.010>.
 23. Rini B.I., Powles T., Atkins M.B., Escudier B., McDermott D.F., Suarez C. et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10189):2404–2415. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30723-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30723-8).
 24. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y., Porta C., Eto M., Powles T. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>.
 25. Kartolo A., Procopio G., Vera-Badillo F.E. Management of Favorable-risk Advanced Renal Cell Carcinoma: Is Dual Therapy the Answer? *Eur Urol Open Sci.* 2021;30:44–46. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.06.006>.
 26. Kushnir I., Basappa N.S., Ghosh S., Lalani A.A., Hansen A.R., Wood L. et al. Active Surveillance in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From the Canadian Kidney Cancer Information System. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(6):521–530. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2021.05.004>.
 27. Rini B.I., Dorff T.B., Elson P., Rodriguez C.S., Shepard D., Wood L. et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1317–1324. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30196-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30196-6).
 28. Motzer R.J., Banachereau R., Hamidi H., Powles T., McDermott D., Atkins M.B. et al. Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade. *Cancer Cell.* 2020;38(6):803–817.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.011>.
 29. Vano Y.A., Elaidi R., Bennamoun M., Chevreau C., Borchelliini D., Pannier D. et al. Nivolumab, nivolumab-iplimumab, and VEGFR-tyrosine kinase inhibitors as first-line treatment for metastatic clear-cell renal cell carcinoma (BIONIKK): a biomarker-driven, open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):612–624. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00128-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00128-0).
 30. Bosma N.A., Warkentin M.T., Gan C.L., Karim S., Heng D.Y.C., Brenner D.R., Lee-Ying R.M. Efficacy and Safety of First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2022;37:14–26. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.12.007>.
 31. Motz G.T., Coukos G. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(10):702–711. <https://doi.org/10.1038/nri3064>.
 32. Vuorinen R.L., Paunu N., Turpeenniemi-Hujanen T., Reunamo T., Jekunen A., Kataja V. et al. Sunitinib First-line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Costs and Effects. *Anticancer Res.* 2019;39(10):5559–5564. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13749>.
 33. Wang H., Wang Y., Li L., Zhou H., Lili S., Li L. et al. Economic evaluation of first-line nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma in China. *Front Public Health.* 2022;10:954264. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.954264>.
 34. Liu R., Qiu K., Wu J., Jiang Y., Wu P., Pang J. Cost-effectiveness analysis of nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib as first-line therapy in advanced renal cell carcinoma. *Immunotherapy.* 2022;14(11):859–869. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0156>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Русаков И.Г., Грицкевич А.А.
 Концепция и дизайн исследования – Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Байтман Т.П.
 Написание текста – Байтман Т.П.
 Сбор и обработка материала – Карельская Н.А., Байтман Т.П.
 Обзор литературы – Байтман Т.П.
 Перевод на английский язык – Байтман Т.П.
 Анализ материала – Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Байтман Т.П.
 Статистическая обработка – Чевина А.А., Жолболду П.
 Редактирование – Грицкевич А.А., Попов А.Ю.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Грицкевич А.А., Попов А.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor G. Rusakov, Alexander A. Gritskovich
 Study concept and design – Alexander A. Gritskovich, Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman
 Text development – Tatiana P. Baitman
 Collection and processing of material – Natalia A. Karelskaya, Tatiana P. Baitman
 Literature review – Tatiana P. Baitman
 Translation into English – Tatiana P. Baitman
 Material analysis – Alexander A. Gritskovich, Anatoly Yu. Popov, Tatiana P. Baitman
 Statistical processing – Alina A. Chevina, Polotbek uulu Zholboldu
 Editing – Alexander A. Gritskovich, Anatoly Yu. Popov
 Approval of the final version of the article – A.A. Gritskovich, Anatoly Yu. Popov

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

Байтман Татьяна Павловна, научный сотрудник отделения урологии, 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

Попов Анатолий Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии, 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; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32; <https://orcid.org/0000-0002-0945-2498>; igorrusakov@mail.ru

Карельская Наталья Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>; karelskaya.n@yandex.ru

Чевина Алина Андреевна, врач – анестезиолог-реаниматолог, отдел анестезиологии-реанимации, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-8066-2626>; a.chevina@mail.ru

Жолболду Полотбек уулу, младший научный сотрудник, врач-уролог отделения урологии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-2424-0493>; jobboldu94.01@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 and Operative Nephrology with a Course of Oncourology at 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

Tatiana P. Baitman, Researcher, Department of Urology, 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

Anatoly Yu. Popov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, A 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

Natalia A. Karelskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiation Diagnostics, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8723-8916>; karelskaya.n@yandex.ru

Alina A. Chevina, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of Anesthesiology-Resuscitation, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8066-2626>; a.chevina@mail.ru

Zholboldu Polotbek uulu, Junior Researcher, Urologist, Department of Urology, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2424-0493>; jobboldu94.01@gmail.com

Практические аспекты применения эритропоэзстимулирующих препаратов у пациентов онкогематологического профиля

С.В. Семочкин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>, semochkin_sv@rsmu.ru

¹ Московский научный-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

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

Резюме

Анемия представляет собой один из наиболее частых симптомов онкогематологических заболеваний, а с другой стороны – часто встречающееся осложнение миелосупрессивной противоопухолевой терапии. Для коррекции анемического синдрома в онкологической практике применяются препараты железа, витамины группы В (В12, фолиевая кислота), биологические аналоги человеческого эритропоэтина (ЭПО) и некоторые новые таргетные препараты (леналидомид, луспатерсепт, роксастат и др.). В целом стимуляторы эритропоэза объединяются в общую группу эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП). Применение ЭСП позволяет обходиться без заместительной терапии эритроцитной массой (ЭМ) и улучшает качество жизни пациента. В данном обзоре литературы освещены вопросы физиологической регуляции эритропоэза и молекулярные предпосылки клинического применения ЭСП. Представлены исторические сведения по созданию рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО), структурные и биологические характеристики препаратов этой группы стимуляторов эритропоэза. В соответствии с рекомендациями ESMO 2018 г., назначение рч-ЭПО показано пациентам, получающим миелосупрессивную химиотерапию с симптомной анемией с Hb < 100 г/л и бессимптомной анемией с Hb < 80 г/л. Рекомендации ASCO/ASH 2019 г. также поддерживают положение не назначать ЭСП пациентам, не получающим химиотерапию. Исключение – МДС низкого риска, когда назначение рч-ЭПО может быть основным методом терапии. Заместительную терапию препаратом железа пациентам, получающим рч-ЭПО, следует назначать вне зависимости от того, есть исходно дефицит железа или нет, поскольку в процессе лечения возникает его функциональный недостаток. Оптимальными кандидатами для терапии рч-ЭПО являются пациенты с МДС низкого риска с уровнем эндогенного ЭПО < 500 мМЕ/мл и невысокой трансфузионной нагрузкой, составляющей менее 2 ед. ЭМ в месяц. Статья иллюстрируется клиническим наблюдением пациента с МДС промежуточного риска по R-IPSS, получавшего эпоэтин альфа. Обсуждаются вопросы профилактики тромбоземблических осложнений, связанных с применением ЭСП.

Ключевые слова: эритропоэтин, анемия, миелодиспластический синдром, множественная миелома, эпоэтин альфа, дарб-эпоэтин альфа, леналидомид, луспатерсепт, роксастат

Для цитирования: Семочкин С.В. Практические аспекты применения эритропоэзстимулирующих препаратов у пациентов онкогематологического профиля. *Медицинский совет*. 2022;16(22):74–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-1>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Practical aspects of the use of erythropoiesis-stimulating agent in patients with hematological malignancy

Sergey V. Semochkin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>, semochkin_sv@rsmu.ru

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

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

Abstract

Anemia is one of the most common symptoms of hematological malignancy and, on the other hand, a common complication of myelosuppressive anticancer therapy. Iron, vitamin B12, folate, biological analogs of human erythropoietin (EPO), and new targeted drugs (lenalidomide, luspatercept, roxadustat, etc.) are used in clinical practice to correct anemic syndrome in cancer patients. All these activators of erythropoiesis are combined into a single group called erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). Issues of physiological regulation of erythropoiesis, historical information on the creation of recombinant human erythropoietin (rh-EPO), structural and biological characteristics of this group of drugs are covered in this literature review. In accordance with ESMO guidelines (2018), rh-EPO is indicated for patients receiving myelosuppressive chemotherapy with symptomatic anemia with Hb < 100 g/L and asymptomatic anemia with Hb < 80 g/L. ESAs are not used in patients not receiving chemotherapy, similarly to ASCO/ASH (2019) guidelines. Iron replacement therapy in patients receiving rh-EPO should be used regardless of whether there is an initial iron deficiency or not, since its functional deficiency occurs during treatment. The low-risk MDS is exception, where rh-EPO may be the mainstay of therapy. Low-risk MDS patients with endogenous EPO levels < 500 mIU/mL and

a low transfusion load of less than 2 RBCs per month are optimal candidates for rh-EPO therapy. The article is illustrated by clinical observation of a patient with R-IPSS intermediate-risk MDS treated with epoetin alfa. The problems of prevention of thromboembolic complications associated with the use of ESA are also discussed.

Keywords: erythropoietin, anemia, myelodysplastic syndrome, multiple myeloma, epoetin alfa, darbepoetin alfa, lenalidomide, luspatercept, roxadustat

For citation: Semochkin S.V. Practical aspects of the use of erythropoiesis-stimulating agent in patients with hematological malignancy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):74–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-1>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эритропоэстимулирующие препараты (ЭСП) – это группа лекарственных средств, используемых с целью активации эритропоэза в костном мозге пациентов с анемией. Формально к указанной группе относят препараты железа, витамины группы В (В12, фолиевая кислота), биологические аналоги человеческого эритропоэтина (ЭПО) и некоторые другие медикаменты, однако чаще всего под ЭСП понимают непосредственно аналоги эритропоэтина [1]. Основными целями применения ЭСП в онкологии являются повышение концентрации гемоглобина крови, снижение потребности в трансфузиях донорских эритроцитов, коррекция симптомов анемии и улучшение качества жизни больных [2]. Терминологически под анемией при злокачественных новообразованиях (АЗН) понимают снижение концентрации гемоглобина (Hb) ниже нормальных значений, обычно менее 120 г/л, или снижение более чем на 20 г/л от исходных значений, что может быть обусловлено как самой опухолью, так и проводимым лечением.

Важно отметить, что, помимо значительной клинической пользы от применения препаратов эритропоэтинового ряда в терапии АЗН, в ряде ранних клинических исследований был показан риск тромбоемболических осложнений, связанных с их применением [3]. Проблема индуцированных тромбозов наиболее значима для пациентов с исходными значениями гемоглобина более 100 г/л – в ситуации, когда от применения ЭСП в принципе можно воздержаться. Кроме того, было высказано предположение, что эритропоэтины могут стимулировать рост имеющейся у пациента злокачественной опухоли. И хотя эта позиция не является столь однозначной, в свое время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) опубликовало предупреждение ограничить использование ЭСП пациентами, получающими паллиативное лечение [4]. В то же время несколько недавно опубликованных хорошо организованных рандомизированных клинических исследований по применению эритропоэтинов у онкологических больных не выявили ухудшения общей выживаемости (ОВ) или риска прогрессии опухоли [5–7].

Исходя из сказанного выше, представленная статья преследует цель осветить молекулярные предпосылки действия ЭСП и обсудить показания к их применению

и его особенности, изложенные в международных и отечественных клинических рекомендациях. Представленный анализ ограничен практикой лечения онкогематологических пациентов и не затрагивает солидные опухоли.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ЭРИТРОПОЭТИНА

Эритропоэтин (ЭПО) – гормон, регулирующий продукцию эритроцитов. ЭПО представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 30,4 кДа, существующий в виде нескольких изоформ, различающихся особенностями гликозилирования молекулы [8]. Белковая часть гормона состоит из 165 аминокислотных остатков, сформированных в четыре α -спирали. Трехмерная структура эритропоэтина, придающая молекуле шаровидную форму, поддерживается за счет двух межцистеиновых дисульфидных мостиков. Углеводная часть составляет около 40–50% молекулярной массы эритропоэтина. Взаимодействие между белковым и углеводным компонентами молекулы поддерживается с помощью одной O- (серин) и трех N-гликозидных (аспарагин) связей. Гликозидная связь защищает ЭПО от воздействия протеолитических ферментов плазмы. В целом углеводный компонент и насыщение сиаловыми кислотами (сиалирование) определяют стабильность ЭПО и его биологическую активность, опосредованную передачей сигналов к клеткам-мишеням [9]. Период полувыведения гликолизированного эритропоэтина из плазмы крови составляет около 7–8 ч, в то время как негликозилированная молекула почти сразу выводится из циркуляции.

Основными клетками, отвечающими за синтез и секрецию ЭПО, являются околоканальцевые фибробласты коркового вещества паренхимы почек. Сигналом к выработке эритропоэтина служит снижение парциального давления кислорода в крови. При нормальной оксигенации мРНК эритропоэтина в почечной ткани практически не определяется [10]. При развитии гипоксемии запускается транскрипция гена эритропоэтина (*EPO*). При этом менее чем за 30 мин концентрация соответствующей мРНК может увеличиться более чем в 200 раз по сравнению с исходной. Помимо почек, небольшая секреция ЭПО (10–15%) была найдена в ткани печени, селезенке, костном мозге, легких и головном мозге [11]. Во внутриутробном периоде эритропоэтин синтезируется сперва желточным мешком, затем печенью, а после рождения данную функцию берет на себя почки [1].

Ген *EPO* у человека располагается на хромосоме 7 и состоит из 5 экзонов и 4 интронов [12]. Продукция эритропоэтина регулируется специальными участками ДНК, расположенными в 3'-нетранслируемой области гена *EPO*, получившими название элементов, реагирующих на гипоксию (HRE) [13]. Активация HRE происходит при участии фактора транскрипции HIF (фактор, индуцируемый гипоксией). HIF представляет собой гетеродимер, состоящий из α - и β -субъединиц. В α -субъединице находится т. н. домен кислородзависимой деградации (ODD), который в условиях нормоксии подвергается утилизации посредством гидроксилирования ферментом HIF-пролилгидроксилазой (HIF-PHD) [14]. Продукция HIF происходит в печени и почках. Известны три изоформы HIF: HIF-1 α и HIF-2 α действуют как активаторы транскрипции гена *EPO*, а HIF-3 α – как ингибитор [13]. В ситуации нормальной оксигенации паренхимы почек все три α -субъединицы HIF подвергаются убиквитированию и протеасомной деградации при участии онкосупрессорного белка von Hippel-Lindau (VHL) [15].

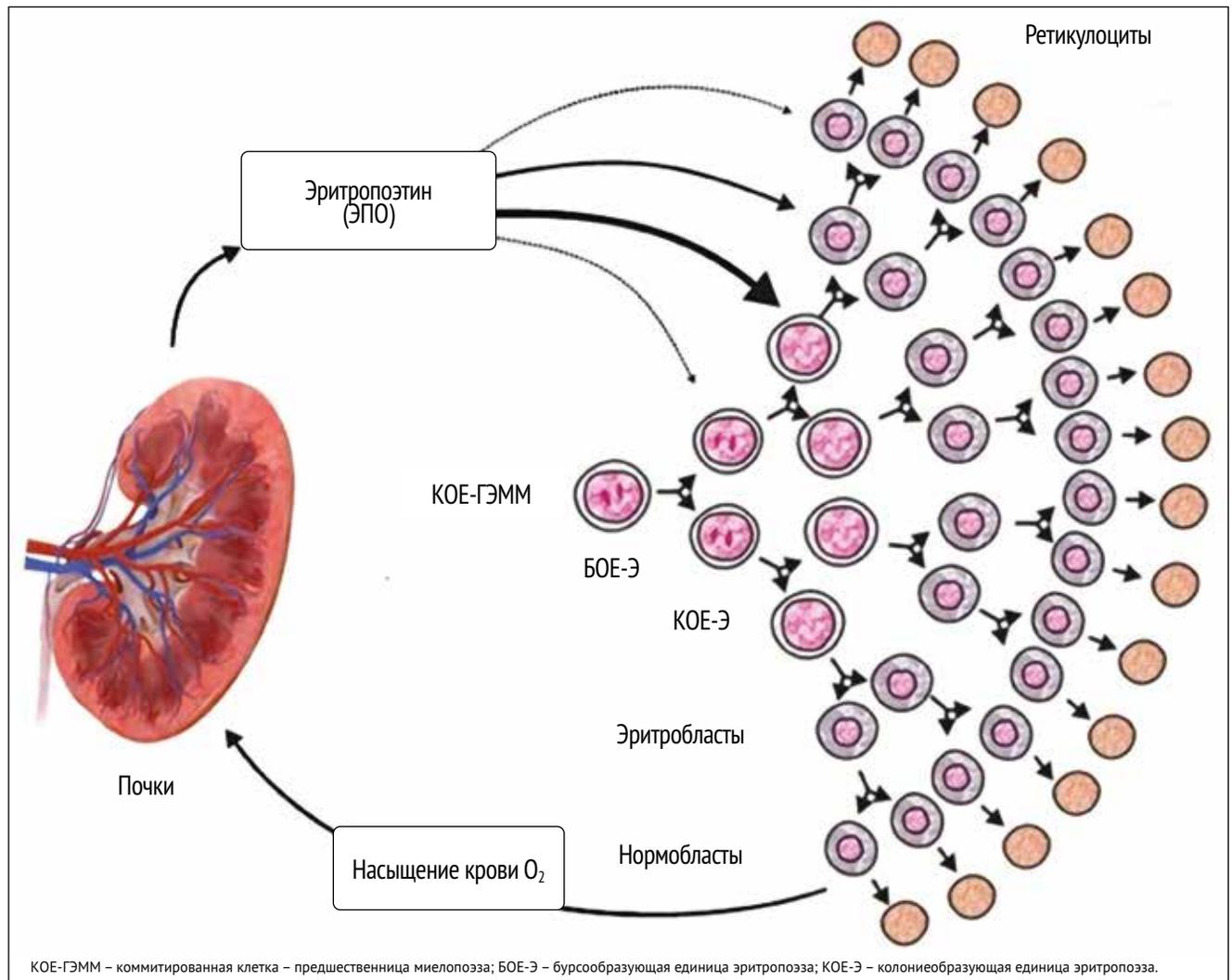
Медикаментозное ингибирование фермента HIF-PHD с помощью препарата роксадустат приводит к накопле-

нию активного HIF, увеличению продукции эндогенного ЭПО и, таким образом, усилению эритропоэза [16]. Кроме того, применение роксадустата сопровождается непрямым подавлением гепсидина – белка, регулирующего высвобождение железа из энтероцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы, что улучшает биодоступность железа и выработку гемоглобина в эритроцитах.

РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА

Источником происхождения эритроцитов является CD34+-полипотентная стволовая клетка крови (СКК) [17]. В процессе асимметричного деления СКК переходит в стадию коммитированной клетки – предшественницы миелопоэза (КОЕ-ГЭММ) и далее в случае эритропоэза – последовательно в бурсообразующую единицу эритропоэза (БОЕ-Э) и унипотентную клетку колониеобразующей единицы эритропоэза (КОЕ-Э). Следующей стадией дифференцировки после КОЕ-Э является эритробласт, который через образование пронормобластов дает морфологически различимые клетки-потомки – нормобласты и далее ретикулоциты (рис. 1).

- **Рисунок 1.** Упрощенная схема регуляции контроля эритропоэза [17]
- **Figure 1.** Simplified scheme of the feedback control of erythropoiesis [17]



Рецептор ЭПО – гликопротеин, принадлежащий к семейству цитокиновых рецепторов и представленный на мембране клеток в виде гомодимеров [18]. Структурно рецептор ЭПО содержит белковую цепь из 484 аминокислотных остатков и один N-гликан. При связывании с лигандом происходит активационное изменение конфигурации его структуры. Поздняя БОЕ-Э и КОЕ-Э *in vivo* чувствительны к действию эритропоэтина и в его отсутствие подвергаются апоптозу. Под воздействием эритропоэтина КОЕ-Э делятся около 3–5 раз, образуя за 7–8 дней от 8 до 64 эритробластов. В конце процесса созревания из клеток удаляются ядра и образуются ретикулоциты. Ретикулоциты и зрелые эритроциты лишены рецепторов ЭПО. Активированный лигандом рецептор запускает гены-мишени, необходимые для дифференцировки и выживания клеток эритроидного ряда посредством сигнальных систем JAK2/STAT5, MAPK и PI3K/AKT [8].

ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН

Эритропоэтин впервые был выделен в 1960 г. из плазмы овец с анемией. В 1977 г. эндогенный эритропоэтин в небольшом количестве был обнаружен в моче больных апластической анемией [19]. Клиническое применение нативного эндогенного эритропоэтина было ограничено иммуногенностью данного продукта и рядом технических трудностей, связанных с его производством. Первый рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО) был одобрен в качестве средства для лечения анемии у взрослых пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе в 1989 г. Это был эпоэтин бета. До разработки рч-ЭПО трансфузии донорских эритроцитов были единственной опцией лечения анемии у пациентов, находящихся на гемодиализе. Терапия

рч-ЭПО позволяет этим пациентам обходиться без регулярных переливаний крови и избегать рисков и осложнений, связанных с подобным лечением [20].

Эпоэтин – это международное название рч-ЭПО, получаемого в культуре эукариотических клеток с внедренным вектором гена *EPO*. Аминокислотная последовательность белковой части всех эпоэтинов, разрешенных для клинической практики, тождественна нативному человеческому ЭПО, а отличаются молекулы по молекулярному составу N-гликана. Выделяют четыре основные изоформы рч-ЭПО – альфа (α), бета (β), дельта (δ) и омега (ω), характеризующиеся уникальным гликозилированием терапевтической молекулы. Период полувыведения и индивидуальные фармакодинамические свойства этих изоформ влияют на конечную активность. Значимо от эпоэтинов отличается дарбэпоэтин. Препарат был разработан как производное эпоэтина альфа с пролонгированным полупериодом жизни в циркуляции (25,3 против 8,5 ч) за счет увеличения массы углеводного компонента и степени сиалирования [21]. Аминокислотная последовательность дарбэпоэтина альфа была изменена в пяти позициях с целью присоединения дополнительных олигосахаридов. Пролонгированным производным эпоэтина бета является метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета [22]. Текущие рекомендации ASCO/ASH по выбору стартовой дозы рч-ЭПО и дальнейшему алгоритму действий представлены в *табл. 1*.

Перед тем как назначить пациенту с онкогематологическим заболеванием терапию ЭСП необходимо тщательно оценить анамнез, результаты физикального осмотра, данные инструментального и лабораторного обследования с целью выявления альтернативных причин анемии, помимо миелосупрессивной химиотерапии и собственно злокачественной опухоли. Например, в дебюте множественной миеломы (ММ) у отдельных

- **Таблица 1.** Рекомендации ASCO/ASH по использованию эритропоэстимулирующих препаратов [23]
- **Table 1.** ASCO/ASH recommendations for the use of ESA [23]

Действия с препаратом	Эпоэтин альфа		Дарбэпоэтин альфа	
	Стартовая доза	150 МЕ/кг 3 раза в неделю	40 000 МЕ или 450 МЕ/кг 1 раз в неделю	2,25 мкг/кг 1 раз в неделю
Пример расчета дозы на пациента весом 80 кг	150 МЕ/кг x 80 кг = 12 000 МЕ (3 раза в неделю)	450 МЕ/кг x 80 кг = 36 000 МЕ (1 раз в неделю)	2,25 мкг/кг x 80 кг = 180 мкг (1 раз в неделю)	не применимо
Эскалация дозы	до 300 МЕ/кг 3 раза в неделю, если прирост Hb менее 10 г/л и остается ниже 100 г/л после 4 нед. терапии	до 60 000 МЕ 1 раз в неделю, если прирост Hb менее 10 г/л и остается ниже 100 г/л после 4 нед. терапии	до 4,5 мкг/кг 1 раз в неделю, если прирост Hb менее 10 г/л и остается ниже 100 г/л после 6 нед. терапии	не проводится
Редукция дозы	снизить на 25%, когда Hb достигнет концентрации, позволяющей не проводить гемотрансфузии, или прирост Hb составляет более 10 г/л за 2 нед.		такой же алгоритм, как в случае эпоэтина альфа, но снизить на 40%	
Перерывы в лечении	если Hb превысит оптимальный уровень, позволяющий не проводить гемотрансфузии, следует остановиться, а затем возобновить в момент времени, когда Hb приблизится к уровню, при котором может потребоваться переливание донорских эритроцитов в дозе на 25% ниже предшествующей		такой же алгоритм, как в случае эпоэтина альфа, но возобновить в дозе ниже на 40%	
Завершение терапии	после полного завершения химиотерапии или при отсутствии ответа (не достигнут целевой уровень Hb или сохраняется потребность в гемотрансфузиях) через 8 нед. терапии			

пациентов может быть дефицит витамина В12, устранение которого позволяет, по крайней мере, в части случаев компенсировать анемию [24].

Заместительную терапию препаратом железа пациентам, получающим рч-ЭПО, следует назначать вне зависимости от того, есть исходно дефицит железа или нет, поскольку в процессе лечения, как правило, все равно возникает его функциональный недостаток [23]. В процессе лечения следует периодически контролировать концентрацию сывороточного железа, ферритина, общую железосвязывающую способность и насыщение трансферрина железом. Приемлемы как пероральные, так и внутривенные препараты железа. Выбор зависит от предпочтений пациента и врача, доступности отдельных препаратов и прочих обстоятельств. Преимущество парентерального препарата заключается в том, что необходимую дозу элементарного железа можно ввести одновременно и, конечно, не возникает проблем с плохой переносимостью, характерной для пероральных форм [25]. Метаанализ 41 клинического исследования, включавшего 4 200 пациентов, получавших ЭСП по поводу анемии, индуцированной химиотерапией, не выявил различий по частоте гематологического ответа и приросту гемоглобина между суплементацией с помощью перорального или внутривенного железа [26]. Если анемия вызвана не химиотерапией, а происходит по механизму «анемии хронических болезней», когда гепсидин блокирует систему ферропортина, – пероральный прием железа работать не будет [27].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА

Согласно Российским клиническим рекомендациям по лечению анемии при злокачественных новообразованиях 2021 г., назначение ЭСП возможно всем онкологическим пациентами с симптомами анемии при $Hb < 100$ г/л и во всех случаях анемии тяжелой степени [2]. Дополнительных указаний нет.

В соответствии с рекомендациями ASCO/ASH 2019 г., от применения ЭСП следует воздержаться у онкологических пациентов, не получающих химиотерапию [23]. Единственным исключением является миелодиспластический синдром (МДС) низкого риска с концентрацией эндогенного ЭПО менее 500 МЕ/мл, поскольку в этой ситуации назначение рч-ЭПО рассматривается в качестве одного из ведущих методов лечения симптомной анемии [28]. Пациентам с немиелоидными гематологическими злокачественными новообразованиями, включая ММ, неходжкинские лимфомы (НХЛ) и хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), которым лечение проводится с паллиативными целями и у которых прогнозируется относительно короткая ОВ, разумно рассматривать назначение ЭСП, если шансы на купирование анемии в результате противоопухолевой терапии отсутствуют, а регулярные гемотрансфузии затруднительны из-за логистических проблем или прочих обстоятельств [23].

В соответствии с клиническим руководством ESMO, назначение ЭСП рекомендуется пациентам с симптомной анемией, получающим химиотерапию (I, A) или химиолучевое лечение (II, B), при уровне $Hb < 100$ г/л, а также пациентам с бессимптомной анемией и $Hb < 80$ г/л, получающим химиотерапию [29]. Если химиотерапия не проводится, то назначение ЭСП нецелесообразно. Исключение – это МДС низкого риска, когда назначение рч-ЭПО может быть основным методом терапии.

Следует отметить, что эффективность применения ЭСП у пациентов с гемобластозами, как правило, ниже, чем в случае солидных опухолей [3].

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЭРИТРОПОЭСТИМУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

В повседневной практике (вне клинических исследований) для оценки эритроидного ответа чаще всего используют критерии IWG 2006 г., подразумевающие под таковым увеличение концентрации гемоглобина на величину ≥ 15 г/л и/или снижение количества единиц переливаемой эритроцитной массы (ЭМ), по крайней мере, на 4 единицы в течение 8 нед. по сравнению с исходным числом переливаемых единиц за предшествующий аналогичный период [30]. При оценке интенсивности трансфузионной терапии учитываются только гемотрансфузии, выполненные у пациентов с $Hb \leq 90$ г/л.

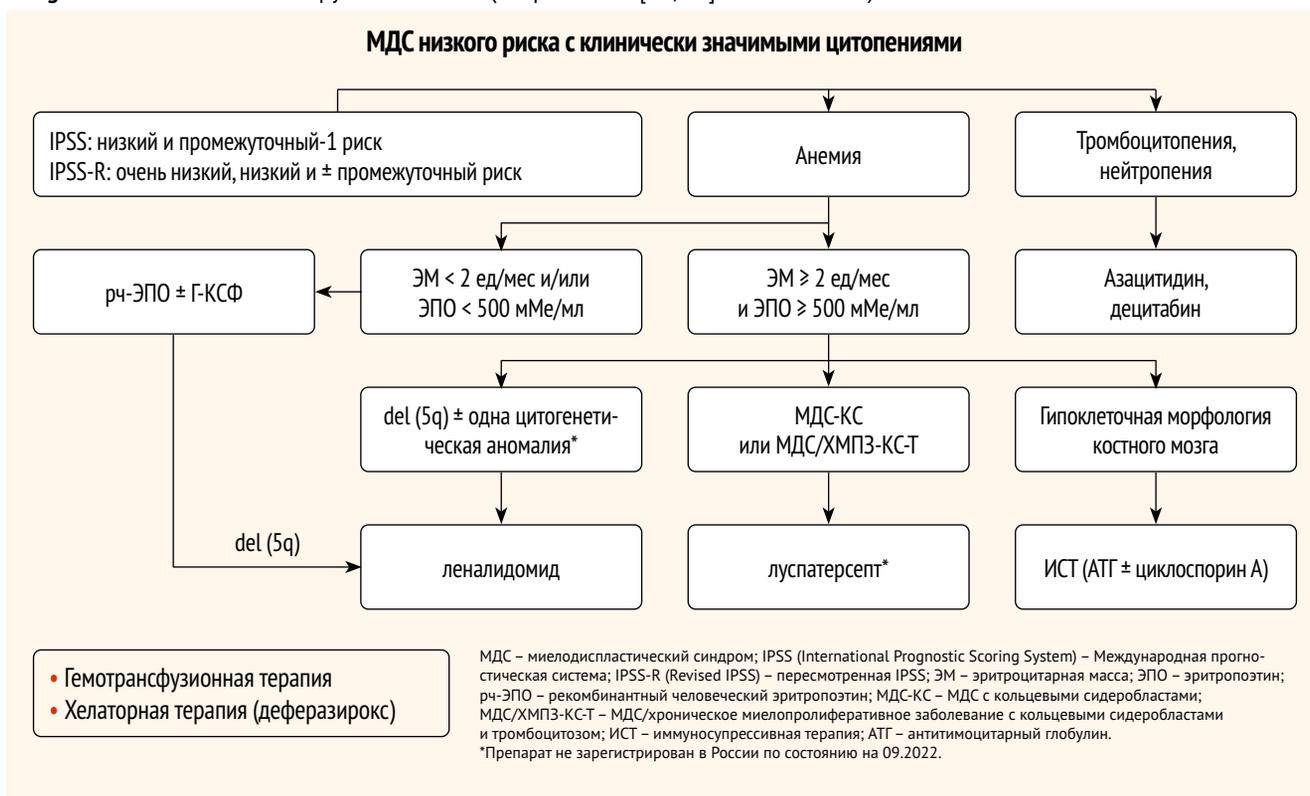
Целевой уровень гемоглобина, которого следует достичь при назначении ЭСП, строго не определен. По мнению американских экспертов (ASH/ASCO 2019), это должно быть минимальное пороговое значение, при котором пациенту не требуется проведения заместительных гемотрансфузий [23]. В рекомендациях ESMO 2018 г. предписывается ориентироваться на стабильный уровень $Hb 120$ г/л без гемотрансфузий (I, A) [29].

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРИТРОПОЭСТИМУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) – это гетерогенная группа клональных заболеваний, возникающих на уровне стволовой гемопоэтической клетки и манифестирующих цитопениями (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) в результате неэффективности гемопоэза [31]. МДС характеризуется высоким риском трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Анемия является ведущим клиническим симптомом 80–85% случаев МДС [32]. Алгоритм выбора первой линии терапии при МДС низкого риска представлен на *рис. 2*.

Назначение ЭСП при МДС имеет определенные особенности по сравнению с таковым при солидных и лимфопролиферативных опухолях. У большинства больных с МДС, как правило, не бывает дефицита железа, а, наоборот, актуальна хелаторная терапия для устранения вторичной перегрузки железом, являющейся следствием неадекватного эритропоэза и регулярных трансфузий донорских эритроцитов.

● **Рисунок 2.** Модель выбора терапии МДС низкого риска (адаптировано из [29, 33] с дополнениями автора)
 ● **Figure 2.** Low risk MDS therapy choice model (adapted from [29, 33] with additions)



ЭПОЭТИН АЛЬФА И ДАРБЭПОЭТИН АЛЬФА

Эффективность применения рч-ЭПО у пациентов с МДС анализируется в трех метаанализах. В первой работе обобщены результаты 56 контролируемых исследований (n = 2004) по применению эпоэтина альфа при МДС низкого риска [34]. Общая частота эритроидного ответа по всем исследованиям составила 32,1%. Вероятность ответа была выше у пациентов с концентрацией ЭПО сыворотки крови < 500 мМЕ/мл при длительном применении эпоэтина (>20 нед.) по сравнению с коротким (≤12 нед.) и у пациентов, получающих супплементацию препаратами железа. Вклад сопутствующего назначения Г-КСФ оказался незначительным (38,3% ответов против 32,1%). Во второй метаанализ было включено 22 исследования эпоэтина альфа (n = 925) и 8 работ по дарбэпоэтину альфа (n = 389) [35]. Авторы не нашли различий по частоте ответа между двумя препаратами (57,6% против 59,4%; p = 0,8). Вероятность успеха была выше у пациентов с такими морфологическими вариантами МДС по классификации FAB, как рефрактерная анемия (РА) и рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (РАКС) (p < 0,001), уровнем ЭПО сыворотки крови < 500 МЕ/л (p = 0,007) и в случае применения фиксированных, а не рассчитанных по массе тела дозировок рч-ЭПО (p < 0,001). И наконец, в третьей статье авторы проанализировали 15 соответствующих исследований (n = 741) и показали большую частоту ответа в случае эскалации дозы эпоэтина альфа (при недостаточном ответе) до 60–80 тыс. МЕ в неделю

(64,5%) по сравнению с неизменяемыми стандартными 30–40 тыс. МЕ в неделю (49%; p = 0,001) и по сравнению с комбинацией рч-ЭПО с Г-КСФ или ГМ-КСФ (50,6%; p = 0,007) [36]. В когорте пациентов с МДС, зависимых от переливания донорских эритроцитов, частота достижения независимости от гемотрансфузий составила 28,8% на монотерапии эпоэтином альфа и 24,8% – в случае комбинации препарата с Г-КСФ, таким образом, демонстрируя отсутствие значимых различий.

Риск тромботических осложнений у пациентов с МДС, получающих рч-ЭПО, по всей видимости, практически отсутствует. Объяснение в данном случае заключается в том, что при МДС, в отличие от пациентов с солидными опухолями, проблематично получить Hb > 120 г/л, когда, собственно, и появляется риск соответствующих венозных и артериальных тромбозов [37].

Согласно текущим клиническим рекомендациям оптимальными кандидатами для терапии рч-ЭПО являются пациенты с МДС низкого риска с уровнем эндогенного ЭПО < 500 мМЕ/мл и невысокой трансфузионной нагрузкой, составляющей менее 2 ед. ЭМ в месяц (рис. 2) [29, 33]. Особенности применения рч-ЭПО у пациентов с МДС иллюстрируются представленным ниже клиническим случаем.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 69 лет обратился за консультативной помощью гематолога с жалобами на общую слабость и нарастающую одышку при физической нагрузке, которые беспокоили его в течение последних 3 мес. Около

20 лет страдает бронхиальной астмой. Принимает ингаляционные кортикостероиды. Курил более 20 лет по 1 пачке сигарет в день. Последние 10 лет не курит. Хроническая обструктивная болезнь легких. Дыхательная недостаточность II ст. Две недели назад выписался из терапевтического стационара, где по поводу анемии было перелито 2 дозы ЭМ. Из семейного анамнеза известно, что мать пациента страдала гипертонической болезнью. Отец умер в возрасте 85 лет от рака предстательной железы. Других сведений нет.

Пациенту проведено следующее обследование:

Общий анализ крови: Hb 88 г/л, лейкоциты $3,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов $1,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $96 \times 10^9/\text{л}$. Бластов и других ранних форм в мазке периферической крови нет (рис. 3).

Миелограмма: клеточность костного мозга составляет 70–80% от возрастной нормы за счет умеренной гипоплазии эритроидного ростка. Бласты – 3%. Признаки дизэритропоэза (неровные контуры клеток, двудерные формы), дисгранулоцитопоэза (гипогранулярные формы) и дисмегакариоцитопоэза (микроформы, разделение ядер на доли).

Кариотип: 46, XY, del(20q).

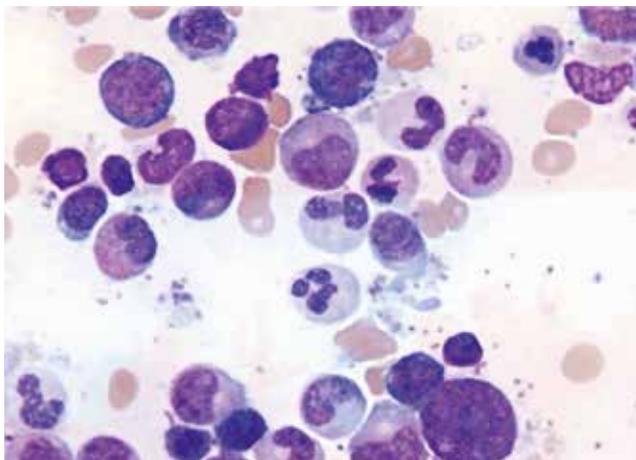
ЭПО сыворотки крови: 380 мМЕ/мл.

По результатам обследования был установлен диагноз МДС с мультилинейной дисплазией, промежуточно-го риска 1 по IPSS (0,5 баллов) и промежуточного риска по R-IPSS (3,5 баллов). Пациенту был назначен эпоэтин альфа (Эральфон®) в дозе 40 000 МЕ в неделю. Через 4 нед. концентрация Hb повысилась до 110 г/л. Ответ продержался около 16 нед., после чего Hb вновь снизился. Увеличение дозы эпоэтина альфа до 60 000 МЕ в неделю успеха не имело. По данным проведенного обследования подтверждена прогрессия и клональная эволюция МДС:

Общий анализ крови: Hb 73 г/л, лейкоциты $1,1 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов $0,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $80 \times 10^9/\text{л}$. Бластов нет.

● **Рисунок 3.** Мазок крови пациента с миелодиспластическим синдромом с мультилинейной дисплазией (фото из архива автора)

● **Figure 3.** Blood smear of a patient with MDS with multilineal dysplasia (photo courtesy of the author)



Миелограмма: костный мозг гиперклеточный, бласты 17 и 19% (в мазках костного мозга с интервалом в 2 нед.), признаки дисплазии 3 ростков миелопоэза.

Кариотип: 45, XY, -7, del(20q), add(6)(q21).

Таким образом, у пациента была выявлена клональная прогрессия заболевания и потребовался переход на терапию для МДС высокого риска. Ограниченная эффективность терапии (ответ около 16 нед.) может быть связана с промежуточным риском МДС по R-IPSS и мультилинейным характером миелодисплазии. Известно, что результаты применения ЭСП лучше при нормальной ширине эритроидного ростка и однолинейной дисплазии [28]. В адекватно подобранной популяции пациентов в среднем ответ удерживается около 2 лет.

ЛЕНАЛИДОМИД

Препаратом выбора для пациентов с МДС низкого риска в случае обнаружения del(5q) является противоопухолевый иммуномодулятор (IMiD) леналидомид [38]. При назначении леналидомида, помимо непосредственно del(5q), допустимо наличие одной любой дополнительной хромосомной аберрации, за исключением патологии хромосомы 7. Основным механизмом действия леналидомида при МДС с del(5q) является опосредованная через цереблон протеасомная деградация фермента казеинкиназы 1α (СК1α) [39]. Для МДС с del(5q) характерна гаплонедостаточность гена CSNK1A1, расположенного на длинном плече хромосомы 5 и кодирующего СК1α [40]. Ключевую ролью СК1α является регуляция канонического сигнального пути Wnt/β-катенин, осуществляющего контроль пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток [41]. Деградация СК1α в процессе терапии леналидомидом приводит к селективной эрадикации опухолевого клона, несущего del(5q) [42].

Рекомендуемая доза леналидомида составляет 10 мг в сутки с 1-го по 21-й день 28-дневных повторяющихся циклов (схема 1–21/28). Эффективность леналидомида была доказана в исследовании 3-й фазы MDS-004 в сравнении с плацебо по лучшей частоте эритроидного ответа (61,0% против 5,9%), случаев достижения независимости от гемотрансфузий (длительность ≥ 18 дней; 57,7% против 2,2%) и цитогенетическому ответу (56,8% против 0%) [43, 44]. Риск прогрессии в ОМЛ в течение 2 лет составил 12,6% против 16,7%, а медиана ОВ – 4,0 против 2,9 года соответственно ($p = 0,28$). Еще в одном исследовании было показано, что комбинирование леналидомида с эпоэтином альфа позволяет повысить частоту эритроидного ответа у пациентов МДС с del(5q) до 86%, однако данные получены на ограниченном количестве пациентов [45].

Целесообразность профилактики тромбозомболических осложнений у пациентов с МДС, получающих леналидомид, не определена, однако в одном из исследований тромбозы возникли у 4 (17%) из 24 пациентов, что говорит о значимом риске [46]. Тромбозы имели место в основном у ответивших пациентов с относительно высоким гемоглобином. По всей видимости, профилактика тромбозов все же рациональна.

ЛУСПАТЕРСЕПТ

Терапевтическая молекула луспатерсепта представляет собой специфический химерный белок, состоящий из внеклеточного домена рецептора активина IIA (ActRIIA) и присоединенного к нему Fc-домена иммуноглобулина G1 (IgG1) человека [47]. Лигандами для ActRIIA являются белки, относящиеся к семейству трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Одной из регуляторных функций TGF- β является способность к индукции апоптоза и остановке клеточного цикла, что в случае МДС-КС реализуется патологическим ингибированием поздних стадий дифференцировки эритробластов. Луспатерсепт блокирует данный механизм посредством связывания с таргетными лигандами TGF- β с последующим зависимым подавлением подконтрольных белков системы сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипции (Smad2/3). В итоге удается активировать созревание клеток на поздних стадиях эритропоэза и восстановить гемопоэз.

Данные по эффективности и безопасности луспатерсепта были получены в результате проведения исследования 3-й фазы MEDALIST у пациентов с МДС-КС, зависимых от гемотрансфузий [48]. Преимущество луспатерсепта в сравнении с плацебо за первые 24 нед. терапии получено по частоте достижения независимости от трансфузий донорских эритроцитов (≥ 8 нед.; 38% против 13%; $p < 0,001$) и большей вероятности эритроидного ответа (53% против 9%; $p < 0,001$). Препарат назначается в дозе 1 мг/кг в виде подкожной инъекции каждые 3 нед. и предназначен для лечения пациентов с МДС-КС и МДС/хроническое миелопролиферативное заболевание с кольцевыми сидеробластами и тромбоцитозом (МДС/ХМПЗ-КС-Т). Луспатерсепт был одобрен FDA в США в качестве второй линии терапии у пациентов с неэффективностью ЭСП.

РОКСАДУСТАТ

Роксадустат представляет собой пероральный ингибитор HIF-PH. Одобрение на клиническое применение препарата было получено в Китае, Японии, ЕС в 2020–2021 гг. и России в 2022 г. для лечения анемии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), получающих и не получающих заместительную почечную терапию. Разрешение FDA в США не было получено из-за опасений повышенного риска тромботических осложнений по сравнению с плацебо. Для подтверждения эффективности и безопасности роксадустата у пациентов с анемией, ассоциированной с ХБП, было проведено несколько плацебо-контролируемых исследований 3-й фазы [49, 50].

В настоящее время роксадустат изучается в рамках исследования 2/3 фазы у пациентов от очень низкого до промежуточного риска по R-IPSS и ограниченной трансфузионной нагрузкой (1–4 единицы ЭМ за 8 нед.) [51]. По условиям протокола у пациентов должен быть низкий уровень эндогенного ЭПО (< 400 мМЕ/мл)

и не должна проводиться терапия ЭПС в течение последних 8 нед. В начале 2022 г. были опубликованы результаты открытой части исследования ($n = 24$), нацеленной на определение оптимальной дозы препарата. Пациенты прослежены в течение 52 нед. Независимости от гемотрансфузий достигли 38% пациентов, а снижение потребности на $\geq 50\%$ к 54-й нед. было подтверждено в 58% случаев. Профиль нежелательных явлений соответствовал ранее полученным данным. Летальных исходов или прогрессии в ОМЛ не было.

ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Использование иммуносупрессивной терапии (циклоsporин А, АТГ) при МДС низкого риска в основном ограничено случаями с гипоклеточной морфологией костного мозга (клеточность $< 20\%$), приближающими их к апластической анемии [52].

ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

В целом показанием для назначения ЭСП у пациентов с лимфопролиферативными опухолями является анемия, индуцированная противоопухолевой терапией [23, 29]. В некоторых исследованиях было показано, что применение ЭСП может стимулировать рост опухоли, поэтому не рекомендуется назначать их на этапе индукционной терапии пациентам, у которых предполагается достижение полной ремиссии и длительная ОВ. В то же время нет очевидных противопоказаний для назначения ЭСП пациентам, которые уже достигли статуса ремиссии и получают химиотерапию консолидации или поддерживающую терапию. Очевидным образом нецелесообразно назначение ЭСП пациентам с прогрессией злокачественной опухоли с целью коррекции анемии, вызванной самой опухолью.

Важным аспектом, который необходимо учитывать при назначении ЭСП, является проблема тромбоэмболических осложнений. Риск тромбозов при ММ достаточно высок. Вероятность возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), включая тромбозы глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА, за 5 лет наблюдения выше в 4,6 раза, чем в общей популяции, а артериальных тромбозов (инфаркт миокарда, инсульт головного мозга) приблизительно в 1,5 раза [53]. Противомиеломная терапия повышает риск тромбозов особенно в случае, если в схемы входят иммуномодулирующие препараты (леналидомид, помалидомид). В частности, при отсутствии профилактики применение схемы RD (леналидомид, дексаметазон) приводит к ВТЭО в 15–19% случаев [54, 55].

Для оценки риска ВТЭО у пациентов с ММ предложен ряд прогностических шкал. Представленная ниже модель (табл. 2) была отработана на когорте из более 4 000 пациентов с ММ в соответствии с прогностическими критериями, рекомендуемыми экспертами

- **Таблица 2.** Шкала рисков ВТЭО у пациентов с множественной миеломой [56]
- **Table 2.** VTE risk assessment in patients with multiple myeloma [56]

Предикторы	Баллы
Пациенты, получающие терапию с применением нижеперечисленных препаратов:	
• IMiDs (талидомид, леналидомид, помалидомид)	4
• Эритропоэз-стимулирующие препараты (ЭСП)	1
• Доксорубин	3
• Дексаметазон в высоких дозах (≥ 480 мг/месяц)	4
• Дексаметазон в низких дозах (160 мг/месяц)	2
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	1
Переломы костей таза и нижних конечностей	4
Этническое происхождение (Азия, острова Тихого Океана)	-3
ВТЭО в анамнезе до диагностики множественной миеломы	5
Центральный венозный катетер	2
Пациенты, получающие низкомолекулярные гепарины или варфарин:	
• в терапевтических дозах	-4
• в профилактических дозах	-3

IMWG (International Myeloma Working Group) и NCCN (National Comprehensive Cancer Network, США) [56].

Частота ВТЭО за первые 6 мес. наблюдения у пациентов, набравших по данной шкале ≤ 3 (стандартный риск), 4–7 (высокий) и ≥ 8 баллов (очень высокий), составила 3,3, 8,3 и 15,2% соответственно. Для пациентов стандартного риска профилактика не требуется, однако таких пациентов немного. Применение ЭСП повышает риск ВТЭО (+1 балл). Одобрены опциями для профилактики ВТЭО в соответствии с рекомендациями IMWG/NCCN являются ацетилсалициловая кислота в дозе 81–325 мг/день, низкомолекулярные гепарины (НМГ) в дозе, эквивалентной 40 мг/день эноксапари-

на, и полные дозы варфарина (целевое МНО 2–3) [57, 58]. Для пациентов группы очень высокого риска выбором будут НМГ или варфарин.

ВЫВОДЫ

Таким образом, рч-ЭПО являются важной опцией терапии анемии у пациентов со злокачественными опухолями, получающих миелосупрессивную химиотерапию. Не следует назначать ЭСП, если пациент не получает химиотерапию. Единственным исключением является МДС низкого риска, когда применение рч-ЭПО является одним из основных методов активации эритропоэза при симптоматической анемии.

От ЭСП следует воздержаться у пациентов с лимфо-пролиферативными опухолями в ходе проведения индукционной терапии с целью достижения ремиссии и длительной ОВ. Назначение рч-ЭПО целесообразно находящимся в ремиссии больным с анемией, обусловленной проведением консолидационной или поддерживающей химиотерапии. У пациентов с ММ, получающих IMiD и глюкокортикостероиды, назначение ЭСП повышает риск ВТЭО и требует внимательного отношения к мерам профилактики этого осложнения.

Целевой уровень Hb не должен превышать 120 г/л. В процессе лечения следует своевременно корректировать дозу рч-ЭПО в зависимости от ответа.

Супплементацию препаратами железа целесообразно проводить всем пациентам, получающим рч-ЭПО, вне зависимости от исходной концентрации ферритина и сывороточного железа. Исключением являются пациенты с МДС, которые, как правило, страдают вторичной перегрузкой железом.



Поступила / Received 10.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2022
Принята в печать / Accepted 29.09.2022

Список литературы / References

1. Павлов А.Д., Моршаклова Е.Ф., Румянцев А.Г. *Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 304 с.
Pavlov A.D., Morshakova E.F., Rumiyansev A.G. *Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Molecular and clinical aspects.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 304 p. (In Russ.)
2. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б. и др. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли.* 2021;(3s2–2):17–24. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-36>.
Orlova R.V., Gladkov O.A., Kutakova S.I., Kopp M.V., Koroleva I.A., Lariionova V.B. et al. Practical recommendations for the treatment of anemia in malignant neoplasms. *Malignant Tumors.* 2021;(3s2–2):17–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-36>.
3. Tonia T., Mettler A., Robert N., Schwarzer G., Seidenfeld J., Weingart O. et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):CD003407. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003407.pub5>.
4. Hagerty K. Continued regulatory actions affecting the use of erythropoiesis-stimulating agents. *J Oncol Pract.* 2008;4(6):267–270. <https://doi.org/10.1200/JOP0863501>.
5. Leyland-Jones B., Bondarenko I., Nemsadze G., Smirnov V., Litvin I., Kakhreidze I. et al. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Study of Epoetin Alfa Versus Best Standard of Care in Anemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving Standard Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;34(11):1197–1207. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.5649>.
6. Park L.C., Song Y.J., Kim D.J., Kim M.J., Jo J.C., Lee W.S. et al. The effects of erythropoiesis-stimulating agents on the management of chemotherapy-induced anemia and tumor growth in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Int J Cancer.* 2019;145(9):2459–2467. <https://doi.org/10.1002/ijc.32328>.
7. Gascón P., Nagarkar R., Šmakal M., Syrigos K.N., Barrios C.H., Sánchez J.C. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Noninferiority Study of the Long-Term Safety and Efficacy of Darbepoetin Alfa for Chemotherapy-Induced Anemia in Patients With Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15(2):190–202. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.10.005>.
8. Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother.* 2013;40(5):302–309. <https://doi.org/10.1159/000356193>.
9. Lai P.H., Everett R., Wang F.F., Arakawa T., Goldwasser E. Structural characterization of human erythropoietin. *J Biol Chem.* 1986;261(7):3116–3121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3949763>.
10. Dahl S.L., Bapst A.M., Khodo S.N., Scholz C.C., Wenger R.H. Fount, fate, features, and function of renal erythropoietin-producing cells. *Pflugers Arch.* 2022;474(8):783–797. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02714-7>.
11. Yeo E.J., Cho Y.S., Kim M.S., Park J.W. Contribution of HIF-1alpha or HIF-2alpha to erythropoietin expression: in vivo evidence based on chromatin immunoprecipitation. *Ann Hematol.* 2008;87(1):11–17. <https://doi.org/10.1007/s00277-007-0359-6>.

12. Powell J.S., Berkner K.L., Lebo R.V., Adamson J.W. Human erythropoietin gene: high level expression in stably transfected mammalian cells and chromosome localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(17):6465–6469. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.17.6465>.
13. Orlando I.M.C., Lafleur V.N., Storti F., Spielmann P., Crowther L., Santambrogio S. et al. Distal and proximal hypoxia response elements cooperate to regulate organ-specific erythropoietin gene expression. *Haematologica*. 2020;105(12):2774–2784. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236406>.
14. Ziello J.E., Jovin I.S., Huang Y. Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. *Yale J Biol Med*. 2007;80(2):51–60. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18160990>.
15. Cockman M.E., Masson N., Mole D.R., Jaakkola P., Chang G.W., Clifford S.C. et al. Hypoxia inducible factor- α binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Biol Chem*. 2000;275(33):25733–25741. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002740200>.
16. Dhillion S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(5):563–572. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>.
17. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011;589(6):1251–1258. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>.
18. Rainville N., Jachimowicz E., Wojchowski D.M. Targeting EPO and EPO receptor pathways in anemia and dysregulated erythropoiesis. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(3):287–301. <https://doi.org/10.1517/14728222.2016.1090975>.
19. Miyake T., Kung C.K., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem*. 1977;252(15):5558–5564. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467>.
20. Bruce G., Schulga P., Reynolds B.C. Use of erythropoiesis-stimulating agents in children with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J*. 2022;15(8):1483–1505. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac058>.
21. Egrie J.C., Dwyer E., Browne J.K., Hitz A., Lykos M.A. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. *Exp Hematol*. 2003;31(4):290–299. [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(03\)00006-7](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(03)00006-7).
22. Piotr B., Mariusz S., Jacek R. Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta as a Novel Erythropoiesis Stimulating Agent with Possible Nephroprotective and Cardiovascular Protective Effects in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(4):303–308. <https://doi.org/10.2174/1389201018666170127104801>.
23. Bohlius J., Bohlike K., Castelli R., Djulbegovic B., Lustberg M.B., Martino M. et al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. *Blood Adv*. 2019;3(8):1197–1210. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030387>.
24. Braschi C., Doucette J., Chari A. Characteristics of Vitamin B12 Deficiency in Patients With Plasma Cell Disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):e65–e69. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.001>.
25. Buchrits S., Itzhaki O., Avni T., Raanani P., Gafter-Gvili A. Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2022;11(14):4156. <https://doi.org/10.3390/jcm11144156>.
26. Tan J., Du S., Zang X., Ding K., Ginzburg Y., Chen H. The addition of oral iron improves chemotherapy-induced anemia in patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Int J Cancer*. 2022;151(9):1555–1564. <https://doi.org/10.1002/ijc.34142>.
27. Koleini N., Shapiro J.S., Geier J., Ardehali H. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. *J Clin Invest*. 2021;131(11):e148671. <https://doi.org/10.1172/JCI148671>.
28. Hellström-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G., Ahlgren T., Dahl I.M.S., Dybedal I. et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003;120(6):1037–1046. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04153.x>.
29. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., Dicano M., Gascón P., Glaspy J. et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(4 Suppl):iv271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy523>.
30. Cheson B.D., Greenberg P.L., Bennett J.M., Lowenberg B., Wijermans P.W., Nimer S.D. et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419–425. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-10-4149>.
31. Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Румянцев А.Г. Миелодиспластические синдромы: терапевтические проблемы и решения (обзор литературы). *Онкогематология*. 2012;(2):57–66. Режим доступа: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/63>. Semochkin S.V., Tolstykh T.N., Romyantsev A.G. Myelodysplastic syndromes: therapeutic problems and decisions (review). *Oncohematology*. 2012;(2):57–66. (In Russ.) Available at: <https://oncohematology.abvpress.ru/ongm/article/view/63>.
32. Santini V. Advances in myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Oncol*. 2021;33(6):681–686. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000790>.
33. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В., Семочкин С.В., Афанасьев Б.В., Морозова Е.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых (2015). *Гематология и трансфузиология*. 2016;(1–54):1–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25675108&ysclid=8hoegzl7sx441245067>. Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V., Semochkin S.V., Afanasyev B.V., Morozova E.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes adults. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2016;(1–54):1–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25675108&ysclid=8hoegzl7sx441245067>.
34. Ross S.D., Allen I.E., Probst C.A., Sercus B., Crean S.M., Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2007;12(10):1264–1273. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-10-1264>.
35. Moyo V., Lefebvre P., Duh M.S., Yektashenas B., Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008;87(7):527–536. <https://doi.org/10.1007/s00277-008-0450-7>.
36. Mundle S., Lefebvre P., Vekeman F., Duh M.S., Rastogi R., Moyet V. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer*. 2009;115(4):706–715. <https://doi.org/10.1002/cncr.24090>.
37. Smith S.W., Sato M., Gore S.D., Baer M.R., Ke X., McNally D., Davidoff A. Erythropoiesis-stimulating agents are not associated with increased risk of thrombosis in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012;97(1):15–20. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.051755>.
38. Santini V., Giagounidis A., Pelligra C.G., Franco-Villalobos C., Tang D., Morison J. et al. Impact of Lenalidomide Treatment on Overall Survival in Patients With Lower-Risk, Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(9):e874–e883. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.05.001>.
39. Семочкин С.В. Механизмы действия противоопухолевых иммуномодуляторов – от тератогенности к терапии множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология*. 2022;(2):240–260. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>. Semochkin S.V. Mechanisms of action of immunomodulatory drugs – from teratogenicity to treatment of multiple myeloma. Russian journal of hematology and transfusiology. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2022;(2):240–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-2-240-260>.
40. Wang L., Fidler C., Nadig N., Giagounidis A., Porta M.G.D., Malcovati L. et al. Genome-wide analysis of copy number changes and loss of heterozygosity in myelodysplastic syndrome with del(5q) using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *Haematologica*. 2008;93(7):994–1000. <https://doi.org/10.3324/haematol.12603>.
41. Clevers H., Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell*. 2012;149(6):1192–1205. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.012>.
42. Schneider R.K., Adema V., Heckl D., Järås M., Mallo M., Lord A.M. et al. Role of casein kinase 1A1 in the biology and targeted therapy of del(5q) MDS. *Cancer Cell*. 2014;26(4):509–520. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.08.001>.
43. Fenaux P., Giagounidis A., Selleslag D., Beyne-Rauzy O., Mufti G., Mittelman M. et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765–3776. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-330126>.
44. Giagounidis A., Mufti G.J., Mittelman M., Sanz G., Platzbecker U., Muus P. et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur J Haematol*. 2014;93(5):429–438. <https://doi.org/10.1111/ejh.12380>.
45. Komrokji R.S., Lancet J.E., Swern A.S., Chen N., Paleveda J., Lush R. et al. Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa in lower-risk patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2012;120(17):3419–3424. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-415661>.
46. Alkharabseh O.A., Saadeh S.S., Zblewski D.L., Gangat N., Begna K.H., Elliott M.A. et al. Frequency of venous thrombotic events in patients with myelodysplastic syndrome and 5q deletion syndrome during lenalidomide therapy. *Ann Hematol*. 2019;98(2):331–337. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3509-0>.
47. Kubasch A.S., Fenaux P., Platzbecker U. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood Adv*. 2021;5(5):1565–1575. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.202002177>.
48. Fenaux P., Platzbecker U., Mufti G.J., Garcia-Manero G., Buckstein R., Santini V. et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020;382(2):140–151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908892>.
49. Fishbane S., Pollock C.A., El-Shahawy M., Escudero E.T., Rastogi A., Vanet B.P. et al. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia

- in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol.* 2022;33(4):850–866. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020111638>.
50. Csiky B., Schömig M., Esposito C., Barratt J., Reusch M., Valluri U., Sulowicz W. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). *Adv Ther.* 2021;38(10):5361–5380. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01904-6>.
 51. Henry D.H., Glaspjy J., Harrup R., Mittelman M., Zhou A., Carraway H.E. et al. Roxadustat for the treatment of anemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome: Open-label, dose-selection, lead-in stage of a phase 3 study. *Am J Hematol.* 2022;97(2):174–184. <https://doi.org/10.1002/ajh.26397>.
 52. Stahl M., DeVeaux M., de Witte T., Neukirchen J., Sekeres M.A., Brunner A.M. et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Advances.* 2018;2(14):1765–1772. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018019414>.
 53. Kristinsson S.Y. Thrombosis in multiple myeloma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010(1):437–444. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.437>.
 54. Weber D.M., Chen C., Niesvizky R., Wang M., Belch A., Stadtmauer A.E. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2133–2142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070596>.
 55. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S., Fonseca R., Vesole D.H., Williams M.E. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):29–37. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70284-0).
 56. Sanfilippo K.M., Luo S., Wang T.F., Fiala M., Schoen M., Wildes T.M. et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol.* 2019;94(11):1176–1184. <https://doi.org/10.1002/ajh.25603>.
 57. Palumbo A., Cavo M., Bringhen S., Zamagni E., Romano A., Patriarca F. et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):986–993. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.6844>.
 58. Streiff M.B., Holmstrom B., Angelini D., Ashrani A., Bockenstedt P.L., Chesney C. et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(11):1289–1303. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0084>.

Информация об авторе:

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга, Московский научный-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; semochkin_sv@rsmu.ru

Information about the author:

Sergey V. Semochkin, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of High-Dose Chemotherapy with Bone Marrow Transplantation Unit, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; semochkin_sv@rsmu.ru

Опыт терапии акалабрутинибом у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов

И.С. Пискунова , <https://orcid.org/0000-0003-1571-3161>, piskunova.i@blood.ru

Т.Н. Моисеева, <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>, moiseeva.t@blood.ru

Л.С. Аль-Ради, <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>, alradi.l@blood.ru

Л.В. Пластинина, <https://orcid.org/0000-0001-5396-2113>, dr.plastinina@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Резюме

Введение. Благодаря научным достижениям и открытиям в изучении биологии опухолевых клеток появились новые эффективные препараты для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (ХЛЛ/ЛМЛ). На сегодняшний день существуют препараты с разными точками приложения на молекулярном уровне. Одним из таких препаратов является акалабрутиниб, который является селективным ингибитором тирозинкиназы Брутона II поколения и обладает более благоприятным профилем токсичности.

Цель. Оценить эффективность акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ.

Материалы и методы. С февраля 2020 г. в «НМИЦ гематологии» акалабрутиниб (100 мг 2 р/сут внутрь) был назначен 7 пациентам с ХЛЛ/ЛМЛ (средний возраст 64 года). Шестеро пациентов получили акалабрутиниб в 1-й линии терапии, один пациент – во 2-й линии терапии. Средний индекс коморбидности (CIRS) у пациентов составил 10 баллов (диапазон от 8 до 14). У большинства пациентов был выявлен хотя бы один из неблагоприятных факторов прогноза – немутированный статус генов IGHV, аберрация гена TP53 (del17p13 и/или мутация гена TP53), комплексные нарушения кариотипа.

Результаты. При контроле на сроке лечения акалабрутинибом +12 мес. у всех пациентов достигнута частичная ремиссия заболевания (общий ответ 100% в виде регресса В-симптомов, лимфоцитарного лейкоцитоза, спленомегалии). Из наиболее частых нежелательных явлений при приеме акалабрутиниба было отмечено появление головной боли в первый месяц приема препарата, спонтанных подкожных гематом. Гематологической токсичности, инфекционных осложнений, кардиологических осложнений не отмечено. При медиане наблюдения 34 мес. ни у одного пациента не выявлено прогрессии заболевания.

Выводы. Селективный ингибитор тирозинкиназы Брутона акалабрутиниб продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с неблагоприятными факторами риска, хорошую переносимость и минимальную токсичность, в т. ч. у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфома из малых лимфоцитов, ингибитор тирозинкиназы Брутона, акалабрутиниб, ибрутиниб

Для цитирования: Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В. Опыт терапии акалабрутинибом у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов. *Медицинский совет.* 2022;16(22):86–90. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-86-90>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using acalabrutinib therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Inga S. Piskunova , <https://orcid.org/0000-0003-1571-3161>, piskunova.i@blood.ru

Tatiana N. Moiseeva, <https://orcid.org/0000-0001-9591-8508>, moiseeva.t@blood.ru

Liubov S. Al-Radi, <https://orcid.org/0000-0002-6702-9575>, alradi.l@blood.ru

Lyubov V. Plastinina, <https://orcid.org/0000-0001-5396-2113>, dr.plastinina@yandex.ru

National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia

Abstract

Introduction. Thanks to scientific advances and discoveries in the study of tumor cell biology, new effective drugs for the treatment of chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma have emerged. Currently, there are drugs with different application points at the molecular level. One such drug is acalabrutinib, which is a selective second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase and has a more favorable toxicity profile.

Objective. To evaluate the efficacy of acalabrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma.

Materials and methods. Since February 2020 acalabrutinib (100 mg 2 p/day orally) has been administered to 7 patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (mean age 64 years) at the Hematology Research Center. Six patients received acalabrutinib in 1st-line therapy and one patient received acalabrutinib in 2nd-line therapy. The mean comorbidity index (CIRS) of the patients was 10 points (range, 8 to 14). Most patients had at least one of the adverse prognostic factors - IGHV nonmutated gene status, TP53 gene aberration (del17p13 and/or TP53 gene mutation), complex karyotype disorders.

Results. All patients achieved partial remission of the disease (overall response 100% in the form of regression of B-symptoms, lymphocytic leukocytosis, splenomegaly) at the control period of treatment with acalabrutinib +12 months. The most frequent adverse events when taking acalabrutinib were the occurrence of headache in the first month of taking the drug, spontaneous subcutaneous hematomas. No hematologic toxicity, infectious complications, or cardiac complications were noted. At a median follow-up of 34 months, no patient showed disease progression.

Conclusions. The selective Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib has demonstrated high efficacy in patients with adverse risk factors, good tolerability and minimal toxicity, including in comorbid patients.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, Bruton tyrosine kinase inhibitor, acalabrutinib, ibrutinib

For citation: Piskunova I.S., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Plastinina L.V. Experience of using acalabrutinib therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):86–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-86-90>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) / лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ) – самый распространенный вид лейкоза у пожилых пациентов, который характеризуется вариабельным клиническим течением [1]. Лейкемическая трансформация при ХЛЛ инициируется специфическими геномными изменениями, которые нарушают апоптоз клональных В-клеток и приводят к накоплению зрелых CD5-позитивных В-клеток в крови, костном мозге, лимфатических узлах и селезенке [2, 3]. Пятилетняя общая выживаемость пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в 1975 г. составляла 65,1% и с каждым десятилетием увеличивалась благодаря внедрению новых схем лечения на основе иммунных и молекулярных препаратов, достигая 87,2% в 2021 г.¹

ХЛЛ демонстрирует гетерогенное клиническое течение. В ряде случаев на момент установления диагноза симптомы заболевания отсутствуют, лечение не требуется до появления клинических симптомов прогрессирования. Определенные геномные особенности предсказывают более раннее прогрессирование, неэффективность иммунохимиотерапевтических режимов лечения. Среди неблагоприятных факторов прогноза при ХЛЛ выделяют немутированный статус генов IGHV, aberrации гена TP53, комплексные нарушения кариотипа [4, 5]. Ключевым биомаркером неблагоприятного прогноза при ХЛЛ являются aberrации гена TP53 (мутации гена TP53, делеция 17p13). Стандартные курсы иммунохимиотерапии (ИХТ) у пациентов с данной aberrацией не эффективны [6–8]. ИХТ сопряжена с высоким риском инфекционных осложнений: у 25% пациентов развиваются инфекционные осложнения 3–4-й степени; у 13,1% – вторичные злокачественные новообразования, включая трансформацию Рихтера [9]. Наличие этих проблем ограничивает терапевтические возможности ИХТ.

За последнее десятилетие благодаря появлению новых молекулярных препаратов произошли значительные успехи

в лечении пациентов с ХЛЛ. Передача сигнала через В-клеточный рецептор (BCR) играет важную роль в выживании, пролиферации и адгезии злокачественных В-лимфоцитов [10]. Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК) значительно изменили эффективность лечения ХЛЛ/ЛМЛ. Ибрутиниб – первый таргетный препарат, который продемонстрировал улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в 4 рандомизированных исследованиях фазы 3 по сравнению со стандартными методами иммунохимиотерапии [10–12]. Ибрутиниб одобрен для лечения ХЛЛ/ЛМЛ в 1-й линии и при рецидиве, продемонстрировал высокую эффективность во всех группах, в том числе у пациентов с del(17p) [11, 13]. Показано, что у пациентов с aberrациями гена TP53, получающих терапию ибрутинибом, показатели 5-летней БРВ и ОВ составили 70 и 85% соответственно, тогда как медиана БРВ при лечении по схеме FCR составила всего 15 мес. [7, 14]. Достижение высоких показателей БРВ и ОВ, высокого качества жизни привели к широкому применению ибрутиниба в клинической практике. Наряду с этим накопленный клинический опыт выявил повышенный риск фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии. В исследованиях RESONATE-2 и RESONATE частота фибрилляции предсердий составила 16 и 11% соответственно, а частота артериальной гипертензии – 26 и 20% соответственно, прекращение терапии по причине нежелательных явлений было у 12–28% пациентов [11, 13, 15]. Доказано, что токсичность ибрутиниба связана с подавлением не только тирозинкиназы Брутона, но и других родственных киназ, таких как PI3K-Akt (через тес протеинтирозинкиназу), С-концевой киназы Src и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), который играет роль в регуляции работы сердечных миоцитов [16].

Прекращение терапии ибрутинибом по причине токсичности является важной терапевтической проблемой. Недавнее внедрение ингибитора тирозинкиназы Брутона II поколения с более селективным профилем ингибирования киназ – акалабрутиниба – позволило преодолеть эту проблему благодаря снижению токсичности и улуч-

¹ The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer Stat Facts:Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>; 2021.

шения переносимости [17]. В прямом сравнительном исследовании ибрутиниба и акалабрутиниба у ранее не леченных пациентов было показано, что частота случаев мерцательной аритмии / трепетания предсердий всех степеней тяжести была значительно ниже при применении акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом (9,4 против 16,0%; $p = 0,02$), при этом медиана БРВ составила 38,4 мес. в обеих группах [18].

В ряде исследований было показано, что акалабрутиниб эффективен у пациентов с непереносимостью ибрутиниба за счет снижения токсичности и нежелательных явлений, которые были выявлены на фоне терапии ибрутинибом. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении акалабрутиниба были диарея (53%), головная боль (42%), головокружение (33%), инфекции верхних дыхательных путей (33%) и кашель (30%) [19].

Акалабрутиниб продемонстрировал высокую эффективность в 1-й линии у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, в том числе в группе с неблагоприятными факторами риска: при медиане наблюдения 53 мес., БРВ составила 97%, при том что у 62% пациентов обнаружен немутированный статус генов IGHV, у 18% выявлены аберрации гена TP53. Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, выявлены у 6% пациентов (второе онкологическое заболевание ($n = 4$), инфекции ($n = 2$)) [20]. Таким образом, при одинаковой с ибрутинибом эффективности, акалабрутиниб обеспечивает более благоприятный профиль токсичности в отношении кардиологических осложнений и нежелательных явлений и характеризуется хорошей переносимостью.

Целью данной работы являлась оценка эффективности акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С февраля 2020 г. лечение акалабрутинибом (100 мг 2 раза в сут. внутрь) в «НМИЦ гематологии» получили 7 пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ: 2 мужчин и 5 женщин в возрасте от 52 до 73 лет (средний возраст 64 года). У всех пациентов были показания для проведения специфической терапии в соответствии с рекомендациями по лечению ХЛЛ/ЛМЛ от 2008 г. [21]. Медиана наблюдения в настоящее время составила 34 мес. (29–36 мес.). Оценка общего

состояния пациентов по шкале ECOG 0–26. Средний кумулятивный индекс коморбидности CIRS составил 10 баллов (8–13). Шестеро пациентов получили акалабрутиниб в 1-й линии терапии, один пациент – во 2-й линии. У всех пациентов была выявлена лимфаденопатия и только у 2 пациентов – спленомегалия.

Среди молекулярно-генетических факторов прогноза у 6 пациентов выявлен немутированный статус генов IGHV, у 1 пациента – мутированный статус; del17p13 – у 2 пациентов, мутация гена TP53 – у 1 пациента, комплексные нарушения кариотипа (>3 аберраций) у 3 пациентов. Повышение концентрации $\beta 2$ -микроглобулина более 3,5 мг/мл было выявлено у 5 пациентов, иммунодефицит (снижение нормальных иммуноглобулинов) у 4 пациентов. Первичные данные пациентов приведены в *табл. 1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов на сроке лечения акалабрутинибом +12 мес. и +24 мес. соответственно достигнута и сохраняется частичная ремиссия заболевания, общий ответ 100% (*табл. 2*). Клинический ответ оценивался по соматическому статусу, анализу крови, данным компьютерной томографии. На фоне лечения отмечен регресс В-симптомов, лимфоцитарного лейкоцитоза, спленомегалии. Частичная ремиссия обусловлена выявлением в крови моноклональных В-лимфоцитов (клеток ХЛЛ) при проточной цитофлюориметрии, несмотря на нормальные показатели крови. В начале терапии у 100% пациентов наблюдалось обратимое повышение количества лейкоцитов и лимфоцитов, что является фармакодинамическим эффектом для всех ингибиторов тирозинкиназы Брутона [22]. Медиана времени до разрешения лимфоцитоза после начала терапии составила 14 нед.

Из наиболее частых нежелательных явлений при приеме акалабрутиниба были отмечены появления головной боли в первый месяц приема препарата, спонтанных подкожных гематом. Гематологической токсичности, инфекционных осложнений, кардиологических осложнений не отмечено. При медиане наблюдения 34 мес. ни у одного пациента не выявлено прогрессии заболевания (*табл. 2*).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Characteristics of patients

N	Пол	Возраст (лет)	Линия терапии	Мутационный статус генов IGHV	del 17p13	Мутация TP53	Комплексные нарушения кариотипа	ЛАП	Спленомегалия	$\beta 2$ -микроглобулин >3,5 нг/мл	Снижение концентрации Ig
1	м	70	2	мут	-	-	-	+	+	+	+
2	ж	55	1	немут	+	-	+	+	-	-	+
3	ж	50	1	немут	+	+	+	+	-	+	-
4	ж	64	1	немут	-	-	+	+	-	+	-
5	ж	62	1	немут	-	-	-	+	-	+	+
6	ж	61	1	немут	-	-	-	+	-	-	-
7	м	71	1	немут	-	-	-	+	+	+	+

Примечание. ЛАП – лимфаденопатия; Ig – иммуноглобулины.

- **Таблица 2.** Эффективность акалабрутиниба (n = 7)
- **Table 2.** Efficacy of acalabrutinib (n = 7)

Ответ	Значение
Медиана продолжительности приема акалабрутиниба, мес.	34 (29–36)
Общий ответ, %	100
Прогрессирование заболевания	Нет

В период лечения акалабрутинибом коронавирусную инфекцию (COVID-19) перенесли все пациенты, у части пациентов инфицирование было повторное. Двое пациентов перенесли инфекцию в среднетяжелой форме, потребовалось стационарное лечение с введением глюкокортикостероидов, биологической терапии. У 1 пациента, который заболел в самом начале пандемии, терапия акалабрутинибом была прекращена, когда еще не были известны подходы к терапии при COVID-19 у пациентов на таргетной терапии. После непродолжительной отмены препарата было отмечено увеличение размеров периферических лимфатических узлов, при возобновлении терапии увеличение лимфоузлов регрессировало. В дальнейшем, после появления рекомендаций по лечению онкогематологических пациентов во время пандемии, терапия акалабрутинибом не прерывалась ни у одного пациента с COVID-19 инфекцией.

ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне терапии акалабрутинибом у всех пациентов, большинство из которых имели неблагоприятные факторы риска, была достигнута клинико-гематологическая ремиссия заболевания. Несмотря на это, ни у одного пациента не была достигнута МРБ-негативная полная ремиссия заболевания, что еще раз подчеркивает целесообразность непрерывности терапии ингибиторами ВТК. Это влечет за собой необходимость оценивать переносимость и долгосрочную безопасность терапии, особенно у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями. Кумулятивный риск развития фибрилляции предсердий (13,8%) стал важной проблемой у пациентов, получа-

ших ибрутиниб, и наиболее частой причиной, приведшей к прекращению терапии у 25% пациентов [23, 24]. У наших пациентов, которые получают акалабрутиниб, не было зафиксировано эпизодов развития фибрилляции предсердий, что согласуется с данными клинических исследований (снижение кумулятивного риска фибрилляции предсердий на 48% при терапии акалабрутинибом) [18]. Артериальная гипертензия при применении ибрутиниба была связана с высоким риском смерти, частота случаев артериальной гипертензии также была меньше при применении акалабрутиниба по сравнению с ибрутинибом (9,4 против 23,2%) [25, 26]. Нами не было зафиксировано появления или усугубления степени артериальной гипертензии у наших пациентов.

Акалабрутиниб является селективным ингибитором ВТК, обладает ограниченной активностью в отношении нецелевых киназ, обеспечивает высокую частоту устойчивого ответа у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ и характеризуется хорошей переносимостью, меньшей токсичностью по сравнению с ибрутинибом.

Таким образом, благодаря доказанной низкой частоте нежелательных явлений, акалабрутиниб является более безопасным видом терапии, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный опыт применения акалабрутиниба продемонстрировал высокую эффективность, хорошую переносимость, минимальную токсичность при достижении частичной ремиссии заболевания. Поскольку у большинства пациентов выявлены неблагоприятные факторы высокого риска, это вызывает настороженность в отношении возможных рецидивов. Ожидается, что будущие клинические исследования откроют перспективы оптимальных видов терапии, в том числе за счет комбинированной таргетной терапии с разным механизмом действия. 

Поступила / Received 17.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2022

Принята в печать / Accepted 18.11.2022

Список литературы / References

- Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(1):43–66. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.1.43>.
- Rozman C., Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510193331606>.
- Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2005;352(8):804–815. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041720>.
- International CLL-IPi working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPi): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8).
- Mayr C., Speicher M.R., Kofler D.M., Buhmann R., Strehl J., Busch R. et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006;107(2):742–751. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2093>.
- Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A.M., Busch R., Mayer J. et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164–1174. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5).
- Fischer K., Bahlo J., Fink A.M., Goede V., Herling C.D., Cramer P. et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016;127(2):208–215. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651125>.
- Eichhorst B., Fink A.M., Bahlo J., Busch R., Kovacs G., Maurer C. et al. First-line rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928–942. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30051-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30051-1).
- Kil L.P., de Bruijn M.J., van Hulst J.A., Langerak A.W., Yuvaraj S., Hendriks R.W. Bruton's tyrosine kinase mediated signaling enhances leukemogenesis in a mouse model for chronic lymphocytic leukemia. *Am J Blood Res.* 2013;3(1):71–83. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23359016/>.
- Burger J.A. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(5):460–473. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1908213>.
- Burger J.A., Barr P.M., Robak T., Owen C., Ghia P., Tedeschi A. et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787–798. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x>.
- Shanafelt T.D., Wang X.V., Kay N.E., Hanson C.A., O'Brien S., Barrientos J. et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432–443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817073>.
- Byrd J.C., Hillmen P., O'Brien S., Barrientos J.C., Reddy N.M., Coutre S. et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood.* 2019;133(19):2031–2042. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-870238>.

14. Ahn I.E., Farooqui M.Z.H., Tian X., Valdez J., Sun C., Soto S. et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study. *Blood*. 2018;131(21):2357–2366. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-820910>.
15. Woyach J.A., Ruppert A.S., Heerema N.A., Zhao W., Booth A.M., Ding W. et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812836>.
16. McMullen J.R., Boey E.J., Ooi J.Y., Seymour J.F., Keating M.J., Tam C.S. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014;124(25):3829–3830. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-604272>.
17. Barf T., Covey T., Izumi R., van de Kar B., Gulrajani M., van Lith B. et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;363(2):240–252. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.242909>.
18. Byrd J.C., Hillmen P., Ghia P., Kater A.P., Chanan-Khan A., Furman R.R. et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3441–3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>.
19. Rogers K.A., Thompson P.A., Allan J.N., Coleman M., Sharman J.P., Cheson B.D. et al. Phase II study of acalabrutinib in ibrutinib-intolerant patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2021;106(9):2364–2373. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.272500>.
20. Byrd J.C., Woyach J.A., Furman R.R., Martin P., O'Brien S., Brown J.R. et al. Acalabrutinib in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2021;137(24):3327–3338. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009617>.
21. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446–5456. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>.
22. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E., Burger J.A., Blum K.A., Coleman M. et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497–2506. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-606038>.
23. Brown J.R., Moslehi J., O'Brien S., Ghia P., Hillmen P., Cymbalista F. et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102(10):1796–1805. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.171041>.
24. Shanafelt T.D., Parikh S.A., Noseworthy P.A., Goede V., Chaffee K.G., Bahlo J. et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Lymphoma*. 2017;58(7):1630–1639. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795>.
25. Caldeira D., Alves D., Costa J., Ferreira J.J., Pinto F.J. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211228. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211228>.
26. Dickerson T., Wiczer T., Waller A., Philippon J., Porter K., Haddad D. et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*. 2019;134(22):1919–1928. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000840>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Пискунова И.С.

Концепция и дизайн исследования – Пискунова И.С.

Написание текста – Пискунова И.С.

Сбор и обработка материала – Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В.

Обзор литературы – Пискунова И.С.

Анализ материала – Пискунова И.С.

Редактирование – Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Пластинина Л.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Inga S. Piskunova

Study concept and design – Inga S. Piskunova

Text development – Inga S. Piskunova

Collection and processing of material – Tatiana N. Moiseeva, Liubov S. Al-Radi, Lyubov V. Platinina

Literature review – Inga S. Piskunova

Material analysis – Inga S. Piskunova

Editing – Tatiana N. Moiseeva, Liubov S. Al-Radi, Lyubov V. Platinina

Approval of the final version of the article – Tatiana N. Moiseeva, Liubov S. Al-Radi, Lyubov V. Platinina

Информация об авторах:

Пискунова Инга Самвеловна, к.м.н., врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; piskunova.i@blood.ru

Моисеева Татьяна Николаевна, к.м.н., врач-гематолог, заведующая клинко-диагностическим отделением гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; moiseeva.t@blood.ru

Аль-Ради Любовь Саттаровна, к.м.н., врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; alradi.l@blood.ru

Пластинина Любовь Васильевна, к.м.н., врач-гематолог клинко-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 126167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 44; dr.platinina@yandex.ru

Information about the authors:

Inga S. Piskunova, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Clinical Diagnostic Hematology and Chemotherapy Department with Day Hospital, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; piskunova.i@blood.ru

Tatiana N. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Clinical Diagnostic Hematology and Chemotherapy Department with Day Hospital, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; moiseeva.t@blood.ru

Liubov S. Al-Radi, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Clinical Diagnostic Hematology and Chemotherapy Department with Day Hospital, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; alradi.l@blood.ru

Lyubov V. Platinina, Cand. Sci. (Med.), hematologist, Clinical Diagnostic Hematology and Chemotherapy Department with Day Hospital, National Medical Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 126167, Russia; dr.platinina@yandex.ru

Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией

И.А. Королева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia_samara@mail.ru

М.В. Копп, <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>, mvkopp@mail.ru

Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227

Резюме

Тошнота и рвота являются наиболее частыми и тягостными осложнениями химиотерапии. Неконтролируемая тошнота и рвота приводят к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, нарушению режима химиотерапии. Тошнота и рвота ухудшают результат химиотерапии и прогноз течения болезни. В клинических исследованиях противорвотных препаратов в качестве первичной конечной точки используется показатель полного ответа. Полный ответ – это отсутствие тошноты и рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона является современным препаратом для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией. В состав препарата входят высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-HT3-рецепторов палоносетрон в дозе 0,5 мг. Комбинация нетупитанта и палоносетрона обладает высокой комплаентностью, назначается однократно перед химиотерапией, она позволяет добиться полного контроля острой (0–24 ч) и отсроченной (24–120 ч) тошноты и рвоты при высокоэметогенной химиотерапии. В рандомизированном исследовании (n = 1455) при химиотерапии АС (доксорубин + циклофосфамид) комбинация нетупитанта и палоносетрона привела к полному ответу в течение общей фазы (0–120 ч) у 73,3% пациентов. 78,4% пациентов при комбинации нетупитант / палоносетрон испытали отсутствие влияния на повседневную жизнь из-за тошноты и рвоты. В наблюдательном исследовании реальной клинической практики (n = 1 197) комбинация нетупитанта и палоносетрона при режиме химиотерапии АС (доксорубин + циклофосфамид) полный ответ в течение общей фазы (0–120 ч) был достигнут у 81% больных. Нежелательные явления при применении комбинации нетупитант и палоносетрон минимальны, отмечались запор в 1–8% случаев, головная боль в 1,4–3,6% случаев.

Ключевые слова: антагонисты NK-1-рецепторов, антагонисты 5-HT3-рецепторов, нетупитант / палоносетрон, высокоэметогенная химиотерапия, рвота, тошнота

Для цитирования: Королева И.А., Копп М.В. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона для профилактики тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией. *Медицинский совет*. 2022;16(22):92–101. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-92-101>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oral combination of netupitant and palonosetron for the of nausea and vomiting induced by chemotherapy

Irina A. Koroleva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>, korolevaia_samara@mail.ru

Mikhail V. Kopp, <https://orcid.org/0000-0002-2783-9493>, mvkopp@mail.ru

Medical University "Reaviz"; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia

Abstract

Nausea and vomiting are the most frequent and painful adverse event of chemotherapy. Uncontrolled nausea and vomiting lead to a significant decrease in the quality of life of patients, nutritional insufficiency, breaking of the chemotherapy therapy regimen. Nausea and vomiting worsen the result of chemotherapy and the prognosis of the disease. In clinical studies of antiemetic drugs the "complete response" is used as the primary endpoint. The complete redponse is the absence of nausea and vomiting and the need for additional antiemetic drugs. The oral combination of netupitant and palonosetron is a modern drug for the prevention of nausea and vomiting induced by chemotherapy. This combination includes a highly selective anatagonist of NK1-receptors netupitant at a dose of 300 mg and an antagonist of 5-HT3 receptors palonosetron at a dose of 0.5 mg. The combination of netupitant and palonosetron has high compliance, it is prescribed once before chemotherapy. The combination of netupitant and palonosetron makes it possible to achieve complete control of acute (0–24 hours) and delayed (24–120 hours) nausea and vomiting with highly emetogenic chemotherapy. In a randomized trial (n = 1455) with AC chemotherapy (doxorubicin + cyclophosphamide), the combination of netupitant and palonosetron resulted in a complete response during the general phase (0–120 hours) in 73.3% of patients. 78.4% of patients with the combination of netupitant and palonosteron experienced "no effect on daily life" due to nausea and vomiting. In an observational study of real clinical practice (n = 1197), the combination of netupitant and palonosetron in the AC chemotherapy regimen (doxorubicin + cyclophosphamide) had a complete response during the general phase (0–120 hours) in 81% of patients. Adverse events when using the combination of netupitant and palonosetron are minimal, constipation was noted in 1–8% of cases, headache in 1.4–3.6% of cases.

Keywords: NK-1-receptor antagonists, 5-HT3-receptor antagonists, netupitant / palonosetron, highly emetogenic chemotherapy, vomiting, nausea

ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевая лекарственная терапия является одной из наиболее динамично развивающейся областей современной онкологии. Задача терапии – не только достижение максимального противоопухолевого ответа, но и одновременно сохранение качества жизни пациента на фоне лечения. Поддерживающая терапия – это раздел противоопухолевой терапии, позволяющей нивелировать или уменьшать нежелательные явления цитостатической терапии. Тошнота и рвота (ТиР) при химиотерапии (Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) оцениваются пациентами как наиболее тягостное осложнение химиотерапии. Несмотря на значительные успехи онкологии за последние 20 лет, ТиР остаются наиболее частым осложнением химиотерапии. Развитие неконтролируемой ТиР приводит к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, откладыванию очередного цикла химиотерапии, что в итоге ухудшает и результат противоопухолевой терапии, и прогноз течения болезни в целом. Преодоление этих симптомов является важной задачей эффективного лечения онкологических больных.

Поскольку большинство режимов химиотерапии однодневные, т. е. все цитостатические агенты вводятся в первый день 21- или 14-дневного цикла, то именно по отношению к однодневным циклам терапии различают острую и отсроченную ТиР. Острая рвота развивается в первые 24 ч (0–24 ч) после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой. Отсроченная рвота развивается на 2–5-е сут. (24–120 ч) после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Общей фазой при однодневном режиме химиотерапии называют период, включающий острую и отсроченную фазы (0–120 ч). Условно-рефлекторная ТиР представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку (запах, вид процедурного кабинета). Условно-рефлекторная ТиР формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается ТиР. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Лучшим методом профилактики данного типа ТиР является адекватная антиэметическая защита, начиная уже с первого курса химиотерапии. Неконтролируемая (breakthrough – прорывная) ТиР развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. Рефрактерная ТиР возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения [1].

У больных с распространенными опухолями наблюдается хроническая ТиР [2].

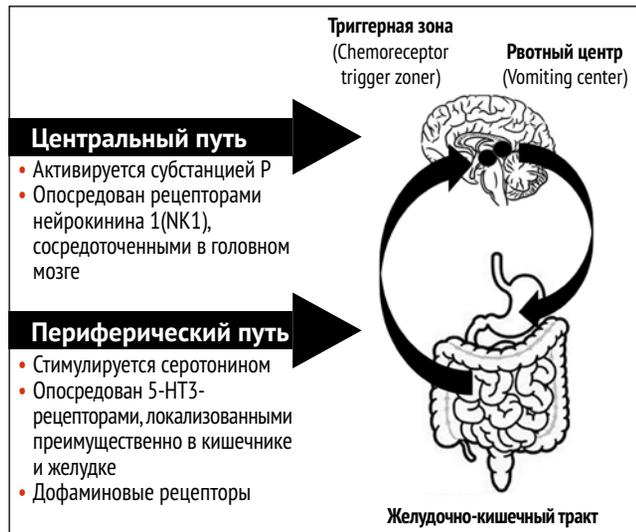
Под уровнем эметогенности понимается риск развития ТиР у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. По способности противоопухолевого агента в виде монотерапии вызывать ТиР препараты разделены на 4 уровня эметогенности противоопухолевых препаратов (высоко-, умеренно, низко- и минимально эметогенные). Высокоэметогенными считаются режимы химиотерапии, при которых частота развития рвоты более 90%, умеренно эметогенными – 30–90%, низкоэметогенными – 10–30%, минимально эметогенными – менее 10% [1, 3]. Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, т. е. эметогенность разовой дозы. Эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Наиболее эметогенным препаратом считается цисплатин. Комбинация умеренно эметогенных противоопухолевых препаратов может повышать эметогенность режима в целом. Так, режим АС (доксорубин + циклофосфамид), который используется при раке молочной железы с 1970 г., формально является умеренно эметогенным (по наиболее эметогенному препарату), но в настоящее время отнесен к высокоэметогенным режимам [1, 4–6].

Увеличивают риск развития ТиР женский пол, возраст пациента моложе 60 лет, ТиР на предшествующем цикле, сочетание в одном режиме химиотерапии антрациклинов и препаратов платины [1, 4–6].

Патогенез рвоты изучен достаточно полно, а изучение тошноты затруднено, т. к. в эксперименте на лабораторных животных и в клинической практике рвоту можно оценить объективно (число эпизодов рвоты), в то время как тошнота является субъективным компонентом эметогенных реакций. ТиР реализуются на 2 уровнях: центральном и периферическом [7]. ТиР при химиотерапии развиваются с участием 5-HT₃-рецепторов серотонина, субстанции Р и дофаминовых рецепторов (рис. 1).

Рвота (т. е. насильственное изгнание желудочно-кишечного содержимого через рот) является высокоорганизованным процессом, координируемым рвотным центром. Рвотный центр находится в продолговатом мозге, он анатомически представлен ядрами солитарного тракта и двигательным ядром блуждающего нерва. Также различают связанную с рвотным центром триггерную зону (chemoreceptor trigger zone), находящуюся в основании четвертого мозгового желудочка. Рвотный центр получает импульсы от различных афферентов, в том числе от периферических структур желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8].

- **Рисунок 1.** Ключевые патофизиологические пути индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты
- **Figure 1.** Key pathways of chemotherapy-induced nausea and vomiting.



Цитостатики воздействуют на энтерохромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин. Серотонин, нейротрансмиттер, отвечающий за возникновение острой ТиР, воздействует на 5-НТЗ-рецепторы. 5-НТЗ-рецепторы серотонина локализуются в 3 основных зонах: в головном мозге (в миндалевидном теле, гиппокампе, хвостом ядре, вставочных нейронах неокортекса), на афферентных нейронах блуждающего нерва и на энтерохромаффинных клетках ЖКТ. То, что данный тип рецепторов серотонина играет важную роль в запуске рвотного рефлекса, было выявлено почти случайно. В XX в. были обнаружены противорвотные свойства некоторых антипсихотиков, и уже позже, с развитием молекулярной биологии, стала ясна причина такого действия – прямое подавление активности соответствующих ядер продолговатого мозга. Серотонин взаимодействует с периферическими и центральными серотониновыми 5-НТЗ-рецепторами. Серотонин освобождается из энтерохромаффинных клеток ЖКТ и окончаний чувствительных нервов под действием токсичных веществ (например, химиотерапевтических противоопухолевых препаратов) или радиации.

Субстанция Р-нейропептид была обнаружена в 1931 г. U.S. von Euler и J. Gaddum. Субстанция Р (SP) воздействует на нейрокининовые рецепторы, участвует во многих процессах в организме человека: кроветворении, микропроницаемости сосудистого русла, нейрогенном воспалении, миграции лейкоцитов, выживаемости клеток и метастатической диссеминации. Представителями семейства тахикининов кроме субстанции Р (SP) являются нейрокинин А (NKA) и нейрокинин В (NKВ) [9]. Различают 3 типа нейрокининовых рецепторов – NK1, NK2, NK3, они могут локализоваться в различных периферических органах и в ЦНС [10]. NK1-рецепторы и его агонист субстанция Р (SP) являются частью целого ряда патологических процессов, такие как боль, воспаление, депрессия, эмоции, зуд, прогрессирование рака и рвота. Считается, что в развитии отсроченной ТиР главная роль принадлежит

субстанции Р. NK1-рецепторы локализуются в рвотном центре, в который входят ядро солитарного тракта и дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва [11]. Рецепторы нейротрансмиттеров находятся не только в рвотном центре, но и в триггерной зоне рвотного центра. Рецепторы триггерной зоны могут воспринимать и гуморальные факторы, циркулирующие в крови, т. к. эта зона не имеет гематоэнцефалического барьера [11].

D2-рецепторы допамина локализуются преимущественно в головном мозге (в полосатом теле, фронтальной коре, лимбических структурах) и также выявляются в ЖКТ. В ЦНС дофамин стимулирует хеморецепторы триггерной зоны и рвотного центра и тем самым принимает участие в осуществлении акта рвоты. Дофамин тормозит перистальтику желудка и кишечника, вызывает расслабление нижнего пищеводного сфинктера и усиливает желудочно-пищеводный и дуоденогастральный рефлюкс [12].

Развитие профилактики ТиР, обусловленной химиотерапией, началось в 1960-е гг., когда впервые были применены антагонисты D2-рецепторов (метоклопрамид, галоперидол) для профилактики ТиР у онкологических больных при проведении химиотерапии. Эффективность данной группы препаратов дозозависима, увеличение дозы может приводить к экстрапирамидным расстройствам. В исследованиях 1980-х гг. было выявлено антиэметическое действие кортикостероидов. Наиболее изученным препаратом этого ряда является дексаметазон. Предположительно кортикостероиды уменьшают воздействие на рвотный центр и выработку серотонина за счет снижения активности простагландинов.

АНТАГОНИСТЫ 5-НТЗ-РЕЦЕПТОРОВ

Значительным продвижением в лечении ТиР стало создание в 1991 г. группы эффективных и хорошо переносимых препаратов – антагонистов 5-НТЗ-рецепторов серотонина. Препараты группы селективных антагонистов 5-НТЗ-рецепторов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон) и II поколения (палонсетрон) в настоящее время используются в клинической практике. Большинство сравнительных клинических исследований не выявило преимуществ какого-либо из препаратов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), они считаются равноэффективными в эквивалентных дозах [4]. При их использовании более чем половина пациентов продолжают страдать от ТиР в остром периоде после высокоэметогенной химиотерапии [13]. Препараты этой группы обладают низкой токсичностью, не оказывают значимого влияния на функции печени и почек, не вызывают экстрапирамидных расстройств.

Палонсетрон относится к группе антагонистов 5-НТЗ-рецепторов II поколения, являясь новым, очень мощным селективным антагонистом 5-НТЗ-рецепторов, который обладает высоким сродством к рецептору [14] и длинным периодом полувыведения (~40 ч) [15]. По данным проведенных исследований, палонсетрон обладает меньшей, чем ондансетрон, кардиотоксичностью. Появление антагониста 5-НТЗ-рецепторов II поколения

палонсетрона позволило усилить контроль как над острой, так и отсроченной ТиР (табл. 1) [16, 17]. Антиэметическая эффективность палонсетрона 0,75 мг в сравнении с гранисетроном 40 мкг/кг ($n = 1114$) была изучена при использовании схемы химиотерапии ЕС (этопозид + цисплатин) или АС (доксорубин + циклофосфамид). Частота полного контроля острой ТиР в группе палонсетрона составила 75,3 против 73,3% в группе гранисетрона ($p > 0,050$), частота полного контроля отсроченной фазы ТиР в группе палонсетрона составила 56,8 против 44,5% в группе гранисетрона ($p = 0,001$). Полный контроль ТиР в течение 5 сут. (общая фаза) был достигнут у 51,5% больных в группе палонсетрона против 40,4% в группе гранисетрона ($p = 0,001$) [18]. Представляется важным то, что за счет более длительного периода полувыведения палонсетрон имеет преимущество по контролю отсроченной ТиР. Метаанализ 8 исследований ($n = 3592$) показал статистически значимые различия в пользу палонсетрона по сравнению с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов I поколения в профилактике ТиР при химиотерапии: в острой фазе ($p = 0,0003$), отсроченной фазе ($p < 0,00001$) и в течение общей фазы 5 дней ($p < 0,00001$). Анализ подгрупп показал статистически значимые различия в пользу как 0,25 мг, так и 0,75 мг палонсетрона для профилактики всех фаз ТиР. Не было выявлено статистически значимых различий между дозами 0,25 и 0,75 мг палонсетрона. По сравнению с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов I поколения, 0,75 мг палонсетрона продемонстрировали статистически значимую разницу в возникновении запоров ($p = 0,04$) [19].

АНТАГОНИСТЫ NK1-РЕЦЕПТОРОВ

NK1-рецепторы играют главную роль в патогенезе отсроченной ТиР. Первым препаратом класса ингибиторов NK1-рецепторов стал апрепитант, одобренный FDA в 2003 г.¹ Для клинической практики одобрены апрепитант и его внутривенная форма фосапрепитант. Фосапрепитант – водорастворимое пролекарство апрепитанта. При внутривенном введении он в течение 30 мин превращается в апрепитант. Доза фосапрепитанта 150 мг оказалась эквивалентной 3-дневному приему апрепитанта [20]. Апрепитант блокирует NK1-рецепторы, тем самым препятствует воздействию субстанции P на NK1-рецепторы и обрывает патологический путь развития ТиР. В 2 крупных исследованиях III фазы ($n = 520$ и $n = 523$) терапию ондансетрон + дексаметазон 20 мг в 1-й день с последующим назначением дексаметазона по 8 мг 2 раза в сут. во 2–4-й день сравнивали с терапией ондансетрон + дексаметазон 12 мг + апрепитант 125 мг в 1-й день с последующим назначением дексаметазона 8 мг/сут во 2–4-й день + апрепитант 80 мг/сут во 2–3-й день. Было показано, что добавление апрепитанта к стандартной антиэметогенной терапии позволяет увеличить показатель полного ответа на антиэметоген-

● **Таблица 1.** Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием различных антагонистов 5-НТЗ-рецепторов

● **Table 1.** Efficacy of antiemetic therapy regimens using various 5-HT₃ antagonists

Исследование	Препараты	Полный контроль (%)		
		Острая фаза	Отсроченная фаза	Общая фаза
M.S. Aapro et al. (n = 667) [16]	ПАЛО + ДЕКС	59,2	45,3	40,8
	ОНД + ДЕКС	57,0	38,9	33,0
P. Eisenberg et al. (n = 569) [17]	ПАЛО + ДЕКС	63,0	54,0*	46,0*
	ДОЛА + ДЕКС	52,9	38,7	34,0
M. Saito et al. (n = 1143) [18]	ПАЛО + ДЕКС	75,3	56,8*	51,5*
	ГРАН + ДЕКС	73,3	44,5	40,4

Примечание. ОНД – ондансетрон, ДЕКС – дексаметазон, ГРАН – гранисетрон, ПАЛО – палонсетрон, ДОЛА – доласетрон; *различия статистически значимы.

ную терапию в общем периоде терапии с 43–52 до 63–73% [21, 22]. Доза дексаметазона в группе апрепитанта была снижена из-за полученных сведений о том, что апрепитант изменяет фармакокинетику дексаметазона, повышая его концентрацию в плазме, удваивая AUC (площадь под фармакокинетической кривой). Опасаясь двоякой интерпретации результатов исследования, связанных с дексаметазоном, было принято решение в группе апрепитанта снизить дозу дексаметазона для приема внутрь на 40–50%.² Наиболее значимым преимуществом апрепитанта явился высокий уровень контроля ТиР в отсроченную фазу (табл. 2).

ПРЕПАРАТЫ РЕЗЕРВА И ОЛАНЗАПИН

К препаратам резерва относятся замещенные бензамиды (метоклопрамид), бензодиазепины (диазепам, лоразепам), фенотиазины (хлорпромазин, или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), которые используются в комбинированных режимах для усиления противорвотного эффекта. Эти препараты рекомендуется использовать в качестве комплексной терапии при отсроченной ТиР и при неконтролируемой и рефрактерной рвоте.

В настоящее время широко исследуется новый препарат – оланзапин, относящийся к группе нейролептиков, демонстрирующий сродство к серотониновым 5-НТ_{2A}, 5-НТ_{2C}, 5-НТ₃, 5-НТ₆; допаминовым D₁, D₂, D₃, D₄ и D₅; мускариновым; адренергическим α ₁- и гистаминовым H₁-рецепторам. Основополагающую роль в применении оланзапина в профилактике ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии сыграли результаты рандомизированного исследования III фазы, опубликованного в 2011 г., в котором добавление оланзапина к палонсетрону и дексаметазону позволило добиться полного ответа у 77% больных [27].

¹ Emend: EPAR. Scientific Discussion. European Medicine Agency; 2004. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000527/WC500026534.pdf.

² Emend: EPAR. Scientific Discussion. European Medicine Agency; 2004. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000527/WC500026534.pdf.

- **Таблица 2.** Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием антагонистов NK1-рецепторов
- **Table 2.** Efficacy of anti-emetogenic therapy regimens using NK1-receptor antagonists

Исследование	Препараты	Полный контроль (%)		
		Острая фаза	Отсроченная фаза	Общая фаза
P.J. Hesketh et al. (n = 520) цисплатин [21]	АПР + ОНД + ДЕКС	89*	75*	73*
	ОНД + ДЕКС	78	56	52
S. Poli-Bigelli et al. (n = 523) цисплатин [22]	АПР + ОНД + ДЕКС	83*	68*	63*
	ОНД + ДЕКС	68	47	43
D.G. Warr et al. (n = 857) АС [23]	АПР + ОНД + ДЕКС	76*	56*	51*
	ОНД + ДЕКС	69	49	43
S. Grunberg et al. (n = 2322) цисплатин [24]	АПР + ОНД + ДЕКС	89	74	72
	ФАПР + ОНД + ДЕКС	88	72	72
V.L. Rapoport et al. (n = 1110) цисплатин [25]	РОЛ + ГРАН/ДЕКС	84*	71*	69*
	ГРАН/ДЕКС	77	60	59
K. Suzuki et al, 2016 (n = 827) цисплатин [26]	ПАЛО + АПР/ДЕКС	91,8	67,2*	65,7
	ГРАН+ АПР/ДЕКС	91,8	59,1	59,1

Примечание. ОНД – ондансетрон, ДЕКС – дексаметазон, ГРАН – гранисетрон, ПАЛО – палоносетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитант, РОЛ – роллапитант, АС – доксорубин и циклофосфамид; *различия статистически значимы.

С развитием антиэметогенной терапии цели ее проведения изменялись. Если в ранних исследованиях противорвотных препаратов основной задачей терапии было уменьшить число эпизодов рвоты, то в настоящее время в большинстве исследований в качестве первичной конечной точки используется показатель полного ответа (complete response) на противорвотную терапию. В соответствии с рекомендациями, полный ответ определяется как отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах³.

В настоящее время для профилактики ТИР при высокоэметогенной химиотерапии рекомендовано применение 3-компонентной схемы (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон) или 4-компонентной схемы терапии (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон, оланзапин) [1, 4–6]. К сожалению, комплаентность данных схем может быть неполной по различным причинам. Неполное выполнение клинических рекомендаций приводит к тому, что часть пациентов получает неоптимальный режим профилактики тошноты и рвоты [28]. Следовательно, применение комплексного противорвотного препарата позволит достигнуть оптимального соблюдения клинических рекомендаций⁴.

³ EMA Guideline On Non-Clinical And Clinical Development Of Medicinal Products For The Treatment Of Nausea And Vomiting Associated With Cancer Chemotherapy. // EMA guidelines for industry. – 2006. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-medicinal-products-treatment-nausea-vomiting-associated_en.pdf.

⁴ European Medicines Agency. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. EMA/CHMP/158268/2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf.

ПАЛОНОСЕТРОН / НЕТУПИТАНТ (НЕРА, АКИНЗЕО) – ПЕРВЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ АНТАГОНИСТ NK1-РЕЦЕПТОРОВ И 5-НТЗ-РЕЦЕПТОРОВ

Палоносетрон / нетупитант (НЕРА, Акинзео) стал первым пероральным комплексным препаратом для профилактики ТИР при высокоэметогенной и среднеэметогенной химиотерапии. В состав препарата входит высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-НТЗ-рецепторов палоносетрон в дозе 0,5 мг⁵. Препарат в капсуле принимают за 1 ч до начала химиотерапии, причем препарат может быть принят как с пищей, так и натощак. При однократном пероральном приеме капсул максимальная концентрация нетупитанта и палоносетрона достигалась через 4–5 ч. Одновременный блок двух основных патологических путей развития ТИР, достигающийся при однократном приеме одного комплексного препарата, позволяет достичь полного контроля ТИР. При позитронно-эмиссионной томографии было показано, что нетупитант в дозе 300 мг внутрь преодолевает гематоэнцефалический барьер и длительно блокирует рецепторы NK-1, 92,5, 86,5, 85,0, 78,0 и 76,0% в полосатом теле через 6, 24, 48, 72 и 96 ч соответственно. Для нетупитанта период полувыведения составил 96 ± 59 ч у здоровых людей и 80 ± 29 ч у онкологических больных. Для палоносетрона период полувыведения составил 44 ± 15 ч у здоровых людей и 50 ± 16 ч у онкологических больных⁶.

В рандомизированном двойном слепом 2-фазном исследовании с параллельными группами приняли участие 694 ранее не получавших химиотерапию пациентов. Пациенты получали химиотерапию на основе цисплатина (медиана дозы 75 мг/м²), при этом сравнивали комбинацию нетупитант / палоносетрон с 3 различными дозами нетупитанта (100, 200 и 300 мг) + пероральный палоносетрон (0,50 мг). Все пациенты во всех группах лечения получали пероральный дексаметазон в 1–4-е дни. Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (полный контроль ТИР) в общей (0–120 ч) фазе. Все дозовые варианты комбинации нетупитант / палоносетрон продемонстрировали преимущество по достижению полного ответа по сравнению с палоносетроном (87,4, 87,6 и 89,6% для доз нетупитанта 100, 200 и 300 мг соответственно по сравнению с 76,5% при терапии палоносетроном; $p < 0,050$), при этом комбинация с максимально изученной дозой нетупитанта 300 мг показала наибольшую эффективность для всех конечных точек [29].

Далее было проведено исследование NCT01339260 – многоцентровое, рандомизированное, параллельное, двойное слепое, активно контролируемое; 3 фазы исследования превосходства эффективности и безопасности однократной пероральной дозы нетупитант / палоносетрон (Акинзео) по сравнению с однократной пероральной дозой палоносетрон 0,5 мг у онкологических больных,

⁵ Akynzeo® (netupitant and palonosetron) [prescribing information]. Lugano, Switzerland: Helsinn Healthcare SA; 2015. Available at: <https://www.akynzeo.com/assets/pdf/Akynzeo-USPI.pdf>.

⁶ Там же.

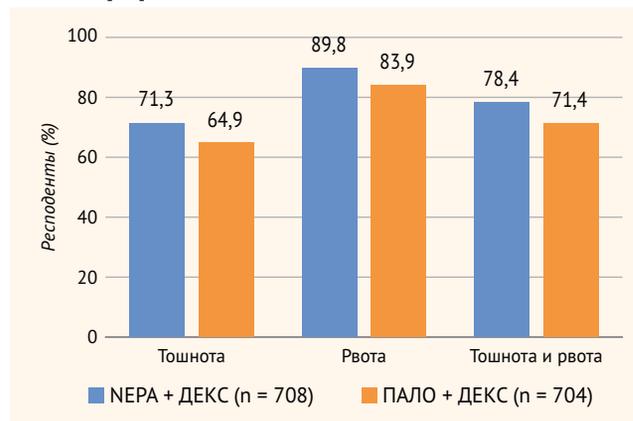
которым назначен первый цикл АС (доксорубин + циклофосфамид). В исследование включено 1 455 пациентов (Акинзео $n = 725$; палонсетрон $n = 725$). Первичной конечной точкой эффективности была частота полного ответа в отсроченной фазе, от 24 до 120 ч после введения химиотерапии. Полный ответ в отсроченной фазе был достигнут у 76,9% больных в группе получавших комбинацию нетупитант / палонсетрон и у 69,5% больных в группе палонсетрона ($p = 0,001$), в общей фазе – у 73,3% больных в группе нетупитант / палонсетрон и у 66,6% больных в группе палонсетрона ($p = 0,001$) [30]. В целом показатели отсутствия значительной тошноты (NSN, no significant nausea, при оценке пациентом тошноты по 100мм аналоговой шкале менее 25 мм) также были выше при применении комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон в сравнении с комбинацией палонсетрон + дексаметазон (соответственно 74,2–79,9% против 68,5–74,9%). Большая доля пациентов с комбинацией нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон испытала отсутствие влияния на повседневную жизнь из-за ТiP (78,4 против 71,4%) в цикле 1 (рис. 2). Нежелательные явления, связанные с комбинацией нетупитант / палонсетрон (Акинзео), были редкими: головная боль в 3,2% случаев и запор в 2,1% случаев [30].

В двойном слепом рандомизированном исследовании 3-й фазы (NCT01376297) у 413 пациентов, ранее не получавших химиотерапию, изучалась комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео), которую пациенты получали в 1-й день цикла химиотерапии вместе с пероральным дексаметазоном. Пациенты получали или высокоэметогенный режим химиотерапии, или умеренно эметогенный «не АС» режим. Пациенты контрольной группы получали пероральный 3-дневный режим апрепитант + палонсетрон + дексаметазон. При высокоэметогенной химиотерапии пациенты получали дексаметазон в 1–4-е дни, при умеренно эметогенной химиотерапии дексаметазон назначался только в 1-й день. Оценивалось достижение полного ответа (полный контроль ТiP в общую фазу). Всего пациенты прошли 1 961 цикл химиотерапии (76% умеренно эметогенные, 24% высокоэметогенные), из них 75% завершили ≥ 4 циклов. Частота нежелательных явлений была сопоставима для обеих групп. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с комбинацией нетупитант / палонсетрон (Акинзео), – запор (3,6%) и головная боль (1,0%). Общая (0–120 ч) частота полного ответа в цикле 1 составила 81 и 76% для комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) и апрепитанта соответственно, а противорвотная эффективность сохранялась в течение повторных циклов [31].

Представляет несомненный интерес поданализ 2 ранее описанных исследований 3-й фазы (исследование 1 – NCT01339260 и исследование 2 – NCT01376297). В целом 1 460 больным раком молочной железы проведена химиотерапия в режиме АС (исследование 1) или без АС (исследование 2) в течение 6 060 циклов. Рандомизированные пациенты получали для профилактики ТiP в исследовании 1 комбинацию нетупи-

● **Рисунок 2.** Частота достижения «отсутствия влияния на повседневную жизнь» из-за ТiP по результатам опросника Functional Living Index-Emesis (FLIE) в течение общей фазы (0–120 ч) 1-го цикла АС (доксорубин + циклофосфамид), исследование NCT01339260, $n = 1455$ [30]

● **Figure 2.** Frequency of achieving “no impact on daily life” due to N&V by Functional Living Index-Emesis (FLIE) questionnaire during general phase (0–120 h) of the 1st AC cycle (doxorubicin + cyclophosphamide), study NCT01339260, $n = 1455$ [30]



тант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон либо палонсетрон + дексаметазон, а в исследовании 2 комбинацию нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон либо апрепитант + палонсетрон + дексаметазон. У пациентов, получавших АС, показатели общего полного ответа при комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон были статистически значимо выше, чем при комбинации палонсетрон + дексаметазон (циклы 1–4: 73,9 против 65,9%, 80,0 против 66,0%, 83,6 против 69,9%, 83,6 против 74,4% соответственно) [32].

Проведенный анализ ответил на вопрос о том, как влияет новая комбинация на контроль ТiP на последующих циклах химиотерапии. Был показан высокий уровень полного контроля ТiP не только во время 1-го, но и 2–4-го циклов химиотерапии (табл. 3), и показателя NSN при использовании комбинации нетупитант / палонсетрон (рис. 3).

У пациентов ($n = 39$), получавших режимы химиотерапии «не АС», профилактика ТiP комбинацией нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон приводила к высоким показателям полного ответа и NSN в течение 1–4 циклов химиотерапии (рис. 4) [32].

L. Zhang et al. в 2018 г. представили результаты крупного рандомизированного исследования III фазы ($n = 828$), в которое включались пациенты, получавшие высокоэметогенную химиотерапию (по схеме АС или цисплатинсодержащие режимы лечения). Целью исследования было доказать, что комбинация нетупитант/палонсетрон в сочетании с дексаметазоном не уступает по эффективности режиму апрепитант + гранисетрон + дексаметазон (дизайн «non-inferiority»). Первичная конечная точка исследования была достигнута: частота полного ответа на терапию в общем периоде составила 73,8% в группе комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) по сравнению с 72,4% в группе апрепитанта (95% ДИ -4,5 –7,5%

● **Таблица 3.** Частота полного контроля ТiP у больных раком молочной железы в течение 1–4 циклов химиотерапии AC (доксорубин + циклофосфамид), исследование NCT01339260, n = 1455 [30, 32]

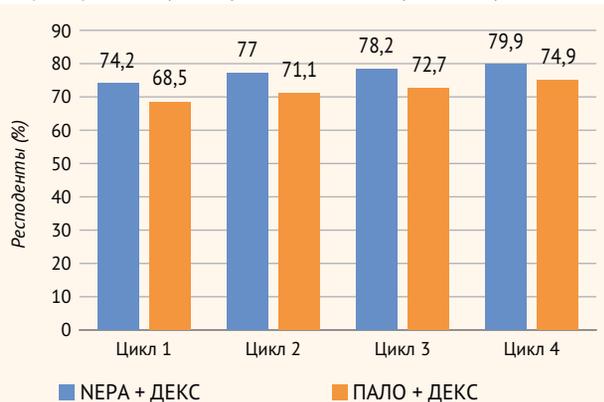
● **Table 3.** Frequency of complete control of N&V in breast cancer patients during 1–4 cycles of AC chemotherapy (doxorubicin + cyclophosphamide), study NCT01339260, n = 1455 [30, 32]

Фаза ТiP	Частота полного контроля, %											
	Цикл 1			Цикл 2			Цикл 3			Цикл 4		
	NEPA (n = 708)	ПАЛО (n = 704)	P	NEPA (n = 621)	ПАЛО (n = 636)	P	NEPA (n = 586)	ПАЛО (n = 594)	P	NEPA (n = 542)	ПАЛО (n = 550)	P
Острая	83,3	84,5	0,037	89,9	83,5	0,001	91,6	83,7	<0,001	91,6	86,7	0,014
Отсроченная	76,4	68,9	0,001	81,5	68,2	<0,001	85,0	74,1	<0,001	85,2	77,1	<0,001

Примечание. ПАЛО – палоносетрон, NEPA – пероральная комбинация нетупитант / палоносетрон.

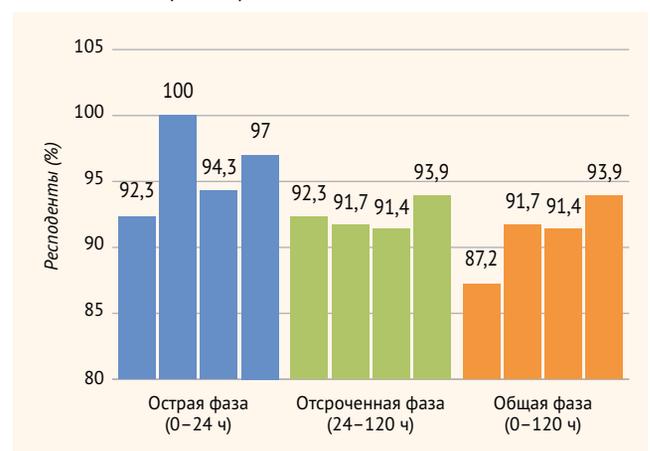
● **Рисунок 3.** Частота достижения отсутствия значительной тошноты (NSN, no significant nausea) в течение 1–4 циклов химиотерапии AC (доксорубин + циклофосфамид), исследование NCT01339260 (n = 1455)

● **Figure 3.** Frequency of achieving no significant nausea (NSN) during 1–4 cycles of AC chemotherapy (doxorubicin + cyclophosphamide), study NCT01339260 (n = 1455)



● **Рисунок 4.** Частота достижения отсутствия значительной тошноты (NSN, no significant nausea) в течение 1–4 циклов химиотерапии «не AC», исследование NCT01376297 (n = 39)

● **Figure 4.** Frequency of achieving no significant nausea (NSN) during 1–4 cycles of “no AC” chemotherapy, study NCT01376297 (n = 39)



при допустимом пороговом значении до -10%). Это свидетельствует о равной эффективности схем антиэметической профилактики нетупитант / палоносетрон (Акинзео) + дексаметазон и апрепитант + гранисетроном + дексаметазон. Частота нежелательных явлений была сопоставима между 2 группами лечения, чаще всего наблюдались запоры: в группе комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) – 8,0%, в группе апрепитант + гранисетрон – 6,3%, и икота – 2,7 и 1,4% соответственно [33].

В последние годы все больший интерес вызывают результаты наблюдательных исследований реальной клинической практики. Исследование NCT03831633 было многоцентровым, рандомизированным, 1-цикловым, открытым, проспективным, в нем сравнивались однократный прием комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) и 3-дневный режим приема апрепитанта для профилактики ТiP у пациентов, получающих 1-й цикл умеренно эметогенной химиотерапии AC или «не AC» в условиях реальной клинической практики. Конечной точкой эффективности был полный ответ в течение общей фазы (0–120 ч). Данное исследование должно было продемонстрировать «не меньшую эффективность»

комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) по сравнению с апрепитантом. Было продемонстрировано отсутствие различия эффективности комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) по сравнению с апрепитантом (разница в риске 9,2%; 95% ДИ 2,3–20,7%). При этом общая частота полного ответа была выше у комбинации нетупитант / палоносетрон (Акинзео) (64,9%), чем у апрепитанта (54,1%). Авторы сделали вывод о том, что у больных раком, получавших режим AC и умеренно эметогенную «не AC» химиотерапию, комбинация нетупитант / палоносетрон (Акинзео) + дексаметазон была по меньшей мере такой же эффективной, как 3-дневный режим приема апрепитанта + дексаметазона [34].

Было проведено проспективное неинтервенционное исследование в 162 центрах Германии с сентября 2015 по март 2018 г. [35]. Первичной конечной точкой было качество жизни у пациенток с раком молочной железы, получавших AC, которые принимали для профилактики ТiP при проведении химиотерапии комбинацию нетупитант / палоносетрон (Акинзео) в повседневной практике. Среди 2 173 пациентов, включенных в окончательный анализ, в общей сложности у 1 430 (66%) больных имел место рак молочной железы, из которых

1 197 (84%) получили режим АС. Большинство пациентов были женщинами (99%), а средний возраст составил 52,5 года (диапазон 26–79), причем 66% моложе 60 лет. В цикле 1 частота полного ответа составляла 86, 88 и 81% в острой, отсроченной (24–120 ч) и общей фазе (0–120 ч) соответственно. Частота отсутствия рвоты в остром, отсроченном и общем периодах составила $\geq 93\%$ в течение 3 циклов. При оценке качества жизни о полном отсутствии рвоты сообщили 84% пациентов, 53% сообщили о полном отсутствии тошноты, и у 64% пациентов были изменения дневной активности из-за ТiP. Основным нежелательным явлением был запор, который был выявлен у 2,8% больных в течение 1 цикла химиотерапии, запоры выявлялись при проведении 4,3% всех циклов химиотерапии. Также наблюдались бессонница при проведении 2,9% циклов химиотерапии и головная боль при проведении 1,4% циклов химиотерапии. В анализе противорвотная эффективность комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) была оценена в основном как «очень хорошая» как врачами, так и пациентами в 3 проанализированных циклах химиотерапии, была показана хорошая корреляция между восприятием пациентов и врачей [35, 36].

Сочетание высокой эффективности и высокой комплаентности комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео), несомненно, выглядит привлекательно в эпоху COVID-19, когда большинство клинических рекомендаций говорит о стремлении минимизировать время пребывания пациента в лечебном учреждении при проведении химиотерапии. В 2021 г. R. de Luca et al. опубликовали результаты проспективного исследования, которое началось до вспышки COVID-19 и проводилось в период пандемии. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон 12 мг у пациентов, получавших режим терапии FOLFOXIRI + бевацизумаб или FOLFIRINOX [37]. Пациентам был

поставлен диагноз «Распространенный колоректальный рак» или «Распространенная аденокарцинома поджелудочной железы». Пациенты были разделены на 2 группы: ранее не получавшие химиотерапию ($n = 50$) и ранее получавшие химиотерапию и антагонисты 5-HT₃-рецепторов и NK1-рецепторов. Для ранее не получавших химиотерапию в общей фазе частота полного ответа составила 96,8% у пациентов, получавших FOLFOXIRI + бевацизумаб, и 94,6% у пациентов, получавших FOLFIRINOX. Во время острой и отсроченной фаз частота полного ответа составила 92,8 и 94,2% при режиме химиотерапии FOLFOXIRI + бевацизумаб, а также 96,2 и 94,6% при применении режима FOLFIRINOX. Для пациентов, ранее уже получавших химиотерапию, во время общей фазы частота полного ответа была меньше и составила 74,6% при применении FOLFOXIRI + бевацизумаб и 75,8% при применении FOLFIRINOX. Во время острой и отсроченной фаз частота полного ответа составила 72,5 и 74,8% при режиме FOLFOXIRI + бевацизумаб, а также 75,2 и 74,6% при применении FOLFIRINOX. Пандемия COVID-19 привела к значительным изменениям в ведении онкологических больных. С пациентами или лицами, осуществляющими уход за ними, врачи связывались по телефону, чтобы отслеживать возникшие нежелательные явления. Были приняты меры предосторожности, такие как отсрочка контрольного обследования после лечения и увеличение интервалов между циклами системной паллиативной терапии. Во время пандемии COVID-19 использование комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) в качестве профилактики ТiP сократило количество медицинских осмотров для устранения рефрактерной ТiP. Использование комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) позволило персоналу больниц ограничить доступ в палаты, снижая риск заражения. Авторы сделали выводы о терапевтических преимуществах комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон 12 мг в профилактике ТiP.

- **Таблица 4.** Эффективность антиэметогенной терапии с использованием комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео)
- **Table 4.** Efficacy of Antiemetic Therapy Using the Netupitant/Palonsetron Combination (Akinzeo)

Исследование	Препараты	Полный контроль (%)		
		Острая фаза	Отсроченная фаза	Общая фаза
P.J. Hesketh et al., 2014 (n = 694) цисплатин [29]	НЕРА + ДЕКС	99	90	90
	АПР + ОНД + ДЕКС	90	80	77
M. Aapro et al., 2014 (n = 1455) АС [30]	НЕРА + ДЕКС	88,4	79,9*	73,3*
	ПАЛО + ДЕКС	85,0	69,5	66,6
R.J. Gralla et al., 2015 (n = 413) цисплатин, «не АС» [31]	НЕРА + ДЕКС	-	-	81,0
	АПР + ПАЛО + ДЕКС	-	-	76,0
L. Zhang et al., 2018 (n = 828) АС, цисплатин [33]	НЕРА + ДЕКС	84,5	77,9	73,8
	АПР + ГРАН + ДЕКС	87,0	74,3	72,4
M. Karthaus et al., 2020 (n = 1197) АС [35]	НЕРА + ДЕКС	86	88	81

Примечание. НЕРА – комбинация нетупитант/палонсетрон (Акинзео), ПАЛО – палонсетрон, АПР – апрепитант, ГРАН – гранисетрон, ДЕКС – дексаметазон, АС – доксорубин и циклофосфамид; *различия статистически значимы

Было доказано, что NEPA безопасен как до, так и во время пандемии COVID-19 [37].

Пероральная форма комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) имеет явные преимущества по комплаентности, позволяет более точно выполнить клинические рекомендации, высокоэффективно в течение общей фазы (0–120 ч) (табл. 4). Был предпринят фармакоэкономический анализ исследования 3-й фазы [33], сравнивающий комбинацию нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон (n = 412) и режим апрепитант + гранисетрон + дексаметазон (n = 416) для профилактики ТИР при проведении высокоэметогенной химиотерапии [38]. Проведенный анализ показал, что комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон привела к увеличению на 0,09 дня жизни с поправкой на качество (QALDs) (4,04 против 3,95; 95% ДИ -0,06 -0,25) и значительному снижению общих затрат на одного пациента на 309 долл. США (943 долл. против 1252 долл. США; 95% ДИ 4–626 долл. США) в основном за счет снижения медицинских расходов на мероприятия, связанные с рефрактерной ТИР, на 258 долл. США (409 долл. против 668 долл. США; 95% ДИ 46–572 долл. США). Комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео) привела к снижению затрат и повышению QALDin в 86,5% случаев и снижению стоимости ≤25 000 долл. США за год жизни с поправкой на качество жизни в 97,8% случаев. Анализ показал, что комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео) для профилактики ТИР снижает затраты и является экономически эффективным по сравнению

со схемами на основе апрепитанта для профилактики ТИР у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию в США. Снижение затрат происходит главным образом за счет уменьшения частоты развития выраженной тошноты, требующей дополнительных медицинских расходов [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация нетупитант / палонсетрон (Акинзео) является единственным пероральным комбинированным препаратом, содержащим высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-HT₃-рецепторов II поколения палонсетрон в дозе 0,5 мг. Препарат рекомендован для профилактики ТИР при проведении высокоэметогенной химиотерапии, в том числе режима АС при раке молочной железы. Однократный пероральный прием комбинированного антиэметика нетупитант / палонсетрон (Акинзео) перед химиотерапией позволяет достичь полного контроля ТИР (0–120 ч) в 73–90% случаев. Нежелательные явления при применении комбинации нетупитант / палонсетрон (Акинзео) минимальны: запор в 1–8% случаев, головная боль в 1,4–3,6% случаев. Высокая эффективность и высокая комплаентность препарата делают его предпочтительным в условиях пандемии COVID-19. 

Поступила / Received 09.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.10.2022

Принята в печать / Accepted 08.11.2022

Список литературы / References

1. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-2):25–38. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37>.
2. Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A., Romyantsev A.A., Semiglazova T.Yu., Tryakin A.A. et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Malignant Tumors*. 2021;11(3s2-2):25–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37>.
3. Warr D.G. Chemotherapy-and cancer-related nausea and vomiting. *Curr Oncol*. 2008;15(Suppl.1):4–9. <https://doi.org/10.3747/co.2008.171>.
4. Roila F., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Einhorn L.H., Ballatori E. et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010;21(5):v232–243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq194>.
5. Herrstedt J., Roila F., Warr D., Celio L., Navari R.M., Hesketh P.J. et al. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. MASCC/ESMO antiemetic guideline 2016. With updates in 2019. Available at: https://mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.5SEPT29.2019.pdf.
6. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A. et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782–2797. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01296>.
7. Ettinger D.S., Berger M.J., Anand S., Barbour S., Bergsbaken J., Bowman C. et al. *National Comprehensive Cancer Network*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Antiemesis. Version 2.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
8. Rojas C., Slusher B.S. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK1 receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2012;684(1–3):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.01.046>.
9. Bošnjak S.M., Gralla R.J., Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer* 2017;25(5):1661–1671. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3585-z>.
10. Garcia-Recio S., Gascon P. Biological and Pharmacological aspects of the NK1-receptor. *BioMed Res Int*. 2015;2015:495704. <https://doi.org/10.1155/2015/495704>.
11. Sandweiss A.J., Vanderah T.W. The pharmacology of neurokinin receptors in addiction: prospects for therapy. *Subst Abuse and Rehabil*. 2015(6):93–102. <https://doi.org/10.2147/SAR.S70350>.
12. Saito R., Takano Y., Kamiya H. Roles of substance P and NK1 receptor in brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci*. 2003;91(2):87–94. <https://doi.org/10.1254/jphs.91.87>.
13. Demol P., Ruoff H.J., Weihrauch T.R. Rational pharmacotherapy of gastrointestinal motility disorders. *Eur J Psychiatr*. 1989;148(6):489–495. <https://doi.org/10.1007/BF00441540>.
14. Grunberg S.M., Deuson R.R., Mavros P., Geling O., Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004;100(10):2261–2268. <https://doi.org/10.1002/cncr.20230>.
15. Wong E.H.F., Clark R., Leung E., Loury D., Bonhaus D.W., Jakeman L. et al. The interaction of RS 25259–197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro. *Br J Pharmacol*. 1995;114(4):851–859. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb13282.x>.
16. Stoltz R., Cyong J.C., Shah A., Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2004;44(5):520–531. <https://doi.org/10.1177/0091270004264641>.
17. Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M., Olivares G., Suarez T., Tjulandin S.A. et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006;17(9):1441–1449. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl137>.
18. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R., Charu V., Hajdenberg J., Cartmell A. et al. Improved prevention of moderately emetogenic

- chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*. 2003;98(11):2473–2482. <https://doi.org/10.1002/cncr.11817>.
18. Saito M., Aogi K., Sekine I., Yoshizawa H., Yanagita Y., Sakai H. et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):115–124. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70313-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70313-9).
 19. Likun Z., Xiang J., Xin D., Tao Z.L. A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravenous Palonosetron in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. *Oncologist*. 2011;16(2):207–216. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0198>.
 20. Grunberg S., Chua D., Maru A., Dinis J., DeVandry S., Boice J.A. et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol – EASE. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1495–1501. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.7859>.
 21. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R. et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4112–4119. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.095>.
 22. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., Julie Ma G., Eldridge K., Hipple A. et al. Aprepitant Protocol 054 Study Group. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer*. 2003;97(12):3090–3098. <https://doi.org/10.1002/cncr.11433>.
 23. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D. et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2822–2830. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.050>.
 24. Grunberg S., Chua D., Maru A., Dinis J., DeVandry S., Boice J.A. et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1495–1501. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7859>.
 25. Rapoport B.L., Chasen M.R., Gridelli C., Urban L., Modiano M.R., Schnadig I.D. et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1079–1089. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00035-2).
 26. Suzuki K., Yamanaka T., Hashimoto H., Shimada Y., Arata K., Matsui R. et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPE study. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1601–1606. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw220>.
 27. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol*. 2011;9(5):188–195. <https://doi.org/10.1016/j.suponc.2011.05.002>.
 28. Aapro M., Caprariu Z., Chilingirov P., Chrápavá M., Curca R.O., Gales L. et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/ emesis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer*. 2022;166:126–133. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.028>.
 29. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G., Palmas M., Alyasova A., Bondarenko I. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1340–1346. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu110>.
 30. Aapro M., Rugo H., Rossi G., Rizzi G., Borroni M.E., Bondarenko I. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1328–1333. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu101>.
 31. Gralla R.J., Bosnjak S.M., Hontsa A., Balser C., Rizzi G., Rossi G. et al. A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1333–1339. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu096>.
 32. Rugo H.S., Rossi G., Rizzi G., Aapro M. Efficacy of NEPA (netupitant/palonosetron) across multiple cycles of chemotherapy in breast cancer patients: A subanalysis from two phase III trials. *Breast*. 2017;33:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.02.017>.
 33. Zhang L., Lu S., Feng J., Dechaphunkul A., Chang J., Wang D. et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC). *Ann Oncol*. 2018;29(2):452–458. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx698>.
 34. Zelek L., Debourdeau P., Bourgeois H., Wagner J.P., Brocard F., Lefeuvre-Plesse C. et al. A Pragmatic Study Evaluating NEPA Versus Aprepitant for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy. *Oncologist*. 2021;26(10):e1870–e1879. <https://doi.org/10.1002/onco.13888>.
 35. Karthaus M., Oskay-Özelik G., Wülfing P., Hielscher C., Guth D., Zahn M.O. et al. Real-world evidence of NEPA, netupitant-palonosetron, in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: effects on quality of life. *Future Oncol*. 2020;16(14):939–953. <https://doi.org/10.2217/fo-2020-0187>.
 36. Schilling J., Kurbacher C.M., Hanusch C., Busch S., Holländer M., Kreiss-Sender J. et al. Quality of Life Effects of an Oral Fixed Combination of Netupitant and Palonosetron in Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Prevention: Real-World Evidence in Patients with Breast Cancer Receiving Anthracycline-Cyclophosphamide-Based Chemotherapy. *Breast Care (Basel)*. 2022;17(2):130–136. <https://doi.org/10.1159/000514891>.
 37. De Luca R., Volpe C., Mistretta O., Paci R., Ferrera G., Caputo V., Rosati G., Cicero G. NEPA (netupitant/palonosetron) for the antiemetic prophylaxis of nausea and vomiting induced by chemotherapy (CINV) with Folfirinox and Folfoxiri even during the COVID-19 pandemic: a real-life study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(16):5310–5317. https://doi.org/10.26355/eurrev_202108_26552.
 38. Botteman M., Nickel K., Corman S., Turini M., Binder G. Cost-effectiveness of a fixed combination of netupitant and palonosetron (NEPA) relative to aprepitant plus granisetron (APR + GRAN) for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a trial-based analysis. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):857–866. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04824-y>.

Информация об авторах:

Королева Ирина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; korolevaia_samara@mail.ru

Копп Михаил Валериевич, д.м.н., профессор, врач-онколог, Медицинский университет «Реавиз»; 443001, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 227; mvkopp@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Professor Department of Clinical Medicine for Postgraduate Education, Medical University “Reaviz”; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; korolevaia_samara@mail.ru

Mikhail V. Kopp, Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist Medical University “Reaviz”; 227, Chapaevskaya St., Samara, 443001, Russia; mvkopp@mail.ru

Курация пациентов с острым лучевым дерматитом. Современные тенденции и клинические примеры

Д.А. Балаева^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>, daiianakhlanta@gmail.com

Д.С. Романов^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>, romanovronc@gmail.com

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2, стр. 1

³ Центр инновационных медицинских технологий; 115191, Россия, Москва, Духовской пер., д. 226

Резюме

На сегодняшний день лучевая терапия являет собой один из основных методов лечения рака. По данным ВОЗ, более 50% пациентов с диагностированными злокачественными новообразованиями нуждаются в проведении лучевой терапии. Однако существует ряд побочных воздействий последней, борьба с которыми является такой же задачей радиотерапевта, как и собственно лечение опухоли. Кожные реакции – один из наиболее распространенных побочных эффектов лучевой терапии, от которых страдают до 85–95% пациентов. Лучевой дерматит является уникальной патологией по сравнению с другими формами повреждения кожи, например травматического характера, поскольку излучение распространяется от эпидермиса в глубокие слои тканей последовательно. Подобные кожные реакции могут стать причиной некоторых неудобств у онкологических пациентов и даже настоящих проблем, включая перерывы в лечении, снижение эстетической привлекательности и ухудшение качества жизни. Недавние технологические достижения и новые схемы лечения радиодерматита представляют собой возможность облегчения побочных эффектов лучевой терапии. Несмотря на разнообразные методики консервативного лечения лучевого дерматита, в самых тяжелых случаях может потребоваться сложная хирургическая реконструкция поврежденной кожи, и именно поэтому коррекция и профилактика кожных реакций являются приоритетом в уходе за пациентами. Несмотря на большое количество испытаний в этой области, качественных сравнительных исследований, которые могут дать четкое представление об эффективности отдельных средств, купирующих радиодерматит, немного. В данном литературном обзоре рассмотрены актуальные средства, используемые для лечения и профилактики острого лучевого дерматита, а также механизмы их действия. Для поиска информации для систематического обзора использовались три электронные базы данных: PubMed, Cochrane и Embase.

Ключевые слова: радиационно-индуцированная токсичность, онкология, лучевая терапия, масло ши, ниацинамид, маде-кассосид, цинк, марганец, средства для местного применения

Для цитирования: Балаева Д.А., Романов Д.С. Курация пациентов с острым лучевым дерматитом. Современные тенденции и клинические примеры. *Медицинский совет.* 2022;16(22):103–110. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-103-110>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Management of patients with acute radiation dermatitis. Current trends and clinical examples

Daiana A. Balaeva^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-9106-5277>, daiianakhlanta@gmail.com

Denis S. Romanov^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>, romanovronc@gmail.com

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Central Clinical Hospital RZD-Medicine; 2, Bldg. 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

³ Center for Innovative Medical Technology; 22b, Dukhovskiy Lane, Moscow, 115191, Russia

Abstract

Nowadays radiotherapy is one of the main methods of cancer treatment. According to the WHO, more than 50% of patients with diagnosed malignancies need radiation therapy. However, there are a number of side effects of the latter, which are as much the task of the radiotherapist as the actual treatment of the tumor. Skin reactions are one of the most common side effects of radiation therapy, affecting up to 85–95% of patients. Radiation dermatitis is a unique pathology compared to other forms of skin damage, such as traumatic, because the radiation spreads from the epidermis to the deep tissue layers consistently. Such skin reactions can cause some discomfort in cancer patients and even real problems, including interruptions in treatment, decreased aesthetic appeal and decreased quality of life. Recent technological advances and new radiodermatitis treatment regimens represent an opportunity to alleviate the side effects of radiation therapy. Despite a variety of techniques for conservative treatment of radiation dermatitis, the most severe cases may require complex surgical reconstruction of the damaged skin, which is why correction and prevention of skin reactions is a priority in patient care. Despite the large number

of trials in this area, there are few qualitative comparative studies that can provide a clear picture of the efficacy of individual radiodermatitis-relieving agents. This literature review reviews the current agents used to treat and prevent acute radiation dermatitis, as well as their mechanisms of action. Three electronic databases, including PubMed, Cochrane, and Embase, were used to find information for the systematic review.

Keywords: radiation-induced toxicity, oncology, radiation therapy, shea butter, niacinamide, madecassoside, zinc, manganese, topical agents

For citation: Balaeva D.A., Romanov D.S. Treatment of patients with acute radiation dermatitis. Current trends and clinical examples. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):103–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-103-110>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Радиодерматит (лучевой дерматит, радиационно-индуцированные кожные реакции или радиационное поражение) является значимым побочным эффектом воздействия ионизирующего излучения на кожу в ходе лечения онкологических заболеваний. В частности, у 85–95% больных раком, получающих лучевую терапию, развивается какая-либо форма лучевого поражения кожных покровов, включая эритему, сухую или влажную десквамацию [1, 2]. Подобные кожные реакции могут стать причиной некоторых неудобств у онкологических пациентов и даже настоящих проблем, включая перерывы в лечении, снижение эстетической привлекательности и ухудшение качества жизни. Недавние технологические достижения и новые схемы лечения радиодерматита представляют собой возможность облегчения побочных эффектов лучевой терапии.

Различные по своим проявлениям кожные реакции являются следствием воздействия излучения, нарушающего нормальный процесс деления и регенерации клеток, что приводит к повреждению или гибели последних [3]. В зависимости от стадии, кожные реакции, вызванные облучением, могут характеризоваться развитием отека, покраснения, пигментации, фиброза и изъязвления кожи. Развитие острой кожной лучевой реакции, как правило, происходит через 2–3 нед. после начала лечения и может сохраняться до 4 нед. после окончания. Факторы, влияющие на развитие или тяжесть лучевой реакции, классифицируются в литературе как внутренние или внешние [4]. Внутренние факторы включают возраст, общее состояние здоровья, этническое происхождение, сопутствующие заболевания, воздействие УФ-излучения, гормональный статус, локализацию опухоли и генетические факторы. Внешние факторы включают дозу, объем и фракционирование облучения, применение радиосенсибилизаторов, сопутствующую химиотерапию.

Способы борьбы с лучевыми реакциями можно разделить на профилактические и лечебные. Профилактические стратегии могут включать минимизацию раздражения для облучаемого участка кожных покровов, применение средств, превентивно воздействующих на кожные покровы в зоне облучения. Уменьшение раз-

дражения обычно достигается определенными режимами гигиены, минимизацией физических воздействий (таких, как давление или трение) и частоты мытья кожи химическими средствами, отказом от использования иссушающего кожу мыла, а также укорочением времени пребывания на солнце [5]. Стратегии лечения кожных реакций могут включать активное лечебное воздействие на любое покраснение кожи (эритема), сухое или влажное шелушение кожи (десквамация) и различные изъязвления кожи с помощью местных препаратов и повязок. Эритема определяется как гиперемия кожи, вызванная расширением капилляров в дерме. Сухая десквамация представляет собой отторжение наружных слоев кожи, а влажная возникает, когда кожа истончается, а затем начинает «мокнуть» в результате нарушения целостности эпителиального барьера [6].

РАДИОДЕРМАТИТ

Частота и тяжесть кожных реакций во время лучевой терапии зависят от факторов, связанных с методом лечения, таких как энергия, дозировка, использование объема радиационного болюса, продолжительность лечения, от использования сочетанных методик лечения, таких как химиотерапия, а также индивидуальных факторов.

Взаимодействие ионизирующего излучения с тканями приводит к образованию свободных радикалов путем прямого действия на молекулы либо через продукты радиолиза воды. Свободные радикалы в свою очередь вызывают окислительный стресс, который может вызывать химические, структурные и функциональные изменения при непосредственном контакте с органическими молекулами. Поскольку кожа представляет собой иерархическую ткань, определенные клеточные единицы отвечают за обновление тканей (стволовые клетки) и функции (зрелые клетки). Некоторая доля стволовых клеток, в зависимости от дозы, погибает после облучения. Однако потеря этих клеток, маскируемая дифференцированными клетками, изначально не вызывает каких-либо клинически значимых проявлений.

Когда дифференцированные клетки гибнут в результате лучевых повреждений, остаточного количества стволовых недостаточно, чтобы компенсировать физиологический оборот клеток. Повреждения тканей затем

становятся клинически обнаруживаемыми. Таким образом, интервал между лучевой терапией и проявлением радиодерматита зависит от продолжительности жизни зрелых клеток.

Если рассмотреть радиодерматит более детально, то можно сказать, что ранний воспалительный ответ на облучение в основном вызывают провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли), хемокины (эотаксин и ИЛ-8), рецепторная тирозинкиназа и молекулы адгезии (молекула межклеточной адгезии 1 [ICAM-1], E-селектин и белок адгезии сосудистых клеток). Эти факторы могут вызывать локальную активацию эозинофилов и нейтрофилов, что приводит к самовоспроизводящемуся повреждению тканей и потере защитных барьеров [7]. M. Janko et al. установили, что ИЛ-1 играет важную роль в развитии радиодерматита. Они обнаружили, что у мышей, у которых отсутствует либо ИЛ-1, либо рецептор ИЛ-1, воспалительная реакция меньше, как и серьезные патологические изменения в коже, особенно на более поздних этапах воздействия излучения [8]. Это исследование обеспечило возможность для потенциального терапевтического воздействия на ИЛ-1. Продукция ИЛ-1 в коже в основном регулируется моноцитами, макрофагами, фибробластами, кератиноцитами и многими другими иммунными медиаторами. В острой фазе все резидентные клетки, включая кератиноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки, реагируют активацией генов и белков раннего ответа, включающих множество факторов роста, хемокинов и цитокинов. Эти факторы роста затем привлекают воспалительные клетки, которые участвуют во второй фазе реакции.

Развитие радиационно-индуцированного фиброза также опосредовано воспалением, которое начинается сразу после лучевой терапии (ЛТ) и продолжается от нескольких месяцев до нескольких лет [9].

Поскольку 80% тканей и клеток состоит из воды, большая часть радиационных повреждений от воздействия излучения с низкой линейной передачей энергии (рентгеновские лучи, гамма-лучи и быстрые электроны) связана с радиолизом воды, приводящим к образованию активных форм кислорода и активных форм азота. При нормальном функционировании клеток вышеуказанные активные формы являются важными медиаторами многих клеточных процессов, таких как иммунный ответ, клеточная передача сигналов, микробная защита, дифференцировка, клеточная адгезия и апоптоз. Однако они также являются основными источниками повреждения здоровых тканей после воздействия ионизирующего излучения. Продукция активных форм кислорода претерпевает молекулярные изменения, повреждая ДНК, липиды и белки, проявляя себя кожными реакциями [10].

Хроническое воспаление может сохраняться долгое время после воздействия ЛТ, и иммунная система не подавляет каскад этих реакций. Это связано с хроническим окислительным повреждением, которое вызывает нестабильность генома и нарушение нормальной

функции кожной ткани [11]. Понимание механизмов хронического окислительного стресса и повреждения пораженных клеток, тканей и органов после воздействия ионизирующего излучения может способствовать разработке стратегий лечения осложнений, связанных с лучевой терапией.

Бесспорно, кожные реакции, вызванные облучением, влияют на уровень испытываемой боли/дискомфорта, качество жизни пациентов, проходящих курс лучевой терапии, а также в определенных ситуациях могут потребовать изменения режима облучения [12]. Несмотря на разнообразные методики консервативного лечения лучевого дерматита, в самых тяжелых случаях может потребоваться сложная хирургическая реконструкция поврежденной кожи, и именно поэтому коррекция и профилактика кожных реакций является приоритетом в уходе за пациентами.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДИКИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАДИОДЕРМАТИТА

Местное применение противовоспалительных препаратов, таких как кортикостероиды, средства растительного происхождения, представляют собой наиболее распространенные методы лечения лучевого дерматита. Однако результаты лечения не всегда удовлетворительны, что и является причиной для поиска инновационных подходов к лечению радиодерматита.

Воспалительный процесс, сопровождающий острые лучевые повреждения, частично контролируется провоспалительными цитокинами. ИЛ-6 считается одним из ключевых медиаторов радиационно-индуцированного воспаления.

Так, недавние исследования показали, что местное применение мометазона фууроата (ММФ) значительно снижает скорость и выраженность появления радиодерматита. ММФ является синтетическим кортикостероидом и, как утверждается, имеет пролонгированный эффект, продолжающийся в течение 24 ч, оказывая ингибирующее действие на активность ИЛ-6.

Топические кортикостероиды обладают терапевтическим эффектом благодаря своим противовоспалительным, иммуносупрессивным, антипролиферативным и вазоконстрикторным свойствам. Противовоспалительные эффекты кортикостероидов часто достигаются за счет вазоконстрикции, снижения проницаемости капилляров и ингибирования пролиферации и миграции лейкоцитов. Еще несколько десятилетий назад было доказано, что кортикостероиды, применяемые в течение длительного времени, местно или системно, приводят к атрофии кожи [13].

Цель недавнего исследования E. Ulff et al. заключалась в том, чтобы оценить, связано ли лечение местным сильнодействующим кортикостероидом во время адъювантной лучевой терапии рака молочной железы с поздней кожной токсичностью [14]. Клиническая оценка, основанная на шкале RTOG, показала, что отношение шансов возникновения проблем с кожей на поздних

стадиях у пациентов, получавших увлажняющий крем, по сравнению с пациентами, получавшими кортикостероиды, составляло 3,2 (95% ДИ: 1,0–10,1).

В клиническом исследовании F. Farhan et al. 76 больных было проведено сравнение бетаметазоновой мази с плацебо для предотвращения острого радиотерапевтического дерматита. Результаты показали, что бетаметазоновая мазь уменьшает кожные осложнения лучевой терапии [15]. Кроме того, недавнее рандомизированное исследование 3-й фазы показало, что, хотя профилактическое применение бетаметазона значительно уменьшило совокупный результат доли пациентов с развитием лучевого дерматита II и III степени, оно не уменьшило долю пациентов, у которых развился клинически значимый исход лучевого дерматита III степени. Так, в период с 2017 по 2018 г. в исследовании приняли участие 150 пациентов, по 75 пациентов в каждой группе. Согласно анализу, у 25 из 75 пациентов (33,3%) и у 38 из 75 пациентов (50,7%) развился лучевой дерматит II степени или выше в исследуемой и контрольной группах соответственно (абсолютная разница 17,4; 95% ДИ, 4–30%, $p = 0,032$). У 15 из 75 пациентов (20%) развились реакции III степени в исследуемой группе по сравнению с 18 из 75 пациентов (24%) в контрольной группе (абсолютная разница, 4%; 95% ДИ 7–15%; $p = 0,554$) [16].

Эмульсии для местного применения, содержащие троламин, давно используются при радиационном дерматите. Они способствуют регрессии некротической ткани, ускоряют пролиферацию фибробластов, уменьшают сосудистые изменения *in vitro* и *in vivo* [17], восстанавливают экспрессию CD34, ускоряют пролиферацию эпителиальных клеток и снижают секрецию ИЛ-1. Триэтаноламин используется в клинической практике более 30 лет для лечения различных заболеваний, нарушающих целостность кожи, таких как радиационный дерматит и кожные раны [18].

Гидрогелевые или гидроколлоидные повязки обычно рекомендуются для лечения легких острых кожных ран, от поверхностных до неглубоких ожогов или хронических ран. При нанесении гидроколлоида на участок лучевого повреждения кожи, в особенности на участки влажной десквамации, в области прямого контакта образуется мягкий гель, поддерживающий влажность поверхности раны. Эта среда способствует миграции клеток и санации раны посредством аутолиза. Повязки также могут предотвращать испарение влаги, обеспечивая регидратацию кожи. Кроме того, гидроколлоиды непроницаемы для кислорода и, таким образом, создают область низкого напряжения кислорода на поверхности раны, что может стимулировать ангиогенез, тем самым ускоряя рост грануляционной ткани [7].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются важным открытием в области регенеративной медицины из-за их способности к секреции цитокинов, иммунорегуляции и мультипотенциальной дифференцировке. Мультипотентная линия МСК характеризуется способностью дифференцироваться в костную, хрящевую и жировую ткани [19]. Исследования на животных моделях пока-

зали, что системные инфузии МСК могут замедлить прогрессирование радиационно-индуцированного фиброза, изменяя фенотип макрофагов и подавляя местное воспаление [20]. МСК могут быть многообещающим инновационным подходом к лечению острых лучевых повреждений из-за их мощной терапевтической функции. Вопрос о том, могут ли МСК стать стандартным средством применения в рамках лучевой терапии, требует дальнейшего изучения и экспериментального подтверждения.

Растительные масла уже давно используются для ухода за кожей в косметических и медицинских целях, поскольку было обнаружено, что они обладают многими положительными физиологическими свойствами. Например, нанесение растительного масла может действовать как защитный барьер для кожи за счет окклюзионного эффекта, позволяя коже удерживать влагу. Кроме того, продукты для местного применения обладают более высокой биодоступностью и имеют локальный эффект, так необходимый в курации пациентов с острыми лучевыми повреждениями. Предыдущие исследования растительных масел показали, что масла миндаля, жожоба, сои и авокадо при местном применении в основном остаются на поверхности кожи, не проникая глубоко в верхние слои рогового слоя [21]. Хотя триглицериды не проникают в роговой слой кожи, глицерин способствует гидратации последнего. Тритерпены, обнаруженные во многих видах растений, обычно присутствуют в небольшой части компонентов растительного масла. Эта группа соединений содержит широкий спектр молекул, которые участвуют во многих биологических реакциях. Так, тритерпены могут вызывать миграцию клеток, пролиферацию и отложение коллагена, участвуя в восстановлении тканей [22, 23]. Следует отметить, что одним из лидеров по содержанию последних является масло ши (масло карите), используемое в продуктах по уходу за кожей. Масло ши входит в состав гаммы средств дерматологической компании La Roche-Posay по уходу за кожей до, во время и после лучевой терапии, таких как Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5+, Lipikar Baume AP+M компании L'oreal. При исследовании клеток макрофагов, активированных липополисахаридом, масло ши продемонстрировало противовоспалительное действие за счет ингибирования iNOS, ЦОГ-2 и цитокинов через путь NF-κB [24].

Никотинамид (ниацинамид) представляет собой амидную форму водорастворимого витамина B3 (никотиновая кислота, ниацин). Согласно последним исследованиям, никотинамид подавляет продукцию ИЛ-8 на уровне мРНК посредством модуляции путей ядерного фактора (NF)-κB, экспрессии ИЛ-6, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли в кератиноцитах.

Также никотинамид ослабляет синтез медиаторов воспаления, таких как простагландин (ПГ) E2, ИЛ-6 и ИЛ-8, в эпидермальных кератиноцитах человека и в полнотелых трехмерных органотипических моделях кожи, которые стимулировались УФ-излучением. В клинических испытаниях предварительная обработка 5%-ным никотинамидом уменьшала эритему, вызванную излучением.

Анализ соотношения ИЛ-1 α и его антагониста рецептора (ИЛ-1 α RA) показал, что никотинамид значительно уменьшал воспалительную реакцию, вызванную УФ-излучением, по сравнению с контрольными участками [25]. Продукты ухода, содержащие никотинамид, можно использовать вместе с солнцезащитными средствами для уменьшения повреждающего воздействия на облучаемые участки кожи, а также старения кожи и пигментации. Предполагается, что никотинамид может способствовать восстановлению собственного синтеза меланина в меланоцитах при его нарушении по какой-либо причине, например, при клинически выявленной пигментации зоны облучения. Так, никотинамид обладает свойством предотвращать чрезмерный синтез меланина, стимулируемый внешними сигналами. В системе совместного культивирования кератиноцитов и меланоцитов никотинамид, по-видимому, постоянно снижает количество меланина, доставляемого в кератиноциты [26]. Ниацинамид входит в состав липидовосстанавливающего очищающего крем-геля Lipikar Syndet AP+, а также липидовосполняющего бальзама с противозудным и увлажняющим действием, Lipikar Baume AP+M.

Растительные компоненты в составе средств, входящих в цикл ухода за кожей у онкологических пациентов, занимают основополагающую позицию. Так, мадекассосид представляет собой основной пентациклический продукт, выведенный из центеллы азиатской (*Centella asiatica*), обладающий спектром фармацевтической активности. Увеличивающееся количество исследований свидетельствует о терапевтическом потенциале *C. asiatica* в лечении неврологических, эндокринных, сердечно-сосудистых, пищеварительных, респираторных и дерматологических заболеваний [27]. В отличие от обладающей низкой антимикробной активностью экстракта *C. asiatica*, очищенный мадекассосид значительно ингибирует продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-1 β [28]. Кроме того, местное лечение мадекассосидом не только индуцировало синтез коллагена, пролиферацию и рост клеток, но также стимулировало заживление ожоговых ран в исследованиях на животных моделях [29]. Используемый в составе восстанавливающего бальзама Cicaplast Baume B5+ мадекассосид используется в качестве профилактического воздействия на кожные покровы в зоне облучения, а также предполагаемой локализации будущих кожных реакций. Мадекассосид ослабляет митохондриальное повреждение, вызванное H₂O₂-индуцированным окислительным стрессом в эпидермальных меланоцитах человека, что позволяет предположить, что он может быть многообещающим средством для лечения кожных заболеваний и реакций, вызванных окислительным стрессом [30].

Антибактериальными, противовоспалительными и регенераторными свойствами обладают многие микроэлементы, например, цинк (Zn), марганец (Mn). Так, цинк является кофактором многих металлоферментов, необходимых для пролиферации клеток, роста, восстановления клеточной мембраны и функционирования иммунной системы. Например, цинк-зависимая матриксная металлопротеиназа расщепляет дермальную мембрану и внекле-

точный матрикс, создает пространство для клеточного роста, миграции и ангиогенеза во время реэпителизации [31]. Кроме того, цинк подавляет рост некоторых видов бактерий и ранние воспалительные реакции. Кожа содержит относительно большое количество цинка, в основном связанного с эпидермисом, поэтому его дефицит, который может наступить в результате повреждающего воздействия фактора лучевой терапии, приводит к иссушиванию, истощению кожи и нарушению заживления [32]. Супероксиддисмутаза (СОД) является высококонсервативным ферментом, который обильно экспрессируется в цитоплазме аэробных организмов и играет фундаментальную роль в защите клеток от окислительного стресса. Этот фермент широко распространен в организме человека, в том числе в коже и ее придатках. Супероксиддисмутаза Cu/Zn кожи человека находится в цитоплазме кератиноцитов, где вырабатывается до 90% клеточных активных форм кислорода. Первые исследования 1980-х гг. позволили локализовать 2 типа СОД: Cu/Zn-типа и Mn-типа. Однако эти первоначальные морфологические исследования были направлены на понимание взаимосвязи между активностью СОД и эпидермальной пролиферацией. Иммуногистохимический (ИГХ) анализ выявил снижение иммунореактивных Cu/Zn-СОД и Mn-СОД в коже, что указывает на УФ-зависимое истощение антиоксидантной защиты; это снижение, по-видимому, обратно пропорционально пролиферации злокачественных клеток [33]. Известно, что опухоли кожи развиваются в основном в областях, наиболее подверженных воздействию солнца: лицо, уши, шея и скальп. Активность Cu/Zn-СОД увеличивается после облучения как реакция на вызванный окислительный стресс, приобретая, таким образом, антиоксидантную функцию. Учитывая доказанную антиоксидантную роль подобных ферментов, логичным выводом следует применение средств, в состав которых входят вышеуказанные микроэлементы. Так, используемое онкологическими больными средство Cicaplast Baume B5+ отвечает подобным требованиям.

Профилактика острых лучевых кожных реакций является важным фактором в период до и после лучевой терапии. Во-первых, необходима правильная гигиена кожи. Кожу следует мыть смягчающими гелями, способными восстановить барьерную функцию кожи и теплой водой, что приведет к снижению риска развития радиодерматита. Необходимо носить свободную одежду, избегать пребывания на солнце и использовать УФ-протекторные средства. Средства по уходу за кожей онкологических больных, в частности проходящих лучевую терапию, следует применять регулярно еще до наступления явных клинических признаков радиодерматита в качестве меры профилактики его развития.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАДИОДЕРМАТИТОМ

Пациентка К. 82 лет поступила в радиологическое отделение с диагнозом «Карцинома из клеток Меркеля правой щечной области pT2NxM0, I стадия».

- **Рисунок 1.** Лучевая реакция в зоне облучения на момент проведения 30-й фракции
- **Figure 1.** Radiation reaction in the irradiated area at the time of the 30th fraction



- **Рисунок 2.** Результат обработки кожных покровов в зоне облучения спустя 3 нед. после облучения
- **Figure 2.** sult of skin treatment in the irradiated area 3 weeks after irradiation



Согласно анамнестическим данным, в апреле 2021 г. пациентка обнаружила образование кожи правой щеки, со временем ставшее увеличиваться в размерах.

Гистологическое и ИГХ-исследование от 31.08.2021 и 01.09.2021: карцинома из клеток Меркеля (экспрессия в клетках опухоли CD56, Synaptophysin, Cytokeratin 20; отсутствие экспрессии CD45LCA, CytokeratinPan, NSE, Bcl2, CD99, Chromogranin A; Ki67 = 80%).

12.10.2021 – широкое иссечение опухоли кожи правой щечной области с пластикой перемещенным кожным лоскутом.

Гистологическое и ИГХ-исследование от 15.10.2021 и 21.10.2021 соответственно: образование до 2,0 x 1,5 x 1,2 см представлено карциномой Меркеля (клетки опухоли экспрессируют CD20, Chromogranin A, Synaptophysin; не экспрессируют CD45, CD56, Cytokeratin 7, TTF1; Ki67 = 50%) с эмболами в просветах лимфатических сосудов, выраженной перитуморальной лимфоидноклеточной инфильтрацией, без опухолевых клеток в боковых краях резекции, но с ростом в глубоком крае (в жировой клетчатке и поперечно-полосатой мышечной ткани).

С 08.12.2021 по 25.01.2022 был проведен послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии, РОД 2 Гр, на лимфатические узлы шеи справа, СОД 50 Гр, и ложе удаленной опухоли, СОД 66 Гр. В качестве ухода за кожей во время лучевой терапии пациентка применяла средства La Roche-Posay (Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5+, Lipikar Baume AP+M) (рис. 1, 2).

Пациент Н. 61 года поступил в радиологическое отделение с диагнозом «Рак гортани, cT2NxM0».

Из анамнеза известно, что пациент в течение года предъявлял жалобы на усиливающуюся с течением времени осиплость голоса.

Гистологическое исследование от 22.11.2021: ороговевающий плоскоклеточный рак, G1.

По данным фиброларингоскопии от 06.12.2021 – в левой голосовой складке определялась опухоль, распространяющаяся от передней комиссуры до черпаловидного хряща, в задней трети – частично на левую вестибулярную

складку и выполняющая Морганиев желудочек. Голосовая щель смыкалась полностью; грушевидные синусы и подскладочное пространство были свободными.

По данным КТ от 07.12.2021 в левой голосовой складке, преимущественно в задней и средней трети, определялось слабо накапливающее контрастный препарат образование до 0,9 x 1,2 см; наружный контур левой голосовой складки был деформирован и выбухал в просвет; контур левой вестибулярной складки был сглажен. Лимфатические узлы: поднижнечелюстные слева до 1,0 x 1,7 см, справа – несколько до 0,8 x 1,0 см; передние яремные слева – цепочка до 0,7 x 0,9 см; передние верхние яремные справа – до 0,7 x 1,1 см; также определяются мелкие латеральные и задние с обеих сторон (по данным УЗИ от 07.12.2021 – лимфатические узлы шеи с обеих сторон не были увеличены, экоструктура не была изменена).

С 21.12.2021 по 07.02.2022 был проведен радикальный курс дистанционной лучевой терапии, РОД 2 Гр, на опухоль гортани, СОД 70 Гр, на гортань и неизмененные ткани в 1 см от опухоли, СОД 60 Гр, лимфатические узлы шеи и надключичных областей с обеих сторон, СОД 50 Гр. Помимо лазерной терапии после окончания лучевой терапии пациент применял средства ухода Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5+, Lipikar Baume AP+M во время прохождения лучевой терапии (рис. 3, 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С развитием новых методов лечения злокачественных опухолей профиль системной токсичности имеет тенденцию к снижению, а влияние на выживаемость увеличивается. Однако перед докторами онкологического профиля по-прежнему стоит проблема лечения кожных реакций, зачастую возникающих во время противоопухолевого лечения. В частности, для врач-радиотерапевта существует необходимость установления степени радиодерматита и, как следствие, выбора правильного метода лечения и курации пациента. Одной

- **Рисунок 3.** Лучевая реакция в зоне облучения на момент проведения 27-й фракции
- **Figure 3.** Radiation reaction in the radiation area at the time of the 27th fraction



из приоритетных задач онкологов и радиотерапевтов остается выбор и назначение методики профилактики кожных реакций. Качество жизни пациента во время и после лечения является краеугольным камнем коммуникации врача с онкологическими больными, а также фактором, способным демотивировать больного в его борьбе с болезнью. Известно, что наличие радиодерматита, а также степень его тяжести не только становится причиной эстетических дефектов, но и может повлиять на возможности дальнейшего лечения пациента.

- **Рисунок 4.** Результат обработки кожных покровов в зоне облучения после лучевой терапии спустя 12 дней после облучения
- **Figure 4.** Result of skin treatment in the radiation area after radiation therapy 12 days after irradiation



Практический опыт использования средств Lipikar Syndet AP+, Cicaplast Baume B5+, Lipikar Baume AP+M в рутинной практике позволяет уменьшить большинство проявлений лучевого дерматита. Таким образом, применение эффективных профилактических и лечебных средств в борьбе с радиодерматитом является одной из первоочередных задач онколога.

Поступила / Received 12.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2022
Принята в печать / Accepted 05.10.2022

Список литературы / References

1. Yang X., Ren H., Guo X., Hu C., Fu J. Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(22):23379–23393. <https://doi.org/10.18632/aging.103932>.
2. 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/>.
3. Sitton E. Early and late radiation-induced skin alterations. Part II: Nursing care of irradiated skin. *Oncol Nurs Forum*. 1992;19(6):907–912. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1635872/>.
4. Chan R.J., Webster J., Chung B., Marquart L., Ahmed M., Garantzios S. Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer*. 2014;14(1):53. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-53>.
5. Chu C.N., Hu K.C., Wu R.S., Bau D.T. Radiation-irritated skin and hyperpigmentation may impact the quality of life of breast cancer patients after whole breast radiotherapy. *BMC Cancer*. 2021;21(1):330. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08047-5>.
6. Yedidi R.S., Yuen F., Murase J.E. Methods for decreasing the incidence of moist desquamation in patients undergoing radiotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):e235. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.018>.
7. 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;1(1):167–177. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S188655>.
8. Janko M., Ontiveros F., Fitzgerald T.J., Deng A., DeCicco M., Rock K.L. IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury contributes to the pathogenesis of radiodermatitis. *Radiat Res*. 2012;178(3):166–172. <https://doi.org/10.1667/rr3097.1>.
9. Nogueira R.M.P., Vital F.M.R., Bernabé D.G., Carvalho M.B. Interventions for Radiation-Induced Fibrosis in Patients With Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analyses. *Adv Radiat Oncol*. 2022;7(3):100912. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.100912>.
10. Mazat J.P., Devin A., Ransac S. Modelling mitochondrial ROS production by the respiratory chain. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(3):455–465. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03381-1>.
11. Yahyapour R., Motevaseli E., Rezaeyan A., Abdollahi H., Farhood B., Cheki M. et al. Reduction-oxidation (redox) system in radiation-induced normal tissue injury. Molecular Mechanisms and Implications in Radiation Therapeutics. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(8):975–988. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1828-6>.
12. Geara F.B., Eid T., Zouain N., Thebian R., Andraos T., Chehab C. et al. Randomized, Prospective, Open-Label Phase III Trial Comparing Mebo Ointment with Biafine Cream for the Management of Acute Dermatitis during Radiotherapy for Breast Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(12):1257–1262. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000460>.
13. Lehmann P., Zheng P., Lavker R.M., Kligman A.M. Corticosteroid atrophy in human skin. A study by light, scanning, and transmission electron microscopy. *J Invest Dermatol*. 1983;81(2):169–176. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12543603>.
14. Ulf E., Maroti M., Serup J., Nilsson M., Falkmer U. Late cutaneous effects of a local potent steroid during adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;7(7):9–12. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.09.001>.
15. Farhan F., Kazemian A., Alagheband H. A double blind randomized trial to evaluation of topical betamethasone for the prevention of acute dermatitis in breast cancer patients. *Iranian J Rad Research*. 2003;1(2):105–111. Available at: https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:35003307.
16. Menon A., Prem S.S., Kumari R. Topical Betamethasone Valerate As a Prophylactic Agent to Prevent Acute Radiation Dermatitis in Head and Neck Malignancies: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(1):151–160. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.08.040>.
17. Givol O., Kornhaber R., Visentin D., Cleary M., Haik J., Harats M. A systematic review of Calendula officinalis extract for wound healing. *Wound Repair Regen*. 2019;27(5):548–561. <https://doi.org/10.1111/wrr.12737>.
18. Del Rosso J.Q., Bikowski J. Trolamine-containing topical emulsion: clinical applications in dermatology. *Cutis*. 2008;81(3):209–214. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18441842/>.
19. Uder C., Brückner S., Winkler S., Tautenhahn H.M., Christ B. Mammalian MSC from selected species: Features and applications. *Cytometry A*. 2018;93(1):32–49. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23239>.

20. de Mayo T., Conget P., Becerra-Bayona S., Sossa C.L., Galvis V., Arango-Rodríguez M.L. The role of bone marrow mesenchymal stromal cell derivatives in skin wound healing in diabetic mice. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177533>.
21. Poljšak N., Kočevar Glavač N. Vegetable Butters and Oils as Therapeutically and Cosmetically Active Ingredients for Dermal Use: A Review of Clinical Studies. *Front Pharmacol*. 2022;(13):868461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868461>.
22. Mioc M., Milan A., Mališa D., Mioc A., Prodea A., Racoviceanu R. et al. Recent Advances Regarding the Molecular Mechanisms of Triterpenic Acids: A Review (Part I). *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7740. <https://doi.org/10.3390/ijms23147740>.
23. Ghiulai R., Roșca O.J., Antal D.S., Mioc M., Mioc A., Racoviceanu R. et al. Tetracyclic and Pentacyclic Triterpenes with High Therapeutic Efficiency in Wound Healing Approaches. *Molecules*. 2020;25(23):5557. <https://doi.org/10.3390/molecules25235557>.
24. Verma N., Chakrabarti R., Das R.H., Gautam H.K. Anti-inflammatory effects of shea butter through inhibition of iNOS, COX-2, and cytokines via the NF-kappaB pathway in LPS-activated J774 macrophage cells. *J Complement Integr Med*. 2012;(9):4. <https://doi.org/10.1515/1553-3840.1574>.
25. Bierman J.C., Laughlin T., Tamura M., Hulette B., Mack C.E., Sherrill J.D. et al. Niacinamide mitigates SASP-related inflammation induced by environmental stressors in human epidermal keratinocytes and skin. *Int J Cosmet Sci*. 2020;42(5):501–511. <https://doi.org/10.1111/ics.12651>.
26. Boo Y.C. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1315. <https://doi.org/10.3390/antiox10081315>.
27. Sun B., Wu L., Wu Y., Zhang C., Qin L., Hayashi M. et al. Therapeutic potential of Centella asiatica and its Triterpenes: A Review. *Front Pharmacol*. 2020;11:568032. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.568032.568032>.
28. Shen X., Guo M., Yu H., Liu D., Lu Z., Lu Y. Propionibacterium acnes related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from Centella asiatica. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2019;83(3):561–568. <https://doi.org/10.1080/09168451.2018.1547627>.
29. Saeidinia A., Keihanian F., Lashkari A. P., Lahiji H. G., Mobayyen M., Heidarzade A., Golchay J. Partial-thickness burn wound healing by topical treatment: a randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine*. 2017;96(9):e6168. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006168>.
30. Ling Y., Gong Q., Xiong X., Sun L., Zhao W., Zhu W., Lu Y. Protective effect of madecassoside on H₂O₂-induced oxidative stress and autophagy activation in human melanocytes. *Oncotarget*. 2017;8(31):51066–51075. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17654>.
31. Lin P., Sermersheim M., Li H., Lee P., Steinberg S., Ma J. Zinc in wound healing modulation. *Nutrients*. 2017;10(1):16. <https://doi.org/10.3390/nu10010016>.
32. Mutlu N., Liverani L., Kurtuldu F., Galusek D., Boccaccini A.R. Zinc improves antibacterial, anti-inflammatory and cell motility activity of chitosan for wound healing applications. *Int J Biol Macromol*. 2022;(213):845–857. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.05.199>.
33. Nogués M.R., Giralt M., Cervelló I., Del Castillo D., Espeso O., Argany N. et al. Parameters related to oxygen free radicals in human skin: a study comparing healthy epidermis and skin cancer tissue. *J Invest Dermatol*. 2002;119(3):645–652. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00077.x>.

Информация об авторах:

Балаева Даяна Арсеновна, врач-радиотерапевт радиологического отделения, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2, стр. 1; старший лаборант кафедры онкологии и лучевой терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; daianakhlanta@gmail.com

Романов Денис Сергеевич, к.м.н., заведующий радиологическим отделением, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2, стр. 1; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач-онколог, заместитель генерального директора по научной деятельности, Центр инновационных медицинских технологий; 115191, Россия, Москва, Духовской пер., д. 22б; romanovronc@gmail.com

Information about the authors:

Daiana A. Balaeva, radiotherapist, Radiology Department, Central Clinical Hospital RZD-Medicine; 2, Bldg. 2, Budayskaya St. Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; Senior Laboratory Assistant, Department of Oncology and Radiation Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; daianakhlanta@gmail.com

Denis S. Romanov, Cand. Sci. (Med.), Head of Radiology Department, Central Clinical Hospital RZD-Medicine; 2, Bldg. 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; Assistant of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Medical Oncologist, Deputy General Director for Scientific Activities, Center for Innovative Medical Technology; 22b Dukhovskiy Lane, Moscow, 115191, Russia; romanovronc@gmail.com

Клинические и фармакоэкономические аспекты применения пролонгированных колониестимулирующих факторов

А.А. Румянцев, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

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

Резюме

Фебрильная нейтропения – одно из частых осложнений системной противоопухолевой терапии, характеризующееся высокими показателями смертности пациентов, летальность особенно высока у пациентов с предсуществующей сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями почек, а также при наличии анемии. Кроме того, развитие фебрильной нейтропении ассоциировано со снижением дозовой интенсивности химиотерапии, что также оказывает неблагоприятное влияние на отдаленные результаты лечения пациентов при ряде злокачественных опухолей. Это диктует необходимость широкого применения профилактических мер, направленных на минимизацию риска ФН у онкологических пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию. Результаты многочисленных исследований доказано, что профилактическое применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов позволяет значительно снизить длительность глубокой нейтропении, частоту возникновения ФН и – наиболее важно – связанной с ней смертности. Данная статья посвящена обзору современных подходов к применению гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) в контексте сложившейся на территории Российской Федерации системы финансирования онкологической помощи – клинико-статистических групп (КСГ). Подробно рассмотрены различные аспекты применения препаратов этого класса для предотвращения фебрильной нейтропении в контексте ее первичной и вторичной профилактики; правила применения Г-КСФ, современные данные об эффективности и целесообразности использования при различных клинических сценариях. Рассмотрены преимущества современных длительно действующих лекарственных форм Г-КСФ и их место в современной клинической практике.

Ключевые слова: эмпэгфилграстим, филграстим, Г-КСФ, колониестимулирующие факторы, дозоинтенсивность, химиотерапия

Для цитирования: Румянцев А.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты применения пролонгированных колониестимулирующих факторов. *Медицинский совет*. 2022;16(22):112–118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-112-118>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and pharmacoeconomic aspects of the use of prolonged colony-stimulating factors

Alexey A. Rumyantsev, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

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

Abstract

Febrile neutropenia is one of the frequent complications of systemic antitumor therapy, characterized by high rates of patient mortality, mortality is particularly high in patients with pre-existing cardiovascular disease, renal disease, as well as in the presence of anemia. In addition, the development of febrile neutropenia is associated with a decrease in the dose intensity of chemotherapy, which also has an adverse effect on the long-term results of treatment of patients with a number of malignant tumors. This dictates the need for widespread use of preventive measures aimed at minimizing the risk of FN in cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy. Numerous studies have shown that prophylactic use of granulocyte colony-stimulating factors can significantly reduce the duration of profound neutropenia, the incidence of FN and – most importantly – related mortality. This article is devoted to a review of modern approaches to the use of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) in the context of the current system of cancer care financing – clinical and statistical groups (CSGs) on the territory of the Russian Federation. Various aspects of the use of drugs of this class to prevent febrile neutropenia in the context of its primary and secondary prevention, the rules of G-CSF use, current data on the effectiveness and feasibility of use in different clinical scenarios are considered in detail. The advantages of modern long-acting dosage forms of G-CSF and their place in modern clinical practice are considered.

Keywords: skin melanoma, surgical treatment, plastic defect replacement, progression-free survival, overall survival

For citation: Rumyantsev A.A. Clinical and pharmacoeconomic aspects of the use of prolonged colony-stimulating factors. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(22):112–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-112-118>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фебрильная нейтропения (ФН) – одно из частых осложнений системной противоопухолевой терапии, характеризующееся снижением количества нейтрофилов в периферической крови $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и повышением температуры $> 38^\circ\text{C}$. Данное осложнение сопряжено с высокими показателями смертности пациентов, достигающими 10–15% [1]. Показатели летальности от ФН могут быть еще выше у пациентов с предшествующей сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями почек, а также при наличии анемии [2, 3]. Это диктует необходимость широкого применения профилактических мер, направленных на минимизацию риска ФН у онкологических пациентов, получающих цитотоксическую химиотерапию.

Результатами многочисленных исследований доказано, что профилактическое применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) позволяет значительно снизить длительность глубокой нейтропении, частоту возникновения ФН и, что наиболее важно, связанной с ней смертности [4]. Несмотря на ряд явных клинических преимуществ препаратов данного класса, высокая стоимость в течение длительного времени ограничивала их широкое применение. К счастью, ситуация изменилась с появлением биосимиляров филграстима и новых оригинальных препаратов этого класса [5]. Настоящая статья посвящена обзору современных подходов к применению Г-КСФ в контексте сложившейся на территории Российской Федерации системы финансирования онкологической помощи – клинико-статистических групп (КСГ).

ЦЕЛИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНЫХ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

Первый вопрос, который целесообразно обсудить в этом контексте, – для чего следует назначать Г-КСФ, какие клинические задачи это позволяет решить? При лечении пациентов с солидными опухолями Г-КСФ могут применяться с различными целями, которые и определяют показания к их назначению. Рассмотрим наиболее частые сценарии применения препаратов данного класса.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Под первичной профилактикой ФН понимается профилактическое назначение Г-КСФ с первого курса химиотерапии и на всех последующих с тем, чтобы максимально снизить вероятность возникновения данного осложнения у тех пациентов, у которых по различным причинам повышен риск его возникновения. В свою очередь, риск ФН зависит от режима лечения и предрасполагающих факторов, связанных с пациентом.

Режимы противоопухолевой химиотерапии, ассоциированные с наибольшими рисками развития ФН, перечислены в *табл. 1*. В соответствии с современными клиническими рекомендациями назначение любого из этих режимов химиотерапии само по себе является показани-

- **Таблица 1.** Режимы химиотерапии, ассоциированные с высоким риском фебрильной нейтропении
- **Table 1.** Chemotherapy regimens associated with high risk of febrile neutropenia

Заболевание	Режим	Риск ФН	Ссылка
Рак мочевого пузыря	ddMVAC	710%*	[6, 7]
Остеосаркома	Доксорубин/цисплатин	25%	[8]
Саркома Юинга	VAC/IE	7%*	[9, 10]
РМЖ	ddAC	3%*	[11]
РМЖ	ТС (доцетаксел/циклофосфамид)	70%	[12]
РМЖ	ТСН (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб)	41%	[13]
Герминогенные опухоли	TIP	10%*	[14]
Герминогенные опухоли	PEI	75%	[15]
Герминогенные опухоли	VelP	89%	[16]
Герминогенные опухоли	VEP	10–22%**	[15, 17]
Различные ЗНО	Топотекан	28–41%	[18, 19]
Саркомы	GemTax (гемцитабин/доцетаксел)	12%*	[20]
Саркомы	Доксорубин	13–21%	[20, 21]
Саркомы	AI (доксорубин/ифосфамид)	46%	[21]
Саркомы	HD I (высокотозный ифосфамид)	25–27%*	[22, 23]

* На фоне первичной профилактики ФН колониестимулирующими факторами.

** Риски выше у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

ем для проведения первичной профилактики ФН. Отметим, что данный список не является исчерпывающим и всеобъемлющим, но включает в себя наиболее часто применяемые в практике онколога-химиотерапевта режимы противоопухолевой терапии.

Стоит упомянуть и такой препарат, как кабазитаксел – таксан, широко применяемый для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Несмотря на то что по результатам рандомизированных исследований частота развития ФН на фоне применения данного препарата составляла около 8%, были отмечены летальные исходы на фоне ее развития. В связи с этим в настоящее время NCCN¹ рекомендует первичную профилактику Г-КСФ всем пациентам, получающим химиотерапию кабазитакселом в дозе 25 мг/м² [24].

При лечении пациентов, ранее уже получавших цитотоксическую терапию, можно ожидать усугубления выраженности гематологической токсичности и, соответственно, рисков возникновения ФН на фоне лечения. Например, при применении доцетаксела в первой линии химиотерапии рака предстательной железы репортированная частота данного осложнения составляет около 5% [24–26], а при применении во второй и последующих линиях терапии рака легкого или рака яичников – 10–17% [27–29]. Аналогичное справедливо и в отношении ранее проведенной лучевой терапии на область кроветворных органов [30].

Среди других факторов, связанных с повышением риска ФН, следует выделить нарушения функции печени

¹ NCCN Guidelines Version 1.2022. Management of Neutropenia. Accessed October 24, 2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.

и/или почек, возраст старше 65 лет, наличие предсуществующей нейтропении или иммуносупрессии, недавно проведенное хирургическое лечение или вовлечение в опухолевый процесс костного мозга. При наличии любого из данных факторов рекомендуется оценивать целесообразность первичной профилактики ФН.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Под этим термином подразумевается профилактическое назначение Г-КСФ тем пациентам, которые ранее уже испытывали развитие ФН или дозолимитирующей нейтропении – развитие глубокой или длительной нейтропении, которая воспрепятствовала своевременному проведению очередного курса химиотерапии. Наряду с миелотоксическим потенциалом текущего режима лечения и индивидуальными факторами риска развития нейтропении, во внимание следует принимать и наличие таких эпизодов на фоне предшествующей противоопухолевой терапии.

ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ И ПОДДЕРЖАНИЕ ЕЕ ДОЗОВОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Вопрос о важности поддержания дозовой интенсивности химиотерапии восходит к классическому исследованию G. Bonadonna, опубликованному еще в 1976 г. и впервые показавшему эффективность адьювантной химиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) при раке молочной железы [31]. Пять лет спустя, в 1981 г., та же группа авторов продемонстрировала дозозависимость эффекта такого лечения – снижение относительной дозовой интенсивности химиотерапии $\leq 65\%$ приводило к полной потере положительного влияния терапии на выживаемость пациенток [32]. Позднее аналогичные данные были получены и в контексте применения современных режимов противоопухолевой терапии, а также при различных других злокачественных новообразованиях, включая рак яичников, герминогенные опухоли яичка, рак легкого и другие злокачественные опухоли [33–38].

Естественным образом с внедрением в клиническую практику Г-КСФ возникла возможность повышения дозовой интенсивности противоопухолевой терапии – за счет преодоления порога, связанного с нарушением лейкопоза. Можно привести несколько примеров, где данная практика позволила достичь существенных положительных сдвигов в лечении онкологических пациентов:

- При РМЖ адьювантная терапия с интенсификацией режима АС за счет сокращения межкурсового интервала путем назначения Г-КСФ снижает 10-летнюю летальность на 13% ($p < 0,0001$) [39].
- Использование того же режима в неoadьювантной терапии РМЖ позволяет повысить шансы достижения полной патоморфологической регрессии опухоли на 36% при нелюминальных подтипах заболевания ($p < 0,05$) [40].
- Дозоинтенсифицированный режим химиотерапии ddMVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин с поддержкой Г-КСФ) в неoadьювантной терапии ра-

ка мочевого пузыря снижает относительный риск смерти на 34% по сравнению со стандартным режимом «гемцитабин/цисплатин» ($p < 0,05$) [7].

- При лечении саркомы Юинга применение Г-КСФ для сокращения межкурсовых интервалов до 2 нед. достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов ($p = 0,03$) [41].

Применение Г-КСФ позволяет повышать интенсивность химиотерапии при лечении тех пациентов, которые не могут переносить полные дозы препаратов по причине дозолимитирующей нейтропении и инфекционных осложнений, что особенно важно в контексте применения схем лечения с высокой ожидаемой эффективностью. Однако не для всех режимов химиотерапии, контекстов ее применения и видов злокачественных опухолей доказано однозначное положительное влияние дозовой интенсивности химиотерапии на выживаемость пациентов [42, 43]. Тем не менее в метаанализе, включившем 25 рандомизированных исследований ($n = 12\ 804$), было продемонстрировано снижение рисков смерти у пациентов, получавших профилактическую терапию Г-КСФ (относительный риск 0,9; $p < 0,001$), причем в метарегиессионном анализе «выигрыш» был тем выше, чем выше была относительная дозовая интенсивность проводимой химиотерапии ($p = 0,0148$) [44]. Аналогичные результаты были получены в метаанализе С. Nielson, опубликованном в 2021 г. В работу было включено 22 исследования, посвященных лечению рака молочной железы, рака легкого, яичников, толстой кишки и поджелудочной железы. Было отмечено, что относительная дозовая интенсивность лечения $\geq 80\%$ ассоциируется с улучшением общей выживаемости пациентов [45].

ГРАНУЛОЦИТАРНЫЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ: КАКИЕ ОНИ БЫВАЮТ И КАК ИХ ПРИМЕНЯТЬ?

Открытие Г-КСФ произошло еще в 1966 г., но первым препаратом данного класса, разрешенным для клинического применения, стал филграстим, одобренный в 1991 г. Данный препарат относится к короткодействующим Г-КСФ, обладает рядом полезных биологических эффектов [46]:

- Стимулирование пролиферации миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов.
- Ускорение дифференцировки и созревания предшественников гранулоцитов и их выход в периферическую кровь.
- Увеличение времени жизни зрелых нейтрофилов.
- Мобилизация и выход в периферическую кровь клеток-предшественников гемопоэза (свойство, которое активно используется при проведении сбора клеток для трансплантации гематопоэтических клеток).

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлено несколько препаратов класса Г-КСФ, их сравнительная характеристика приведена в *табл. 2*. Все представленные лекарственные препараты можно разделить на два класса – короткодействующие и длительно действующие. К первым относятся филграстим и ленограстим, ко вторым – пэгфилграстим, липэгфилграстим и эмпэгфилграстим.

- **Таблица 2.** Сравнительная характеристика препаратов класса гранулоцитарных колониестимулирующих факторов [47]
 ● **Table 2.** Comparative characteristics of granulocyte colony-stimulating factor class drugs [47]

Препарат	Время действия	Режим дозирования	Входит в ЖНВЛП
Филграстим*	Короткое	5 мкг/кг 1 раз в сутки п/к ежедневно через 24–72 ч после химиотерапии	Да
Ленограстим*	Короткое	5 мкг/кг** 1 раз в сутки через 24–72 ч после последнего дня химиотерапии	Нет
Эмпэгфилграстим	Длительное	7,5 мг п/к через \geq 24 ч после химиотерапии	Да
Липэгфилграстим	Длительное	6 мг п/к через \geq 24 ч после химиотерапии	Нет
Пэгфилграстим	Длительное	6 мг п/к через \geq 24 ч после химиотерапии	Нет

* В соответствии с инструкцией по применению препарат назначается до восстановления абсолютного числа нейтрофилов ($\geq 10,0 \times 10^9/\text{л}$) после надира.

** Альтернативный режим дозирования – 19,2 млн МЕ (или 150 мкг) на м^2 поверхности тела.

Как следует из определения, филграстим и ленограстим характеризуются небольшим периодом полувыведения – около 3,5 ч. После окончания терапии филграстимом количество циркулирующих нейтрофилов снижается на 50% в течение 1–2 дней². Соответственно, для достижения терапевтического эффекта при применении короткодействующих Г-КСФ необходимо многократное повторное их введение. При этом примечательно, что до сих пор отсутствует точный ответ на вопрос, как долго необходимо проводить терапию филграстимом, – «классический» подход предполагает начало терапии препаратов в течение 24–72 ч с момента завершения химиотерапии с ежедневным введением препарата и регулярным, не реже одного раза в несколько дней, мониторингом количества нейтрофилов в периферической крови – терапию, таким образом, следует проводить до момента прохождения надира (максимального падения числа нейтрофилов) и последующего восстановления до нормальных значений ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$) [48].

Очевидно, что такой подход оказывает существенную нагрузку как на систему здравоохранения, так и на пациентов – требуются ежедневные инвазивные манипуляции для введения самого препарата, регулярный контроль показателей крови. При этом существует и альтернативный, более прагматичный подход, при котором пациентам назначается заранее predetermined количество введений филграстима. Эффективность такого подхода к профилактике ФН была показана в рандомизированном исследовании III фазы (n = 770), в которое включались пациентки, получающие химиотерапию по поводу РМЖ (режимы доцетаксел/циклофосфамид, доксорубин/циклофосфамид и др.). Пациентки рандомизировались в группу краткосрочного применения филграстима (в течение 5 дней) или в группу его продленного применения (7–10 дней на выбор леча-

щего врача). Исследование было спланировано, чтобы исключить различия в частоте ФН между группами в 3% (non-inferiority) [49].

По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в частоте ФН между группами исследования: ФН была зарегистрирована у 1,38% пациенток в группе 5-дневного приема филграстима и 1,26% в группе 7/10 дней (p < 0,05). Это поддерживает применение «коротких» схем профилактики в рутинной клинической практике, но за некоторыми оговорками – не проводилось сравнения эффективности «короткого» курса филграстима с вышеописанным длительным вариантом его назначения с мониторингом надира нейтрофилов. Кроме того, неизвестно, будет ли такой вариант применения филграстима достаточно эффективен у пациентов, получающих высокоагрессивные режимы лечения (ddMVAC, TIP, AI и др.) [49].

Большинство проблем, связанных с коротким периодом активного действия препарата, были решены при разработке пролонгированных форм Г-КСФ – за счет конъюгирования молекулы филграстима с полиэтиленгликолем удалось существенно увеличить время циркуляции препарата в организме. Механизм действия пролонгированных форм филграстима полностью соответствует исходной молекуле, однако их применение имеет ряд преимуществ перед короткодействующими формами:

- Меньшая частота длительности пребывания пациента в круглосуточном стационаре (выше оборот койки).
- При применении препарата в амбулаторных условиях или в дневном стационаре – меньшая частота визитов для выполнения подкожных инъекций.
- Отсутствие необходимости дополнительного контроля показателей периферической крови в процессе применения препарата.
- Однократное введение препарата в течение цикла лечения.
- Снижение частоты ФН [50].

Эмпэгфилграстим – оригинальный российский препарат, относящийся к классу пролонгированных форм Г-КСФ. По данным исследований установлено, что однократное подкожное введение эмпэгфилграстима уменьшает продолжительность глубокой нейтропении (4-й степени тяжести) в два раза по сравнению с ежедневным введением филграстима. Эффективность эмпэгфилграстима по сравнению с филграстимом сравнивалась в рамках рандомизированного двойного слепого исследования III фазы (n = 135), в которое включались пациентки с РМЖ, получающие химиотерапию по схеме «доцетаксел 75 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²». Пациентки рандомизировались в группу эмпэгфилграстима 6, 7,5 мг или в группу филграстима 5 мкг/кг. Эмпэгфилграстим вводился однократно на второй день курса химиотерапии, терапия филграстимом проводилась в дозе 5 мкг/кг до достижения абсолютного числа нейтрофилов $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ или до завершения 14-дневного курса лечения. Первичной конечной точкой была продолжительность нейтропении 4-й степени (абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) на протяжении 1-го цикла химиотерапии. По результатам исследования средняя продолжительность нейтропении 4-й степени была достоверно

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лейкостим. Published June 4, 2020. Accessed October 25, 2022. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4741199e-f54f-4bcb-8798-d0cc3095f783.

меньше в обеих группах эмпагфилграстима по сравнению с филграстимом и составила 0,791 дня в группе эмпагфилграстима 7,5 мг и 1,725 дня в группе филграстима ($p < 0,05$). Частота развития ФН была одинакова между группами исследования. Исследуемый препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день обязательное применение Г-КСФ для первичной профилактики ФН рекомендуется всем пациентам, получающим режимы химиотерапии, ассоциированные с частотой данного осложнения $\geq 20\%$, либо когда редукция доз цитостатических агентов негативно отражается на отдаленных результатах эффективности. Примечательно, что здесь можно наблюдать смещение «порогового уровня» принятия решений в сторону его уменьшения – для сравнения: в клинических рекомендациях ASCO 1994 г. в качестве такого порога была выбрана частота ФН $\geq 40\%$ [51]. Это объясняется, с одной стороны, появлением новых исследований, демонстрирующих эффективность Г-КСФ, с другой – выраженным повышением доступности препаратов этого класса и появлением возможности их использования в широкой клинической практике. При этом не является секретом и тот факт, что в клинические исследования включаются в основном «более здоровые» пациенты по сравнению с теми, кого клиницисты лечат в ежедневной практике. Безусловно, это может накладывать отпечаток и на ожидаемую токсичность проводимой терапии. J. Truong et al. в 2016 г. опубликовали результаты метаанализа, включившего 110 рандомизированных ($n = 42\ 257$) и 65 наблюдательных ($n = 7\ 812$) исследований, проведенных у пациенток с РМЖ. Авторами была проведена сравнительная оценка частоты развития ФН в указанных видах исследований, которая составила 11,7 и 7,9% соответственно (ОШ 1,58; $p = 0,017$). Вместе с тем сравнивались результаты многофакторного анализа, проведенного с поправкой на возраст, режимы химиотерапии, цели ее проведения (ОР 1,74; $p = 0,012$). Это означает, что, если в рандомизированном исследовании репортируется частота развития ФН в 13%, реальная частота ее возникновения составит 20% [52].

В свою очередь, широкое применение Г-КСФ сделало проведение некоторых режимов химиотерапии возможным в принципе – в качестве примера можно привести режимы ddMVAC (рак мочевого пузыря) и GemTax (саркомы мягких тканей). Дозолимитирующая нейтропения делает эти режимы неприменимыми в онкологической практике, однако назначение Г-КСФ позволяет преодолеть данный барьер и успешно использовать перечисленные режимы для лечения пациентов.

На сегодняшний день можно говорить о том, что пролонгированные формы Г-КСФ позволяют обеспечить лучший контроль ФН по сравнению с филграстимом, однако гораздо важнее вышеперечисленные преимущества, связанные с возможностью однократного введения препарата в течение курса химиотерапии: без необходимости в длительных ежедневных подкожных инъекциях, мони-

торировании надиров в показателях крови и частых визитов пациента в клинику.

В современных реалиях работы онкологической службы в РФ применение филграстима «погружено» в некоторые схемы в кодификаторе КСГ (табл. 3). В соответствии с логикой кодификатора пациенты находятся на лечении в круглосуточном или дневном стационаре в период всего лечения, включая непосредственно период проведения как химиотерапии, так и Г-КСФ. Соответственно, например, при проведении схемы GemTax пациент должен находиться в стационаре на протяжении 19 дней, а на 21-й день – уже начать очередной цикл. Фактически пациент должен находиться в стационаре с редкими перерывами на 1 день на протяжении проведения всей линии химиотерапии, что, помимо значительной финансовой нагрузки на систему здравоохранения, совершенно несовместимо с паллиативными целями применения данной схемы химиотерапии, направленной на поддержание качества жизни пациентов.

Совершенно рациональным решением может быть замена короткодействующего филграстима в составе таких схем лечения на пролонгированные формы, в частности на эмпагфилграстим. С учетом того, что препарат входит в список ЖНВЛП, он может быть легко имплементирован в клинические рекомендации и систему КСГ. Этот аспект

● **Таблица 3.** Некоторые режимы химиотерапии с обязательным назначением гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в системе клинико-статистических групп*

● **Table 3.** Some chemotherapy regimens with mandatory administration of granulocyte colony-stimulating factors in the clinical and statistical group system*

sh0718	ddMVAC	Винбластин 3 мг/м ² , день 2 + доксорубин 30 мг/м ² , день 2 + метотрексат 30 мг/м ² , день 1 + цисплатин 70 мг/м ² , день 2 + филграстим 5 мкг/кг, день 4–10
sh0802	TIP	Ифосфамид 1 500 мг/м ² , день 2–5 + цисплатин 25 мг/м ² , день 2–5 + месна (100% от дозы ифосфамида) + паклитаксел 120 мг/м ² , день 1, 2 + филграстим 5 мкг/кг, день 6–15
sh0889	GemTax	Гемцитабин 900 мг/м ² , день 1, 8 + доцетаксел 100 мг/м ² , день 8 + филграстим 5 мкг/кг, день 9–19
sh0914	VAC	Винкристин 2 мг в/в, день 1 + доксорубин 37,5 мг/м ² , день 1, 2 + циклофосфамид 1 200 мг/м ² , день 1 + филграстим 300 мкг, день 5–12
sh0937	DCF	Доцетаксел 75 мг/м ² , день 1 + цисплатин 75 мг/м ² , день 1 + фторурацил 3 750 мг/м ² , день 1–5 + филграстим 5 мкг/кг, день 6–12
sh1095	AI	Доксорубин 25 мг/м ² , день 1–3 + ифосфамид 2 500 мг/м ² , день 1–4 + месна 2 500 мг/м ² , день 1–4 + филграстим 5 мкг/кг п/к, день 5–16
sh1054	TC	Доцетаксел 75 мг/м ² , день 1 + циклофосфамид 600 мг/м ² в/в, день 1 + филграстим 5 мкг/кг п/к, день 2–10

* Список не является исчерпывающим, приведен исключительно в качестве иллюстрации.

также выгодно отличает эмпагфилграстим от других пролонгированных форм филграстима – только данный лекарственный препарат включен в список жизненно важных. На данный же момент такая замена на допускается действующими правилами оплаты медицинской помощи в системе КСГ, однако проект изменения, запланированный на 2023 г., позволяет рассчитывать на положительные сдвиги в данном направлении. В отношении первичной и вторичной профилактики ФН при применении схем, не предусматривающих обязательное назначение Г-КСФ, вышеуказанное также совершенно справедливо.

Результаты опросов врачей-клиницистов также демонстрируют широкую востребованность пролонгированных форм Г-КСФ. Например, результаты исследования, проведенного во Франции, показали, что более чем в 50% случаев именно пегилированный филграстим применяется для первичной профилактики ФН, при этом

большинство специалистов отметило, что решающую роль в выборе препарата играют эффективность, стоимость и количество необходимых введений [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на современном этапе развития противоопухолевой терапии Г-КСФ являются ее неотъемлемой частью, обеспечивающей безопасность и оптимальные результаты лечения онкологических пациентов. Применение пролонгированных препаратов этого класса позволит повысить эффективность их назначения и значительно скажется на качестве жизни пациентов в процессе проведения противоопухолевой терапии.

Поступила / Received 04.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2022

Принята в печать / Accepted 17.11.2022

Список литературы / References

- Ranuhardy D. The Role of Febrile Neutropenia Guideline's Implementation on Mortality Rate in Dharmas Hospital-National Cancer Center. *Indones J Cancer*. 2019;12(3):71. <https://doi.org/10.33371/ijoc.v12i3.612>.
- Sereaphinan C., Kanchanasuwan S., Julamanee J. Mortality-associated clinical risk factors in patients with febrile neutropenia: A retrospective study. *IJID Reg*. 2021;1:5–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2021.09.002>.
- Aagaard T., Reekie J., Jørgensen M., Roen A., Daugaard G., Specht L. et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med*. 2020;9(9):3033–3042. <https://doi.org/10.1002/cam4.2955>.
- Clark O.A.C., Lyman G.H., Castro A.A., Clark L.G.O., Djulbegovic B. Colony-Stimulating Factors for Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(18):4198–4214. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.645>.
- Hussaini S., Gupta A., Anderson K.E., Ballreich J.M., Nicholas L.H., Alexander C. Biosimilar uptake of filgrastim and impact on spending in Medicare Part D from 2015 to 2019. *J Clin Oncol*. 2021;39(28 Suppl.):67–67. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.39.28_suppl.67.
- Sternberg C.N., de Mulder P.H.M., Schornagel J.H., Théodore C., Fossa S.D., van Oosterom A.T. et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2638–2646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.10.2638>.
- Pfister C., Gravis G., Fléchon A., Soulié M., Guy L., Laguerre B. et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *Eur Urol*. 2021;79(2):214–221. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024>.
- Lewis I.J., Nooij M.A., Whelan J., Sydes M.R., Grimer R., Hogendoorn P.C.W. et al. Improvement in Histologic Response But Not Survival in Osteosarcoma Patients Treated With Intensified Chemotherapy: A Randomized Phase III Trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2007;99(2):112–128. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk015>.
- Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J. et al. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. *N Engl J Med*. 2003;348(8):694–701. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020890>.
- Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S., Pawel B.R., Grier H.E. et al. Randomized Controlled Trial of Interval-Compressed Chemotherapy for the Treatment of Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148–4154. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.5703>.
- Citron M.L., Berry D.A., Cirincione C., Hudis C., Winer E.P., Gradishar W.J. et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1431–1439. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.081>.
- Kosaka Y., Rai Y., Masuda N., Takano T., Saeki T., Nakamura S. et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2015;23(4):1137–1143. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2597-1>.
- Gilbar P., McPherson I., Sorour N., Sanmugarajah J. High incidence of febrile neutropenia following adjuvant breast chemotherapy with docetaxel, carboplatin and trastuzumab. *Breast Cancer Manag*. 2014;3(4):327–333. <https://doi.org/10.2217/bmt.14.22>.
- Kondagunta G.V., Bacik J., Donadio A., Bajorin D., Marion S., Sheinfeld J. et al. Combination of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin Is an Effective Second-Line Therapy for Patients With Relapsed Testicular Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6549–6555. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.19.638>.
- Daugaard G., Skoneczna I., Aass N., De Wit R., De Santis M., Dumez H. et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCGS, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*. 2011;22(5):1054–1061. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq575>.
- Miller K.D., Loehrer P.J., Gonin R., Einhorn L.H. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1427–1431. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.4.1427>.
- de Wit R., Skoneczna I., Daugaard G., De Santis M., Garin A., Aass N. et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel–Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) to Standard BEP in Intermediate-Prognosis Germ-Cell Cancer: Intergroup Study EORTC 30983. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):792–799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.0171>.
- Swisher E.M., Mutch D.G., Rader J.S., Elbendary A., Herzog T.J. Topotecan in Platinum- and Paclitaxel-Resistant Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 1997;66(3):480–486. <https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4787>.
- von Pawel J., Schiller J.H., Shepherd F.A., Fields S.Z., Kleisbauer J.P., Chryson N.G. et al. Topotecan Versus Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine for the Treatment of Recurrent Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):658–658. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.2.658>.
- Seddon B., Strauss S.J., Whelan J., Leahy M., Woll P.J., Cowie F. et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1397–1410. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30622-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30622-8).
- Judson I., Verweij J., Gelderblom H., Hartmann J.T., Schöffski P., Blay J.-Y. et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):415–423. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70063-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70063-4).
- Patel S.R., Vadhan-Raj S., Papadopolous N., Plager C., Burgess M.A., Hays C. et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies—dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol*. 1997;15(6):2378–2384. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2378>.
- McCabe M., Kirton L., Khan M., Fenwick N., Strauss S.J., Valverde C. et al. Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEECur: An international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *J Clin Oncol*. 2022;40(17 Suppl.):LBA2-LBA2. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA2.
- Oudard S., Fizazi K., Sengelov L., Daugaard G., Saad F., Hansen S. et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With

- Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial – FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3189–3197. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1068>.
25. Tannock I.F., Horti J., Oudard S., James N.D., Rosenthal M.A. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1502–1512. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>.
 26. Sweeney C.J., Chen Y.-H., Carducci M., Liu G., Jarrard D.F., Eisenberger M. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737–746. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>.
 27. 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>.
 28. Hanna N., Shepherd F.A., Fossella F.V., Pereira J.R., De Marinis F., von Pawel J. et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589–1597. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.163>.
 29. Rose P.G., Blessing J.A., Ball H.G., Hoffman J., Warshal D., DeGeest K. et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2003;88(2):130–135. [https://doi.org/10.1016/S0090-8258\(02\)00091-4](https://doi.org/10.1016/S0090-8258(02)00091-4).
 30. Iorio G.C., Spieler B.O., Ricardi U., Dal Pra A. The Impact of Pelvic Nodal Radiotherapy on Hematologic Toxicity: A Systematic Review with Focus on Leukopenia, Lymphopenia and Future Perspectives in Prostate Cancer Treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;168:103497. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103497>.
 31. Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., Rossi A., Brugnattelli L., Brambilla C. et al. Combination Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Operable Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1976;294(8):405–410. <https://doi.org/10.1056/NEJM197602192940801>.
 32. Bonadonna G., Valagussa P. Dose-Response Effect of Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 1981;304(1):10–15. <https://doi.org/10.1056/NEJM198101013040103>.
 33. Loibl S., Skacel T., Nekljudova V., Lück H.J., Schwenkglens M., Brodowicz T. et al. Evaluating the impact of Relative Total Dose Intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer – a pooled analysis. *BMC Cancer*. 2011;11(1):131. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-131>.
 34. Denduluri N., Lyman G.H., Wang Y., Morrow P.K., Barron R., Patt D. et al. Chemotherapy Dose Intensity and Overall Survival Among Patients With Advanced Breast or Ovarian Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):380–386. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.02.003>.
 35. Fedyanin M., Tryakin A., Titov D., Zakharova T., Fainstein I., Figurin K. et al. Importance of maintenance of dose intensity (DI) during induction chemotherapy (iCT) for metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT). *J Clin Oncol*. 2009;27(15 Suppl.):e16063-e16063. https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e16063.
 36. Crawford J., Denduluri N., Patt D., Jiao X., Morrow P.K., Garcia J. et al. Relative dose intensity of first-line chemotherapy and overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):925–932. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04875-1>.
 37. Lee J., Kim J.W., Ahn S., Kim H.W., Lee J., Kim Y.H. et al. Optimal dose reduction of FOLFIRINOX for preserving tumour response in advanced pancreatic cancer: Using cumulative relative dose intensity. *Eur J Cancer*. 2017;76:125–133. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.010>.
 38. Kobayashi S., Ueno M., Omae K., Kuramochi H., Terao M., Mizuno N. et al. Influence of initial dose intensity on efficacy of FOLFIRINOX in patients with advanced pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2019;10(19):1775–1784. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26633>.
 39. Gray R., Bradley R., Braybrooke J., Liu Z., Peto R., Davies L. et al. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019;393(10179):1440–1452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)3137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)3137-4).
 40. Ding Y., Ding K., Yang H., He X., Mo W., Ding X. Does dose-dense neoadjuvant chemotherapy have clinically significant prognostic value in breast cancer?: A meta-analysis of 3,724 patients. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0234058. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234058>.
 41. Cash T., Krailo M.D., Buxton A., Pawel B., Healey J.H., Binitie O. et al. Long-term outcomes in patients with localized Ewing sarcoma treated with interval-compressed chemotherapy: A long-term follow-up report from Children's Oncology Group study AEW50031. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):11505–11505. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.11505.
 42. Zhou M., Thompson T.D., Lin H.-Y., Chen V.W., Karlitz J.J., Fontham E.T.H. et al. Impact of Relative Dose Intensity of FOLFOX Adjuvant Chemotherapy on Risk of Death Among Stage III Colon Cancer Patients. *Clin Colorectal Cancer*. 2022;21(2):e62–e75. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.09.008>.
 43. Lakkunarajah S., Breadner D.A., Zhang H., Yamanaka E., Warner A., Welch S. The Influence of Adjuvant Chemotherapy Dose Intensity on Five-Year Outcomes in Resected Colon Cancer: A Single Centre Retrospective Analysis. *Curr Oncol*. 2021;28(5):4031–4041. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050342>.
 44. Lyman G.H., Dale D.C., Wolff D.A., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M. et al. Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome in Randomized Controlled Clinical Trials of Cancer Chemotherapy With Granulocyte Colony-Stimulating Factor: A Systematic Review. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2914–2924. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.8723>.
 45. Nielson C.M., Bylsma L.C., Fryzek J.P., Saad H.A., Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and META-ANALYSIS. *Oncologist*. 2021;26(9):e1609–e1618. <https://doi.org/10.1002/onco.13822>.
 46. Dale D.C. The discovery, development and clinical applications of granulocyte colony-stimulating factor. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1998;109:27–36. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9601125>.
 47. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(2):55–63. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39>.
 48. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., Когония Л.М., Курмуков И.А., Орлова Р.В. et al. Practical recommendations for the diagnosis and treatment of febrile neutropenia. *Malignant Tumours*. 2021;11(2):55–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39>.
 48. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. и др. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(1):23–35. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01>.
 49. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д. et al. Practical recommendations on the general principles of anti-tumor drug therapy. *Malignant Tumours*. 2021;11(1):23–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-01>.
 50. Clemons M., Fergusson D., Simos D., Mates M., Robinson A., Califaretti N. et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(7):951–957. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.005>.
 51. Wang Y., Chen L., Liu F., Zhao N., Xu L., Fu B. et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):15374. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51982-4>.
 52. American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 1994;12(11):2471–2508. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.11.2471>.
 53. Truong J., Lee E.K., Trudeau M.E., Chan K.K.W. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(4):608–618. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv619>.
 54. Scotte F., Simon H., Laplaige P., Antoine E.-C., Spasojevic C., Texier N. et al. Febrile neutropenia prophylaxis, G-CSF physician preferences: discrete-choice experiment. *BMJ Support Palliat Care*. 2021;bmjssc-2021-003082. <https://doi.org/10.1136/bmjssc-2021-003082>.

Информация об авторе:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Information about the author:

Alexey A. Romyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department (Chemotherapy) No. 4 of the Drug Therapy Department, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

Пластическая хирургия меланомы кожи как фактор лучшей выживаемости пациентов

С.А. Яргуни¹, <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>, sdocer@rambler.ru

Я.Н. Шойхет², <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>, starok100@mail.ru

С.Н. Пятаков³, <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>, spyatakov@inbox.ru

¹ Краснодарский онкологический диспансер №1; 350063, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146

² Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40

³ Городская больница №4; 354057, Россия, Сочи, ул. Туапсинская, д. 1

Резюме

Введение. Меланома является одной из самых смертельных опухолей кожи человека, а хирургия остается первым и основным методом в ее комбинированном лечении. Несмотря на кажущийся радикальный характер оперативных вмешательств у пациентов с первичной меланомой кожи, частота локорегионарного рецидивирования и метастазирования остается высокой.

Цель. Проанализировать влияние на выживаемость применения пластических методов закрытия операционного дефекта тканей у пациентов с первичной меланомой кожи после удаления опухоли в сравнении с пациентами, у которых пластика не применялась.

Материалы и методы. В исследовании использованы данные 337 пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIIc стадии, рандомизированных на 2 группы: основную (с применением пластического закрытия послеоперационного дефекта тканей) и группу сравнения (с линейным ушиванием дефекта тканей).

Результаты. Выявлено, что применение пластического способа замещения дефекта тканей у пациентов с локализованными формами меланомы кожи показывает лучшие результаты 5-летней выживаемости без прогрессирования от 22 до 22,6% ($p < 0,050$), а в стадии 0–IIa и в 5-летней скорректированной общей выживаемости до 13,1% ($p < 0,050$).

Выводы. Выполнение пластического замещения дефекта тканей уменьшает натяжение краев раны и грубое рубцевание, ускоряет послеоперационное заживление, может являться независимым прогностическим фактором, улучшающим выживаемость без прогрессирования и скорректированную общую выживаемость пациентов с первичной локализованной формой меланомы кожи, а также методом выбора среди прочих методов.

Ключевые слова: меланома кожи, хирургическое лечение, пластическое замещение дефекта тканей, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

Для цитирования: Яргуни С.А., Шойхет Я.Н., Пятаков С.Н. Пластическая хирургия меланомы кожи как фактор лучшей выживаемости пациентов. *Медицинский совет.* 2022;16(22):120–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-120-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Plastic surgery of skin melanoma as a factor of better survival of patients

Sergey A. Yargunin¹, <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>, sdocer@rambler.ru

Yakov N. Shoykhet², <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>, starok100@mail.ru

Stanislav N. Pyatakov³, <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>, spyatakov@inbox.ru

¹ Krasnodar Oncological Hospital No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350063, Russia

² Altai State Medical University; 40, Lenin Ave, Barnaul, 656038, Russia

³ City Hospital No. 4; 1, Tuapsinskaya St., Sochi, 354057, Russia

Abstract

Introduction. Melanoma is one of the most deadly human skin tumors, and surgery remains the first and main method in its combined treatment. Despite the seemingly radical nature of surgical interventions in patients with primary skin melanoma, the frequency of locoregional recurrence and metastasis remains high.

Objective. To analyze the effect on the survival rate of the use of plastic methods to close the surgical tissue defect in patients with primary melanoma of the skin after tumor removal in comparison with patients in whom plastic surgery was not used.

Materials and methods. The study used data from 337 patients with stage 0–IIIc primary skin melanoma, randomized into 2 groups: the main group (with the use of plastic closure of a postoperative tissue defect) and the comparison group (with linear suturing of a tissue defect).

Results. It was found that the use of plastic replacement of tissue defect in patients with localized forms of skin melanoma shows the best results of 5-year progression-free survival from 22 to 22.6% ($p < 0.050$), and at stage 0–IIa and in 5-year corrected overall survival rate up to 13.1% ($p < 0.050$).

Conclusions. Performing plastic replacement of a tissue defect reduces wound edge tension and rough scarring, accelerates postoperative healing, may be an independent prognostic factor that improves progression-free survival and adjusted overall survival of patients with primary localized skin melanoma, and also be the method of choice among other methods.

Keywords: skin melanoma, surgical treatment, plastic defect replacement, progression-free survival, overall survival

For citation: Yargunin S.A., Shoykhet Ya.N., Pyatakov S.N. Plastic surgery of skin melanoma as a factor of better survival of patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):120–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-120-128>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Стандартным методом лечения первичной меланомы кожи (МК) является хирургическая резекция [1]. До конца прошлого века считалось важным широкое иссечение первичной МК до 5 см от края опухоли, а минимизация отступления вела к увеличению рецидивов и снижению выживаемости [2]. Если отступы незначительны, то к пластике прибегать нет необходимости [3–5]. Другие авторы ратуют за повышение радикальности за счет расширения объема иссечения в сторону оттока лимфы из-за метастазов в «пути» [5]. Объем хирургического вмешательства не может являться единственным самостоятельным фактором, от которого зависит прогрессирование заболевания [6]. Многие хирурги голосуют «за» персональный подход при выборе способа хирургии и пластики дефекта, допускающий удаление обширных участков кожи, что увеличивает радикальность вмешательства, минимизирует осложнения, связанные с натяжением краев раны и, как следствие, формированием грубых рубцов, улучшает качество жизни больных и ускоряет реабилитацию пациентов [5, 7]. Любое хирургическое вмешательство неизбежно является по своей сути повреждением тканей, естественной реакцией организма на которое – воспаление, часто сопровождающееся лимфангиогенезом и являющееся необходимым этапом заживления [8].

Неразрешенное воспаление, длительный лимфангиогенез приводят к возникновению недоразвитых, патологических сосудов и ухудшению иммунологического состояния, что также ведет к неудовлетворительным результатам [8]. Лимфатические сосуды играют главную роль в санации тканевой жидкости, удалении воспалительных цитокинов и регуляции врожденного и приобретенного иммунитета [8]. Наличие в лимфоидном инфильтрате большого количества воспалительных клеток, стимулирующих неоангиогенез, является прогностически неблагоприятным фактором, может индуцировать опухолевый рост и способствует повышению инвазивности и агрессивности течения опухолевого процесса [9]. К этому могут приводить такие процессы, как рубцевание и лимфатическая недостаточность, как результат рубцевания лимфатических сосудов после операции [10, 11]. В результате происходит недостаточность как острого, так и хронического иммунного ответа [12]. В патогенезе образования рубцов важное значение имеет механическая сила на растяжение [13]. Дермальные фибробласты человека являются механочувствительными клетками,

которые являются неотъемлемой частью образования гипертрофических рубцов [14]. При усилении жесткости тугая и неэластичная кожа создает напряжение для дермальных фибробластов, что способствует их чрезмерной активации и приводит к усилению генерации коллагена и фибронектина [15], а также к усилению жесткости кожи [16], появляется устойчивая петля положительной обратной связи, а окружающая среда гипоксии в жесткой коже может индуцировать дальнейший ангиогенез [17], который способствует пролиферации клеток, тем самым создавая большую потребность в кислороде. На ранней стадии формирования рубца задействованные факторы воспаления также вносят вклад в ангиогенез [18], в то время как новообразованные микрососуды проявляют эндотелиальную дисфункцию [19], приводящую к стойкому воспалению. Все аспекты сливаются в порочный круг образования рубца, и решающим фактором является патологический ангиогенез [20]. Продолжительное воспаление ведет к повышенной плотности лимфатических сосудов, расширению и гиперплазии лимфатической сосудистой сети [21], увеличению лимфотока [22] и метастазированию в регионарные лимфатические узлы, что коррелирует с худшей статистикой выживаемости [23]. Кроме того, чрезмерное рубцевание может иметь неприятные физические (зуд, скованность, контрактуры рубцов, болезненность и боль), эстетические, психологические и социальные последствия [24].

Соответственно, первоочередной задачей всегда должно быть предотвращение аномального образования рубцов с помощью широкого спектра мер, снижающих воспаление и обеспечивающих быстрое закрытие раны, снижение риска инфекционных осложнений и хирургических приемов, предотвращающих натяжение краев раны. Одним из таких способов является применение пластических приемов в хирургическом лечении первичной МК, влияние которых на выживаемость пациентов еще предстоит выяснить. **Цель** – проанализировать влияние на выживаемость применения пластических методов закрытия операционного дефекта тканей у пациентов с первичной меланомой кожи после удаления опухоли в сравнении с пациентами, у которых пластика не применялась.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано влияние пластического замещения дефекта послеоперационной раны перед классическим «простым» линейным ушиванием у пациентов

с первичной МК на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и скорректированную общую выживаемость (СОВ) для пациентов с МК, исключая IV стадию. Для проведения исследования разработан его дизайн (рис. 1).

Основным критерием включения в исследование считалось наличие письменного информационного согласия на участие: локальный этический комитет Алтайского государственного медицинского университета, выписка из протокола №8 от 10.07.2017 г.

В исследовании использованы данные 337 пациентов, рандомизированных методом слепого отбора на 2 группы: основную – 182 (54,0%) пациента (операция удаления опухоли заканчивалась пластикой дефекта тканей) и группу сравнения – 155 (46,0%) пациентов (выполнялось линейное ушивание дефекта) с одинаковым отступом от края опухоли в обеих группах. По всей когорте мужчин было 118 (35,0%), из них в основной группе 64 (35,2%) и 54 (34,8%) в группе сравнения; женщин в общей когорте было 219 (65,0%), из них 118 (64,8%) в основной группе и 101 (64,5%) в группе сравнения. Пациентов в возрасте 18–35 лет было 7,7% (26 больных): одинаково по 7,7% в обеих группах; в возрасте 36–55 лет – 32,0% (108 больных): 33% в основной группе и 31,0% в группе сравнения; в возрасте 56–75 – 50,1% (169 пациента): 50,5% в основной группе и 49,7% в группе сравнения; старше 75 лет – 10,1% (34 больных): 8,8% в основной и 11,6% – в группе сравнения. Пациентов с дефицитом массы тела (шкала оценки индекса массы тела А. Кетле) в когорте было 3: (0,5% в основной и 1,3% в группе сравнения); пациентов с нормальной массой тела было 22,8% (77 человек): 22,5% в основной группе и 23,2% в группе сравнения; пациентов с пред- и ожирением 1-й степени было больше всего – 60,2% (203 человека): 59,9% в основной и 60,6% – в группе сравнения; пациентов с ожирением 2–3-й степени было 16% (54 больных): 17% в основной и 14,8% – в группе сравнения. По общей когорте у 13,6% (46) пациентов не зарегистрировано сопутствующей патологии (14,8% в основной группе и 12,3% – в группе сравнения), изолированные заболе-

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования. Влияние пластических приемов в хирургии первичной меланомы кожи на выживаемость без прогрессирования и скорректированную общую выживаемость

● **Figure 1.** Study design. Effect of plastic techniques in primary skin melanoma surgery on progression-free survival and adjusted overall survival



вания сердечно-сосудистой системы зарегистрированы у 59,6% (201) пациентов всей когорты (у 58,2% пациентов из основной и 61,3% пациентов из группы сравнения); сочетание двух или нескольких заболеваний зарегистрировано у 16,3% пациентов всей когорты (у 17,0% пациентов основной группы и 15,5% пациентов группы сравнения); иные патологии зарегистрированы у 10,4% (35) пациентов всей когорты (у 9,9% пациентов основной и 11,0% пациентов группы сравнения). Пациентов с 0 стадией было 22 (6,5%): 6,6% в основной группе и 6,5% больных – в группе сравнения; с I стадией по всей когорте было 67 (19,9%): 19,8% – в основной и 20,0% в группе сравнения (с Ia стадией – по 11,0% пациентов в обеих группах, с Ib стадией: 8,8% в основной и 9,0% в группе сравнения; со II стадией – 215 (63,8%) по всей когорте: 63,7% больных в основной и 63,9% в группе сравнения (со IIa стадией: 11,5% пациентов в основной и 11,6% – в группе сравнения, со IIb стадией: 20,3% пациентов в основной и 20,6% – в группе сравнения; со IIc стадией: 31,9% в основной и 31,6% в группе сравнения); пациентов с III стадией в когорте было 9,8% (9,9% в основной и 9,7% в группе сравнения); с IIIb стадией: 3,8% пациентов в основной и 3,2% в группе сравнения; с IIIc стадией: 6,0% пациентов в основной группе и 6,2% в группе сравнения. Пациентов с IIIa стадией не было зарегистрировано ввиду отсутствия выполнения биопсии сторожевого лимфоузла (БСЛУ). МК туловища зарегистрирована у 168 (49,9%) пациентов: у 47,2% пациентов основной и 52,9% – группы сравнения; МК конечностей зарегистрирована у 130 (38,6%) пациентов всей когорты (42,3% в основной и 34,2% – в группе сравнения); опухоли головы и шеи регистрировались у 30 (8,9%) пациентов: у 8,2% пациентов основной и 9,6% пациентов группы сравнения; акральные локализации выявлены в 9 (2,7%) случаях: у 2,2% пациентов основной и 3,2% пациентов группы сравнения. В когорте было зарегистрировано 4 гистологических типа МК: поверхностно-распространенная, по типу злокачественного лентиго, узловая форма и акрально-лентигинозная. Всего зарегистрировано по когорте 76 (22,6%) случаев поверхностно распространенной формы меланомы (24,7% – в основной группе и 20,0% – в группе сравнения), меланома в виде злокачественного лентиго зарегистрирована в 9 (2,7%) случаях (одинаково часто по 2,7% в обеих группах), узловая форма меланомы кожи зарегистрирована в подавляющем большинстве случаев – 74,2% (250 пациентов) (72,5% в основной группе и 76,1% – в группе сравнения), акрально-лентигинозных было всего 2 случая по всей когорте (0,6%) – все они были в группе сравнения (1,3%). В когорте было зарегистрировано 108 (32,0%) пациентов с опухолями ≤ 2 мм: 31,3% в основной группе и 32,9% – в группе сравнения; опухоли толщиной более 2 мм зарегистрированы в 227 (67,4%) случаях: 68,7% – в основной группе и 65,8% – в группе сравнения. С неизвестной толщиной было 2 пациента в группе сравнения (1,3%), что составило 0,6% от всех пациентов когорты. По всей когорте у 188 (55,8%) пациентов опухоль была с изъязвлением: у 55,5% пациентов основной и 56,1% группы сравнения;

у 149 (44,2%) изъязвления в опухоли не было: у 44,5% пациентов основной и 43,9% пациентов группы сравнения. Отсутствие лимфоидной инфильтрации в опухоли было у 32 (9,5%) пациентов: у 9,3% пациентов основной и 9,7% пациентов группы сравнения; слабо-выраженная лимфоидная инфильтрация выявлена у 149 (39,5%) пациентов: 42,3% – в основной группе и 35,5% – в группе сравнения. Не было данных у 21 (6,2%) пациента: 4,4% в основной группе и 8,3% – в группе сравнения. Мутация BRAF определялась у 55 (16,3%), Ki-67 – у 48 (14,2%) пациентов когорты. В общей когорте выполнялись оперативные вмешательства с удалением первичной опухоли (92,6%), одновременным удалением первичной опухоли и регионарной лимфаденэктомией при подтвержденном регионарном метастазировании (7,4%). В основной группе вмешательств 1-го типа было 93,4% (170 случаев), в группе сравнения – 91,6% (142 случая); оперативных вмешательств удаления первичного очага с регионарной лимфаденэктомией в основной группе было 6,6% (12 случаев), в группе сравнения – 8,4% (13 случаев). При иссечении первичной опухоли по всей когорте ($n = 337$) мы руководствовались критериями хирургического отступа от края опухоли индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от локализации опухоли, ее толщины по данным УЗИ и визуальным (в т. ч. дерматоскопическим) признакам наличия или отсутствия изъязвления. При толщине опухоли до 2 мм и отсутствии изъязвления хирургический отступ был не более 1 см от края опухоли и в 46 (13,6%) случаях послеоперационный дефект удалось закрыть без применения пластических методов. Причем на конечностях и туловище, используя линии Лангера, образовывался эллипсовидный дефект кожи, при котором перпендикулярно силовым линиям хирургический отступ составлял до 1 см, а вдоль линии – до 3–4 см. При опухолях более 2 мм и при наличии избытка кожи в окружающих тканях также производился эллипсовидный разрез вдоль линии Лангера, но с отступом до 2 см в поперечнике и до 6–8 см по длиннику дефект зарывался без применения пластики (таких вмешательств было 101 (30,0%)). Направление разреза соответствовало пути лимфооттока от опухоли (для формирования адекватного без натяжения рубца). В тех случаях, когда при иссечении опухоли образовывался дефицит тканей для обычного ушивания без натяжения, потребовалось проведение пластических приемов. Таким образом, в 161 (47,8%) случае был укрыт с использованием перемещения кожно-подкожного лоскута, а в 21 (6,2%) случае прибегли к свободной кожной пластике. В 12 случаях с пластикой после иссечения первичной опухоли произведена регионарная ЛАЭ (в 8 случаях удаления первичного очага с пластикой произведена операция Дюкена, из них в 2 случаях было сочетание с АДП; в 4 случаях произведена подмышечная лимфаденэктомия (ЛАЭ)). При операциях без пластики ($n = 155$) обычных иссечений было 147 (43,6%), из них с регионарной ЛАЭ – 10 (3,0%) (7 – с подмышечной ЛАЭ, 1 – с операцией Крайля и 2 – с операцией Дюкена), 5 (1,5%) операций

экзартикуляций пальцев стопы, из которых 2 в сочетании с операцией Дюкена, 3 (0,9%) операции выполнены на ушных раковинах: 2 – с сегментарными резекциями ушной раковины и 1 – с ампутацией и операцией Крайля.

Группы статистически были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующей патологии, стадии заболевания, локализации первичной опухоли, ее гистологической структуре, толщине, изъязвлению, лимфоидной инфильтрации, а также структуре оперативных вмешательств и адъювантному лечению ($p > 0,050$).

Группы сравнения были разделены на подгруппы, соответствующие стадиям: 0–IIa, IIb–IIc и IIIb–IIIIc. Оценивалась выживаемость без прогрессирования (ВБП) пациентов, на которую влияла негативная динамика (НД) течения заболевания: момент возникновения местного рецидива, транзиторных, регионарных или отдаленных метастазов. Оценивалась скорректированная общая выживаемость (COB) пациентов, на которую влияла смерть пациента от МК.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой кожи в группах сравнения

Из всех пациентов когорты в первый год наблюдения НД была отмечена у 30,6% пациентов. В период 3-летнего наблюдения НД выявлена у 45,7% больных. В период 5-летнего наблюдения НД выявлена у 49,3% пациентов, а ВБП в эти периоды составила 69,4, 54,3 и 50,7% соответственно. У пациентов с первичной МК из основной группы с пластикой по сравнению с пациентами из группы без пластики в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 мес. ВБП была больше на 10,3% (74,2 и 63,9% соответственно, $p = 0,041$), на 15,7% (61,5 и 45,8% соответственно, $p = 0,004$) и на 19,9% (59,9 и 40,0% соответственно, $p < 0,001$) соответственно. Медиана выживаемости в основной группе не достигнута, а в группе сравнения достигнута на 30-м (13,9–46,1) мес. наблюдения (*табл. 1, рис. 2, 3*).

При подгрупповом анализе по стадиям у пациентов с 0–IIa стадией в основной группе в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 мес. ВБП была больше, чем у пациентов в группе сравнения, на 11,1% (94,2 и 83,1% соответственно, $p = 0,045$), на 17,0% (89,9 и 72,9% соответственно, $p = 0,013$) и на 22,6% (87,0 и 64,4% соответственно, $p = 0,003$) соответственно. Медиана выживаемости не достигнута в обеих группах сравнения (*табл. 1, рис. 4*).

У пациентов с МК в основной группе по сравнению с пациентами из группы сравнения со IIb–IIc стадией в период наблюдения до 12, 36 и 60 мес. ВБП была больше на 14,8% (64,2 и 49,4% соответственно, $p = 0,048$), на 17,0% (44,2 и 27,2% соответственно, $p = 0,020$) и на 22,0% (44,2 и 22,2% соответственно, $p = 0,002$) соответственно. Медиана выживаемости в основной группе достигнута на 23-м мес. (14,8–31,2), в группе сравнения – на 12-м мес. (8,5–15,5) (*табл. 1, рис. 5*).

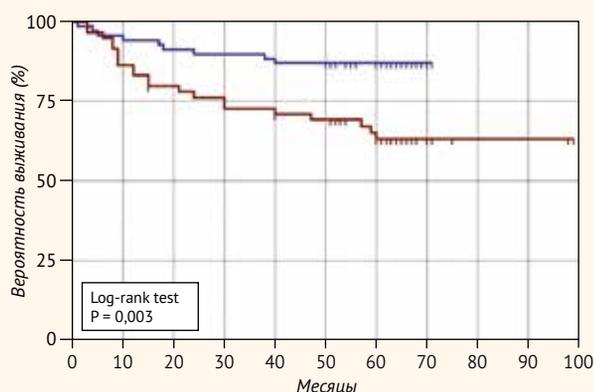
● **Таблица 1.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой кожи сравниваемых групп за период 60 мес. (абс., % от n по группам)

● **Table 1.** Progression-free survival of patients with melanoma of the skin compared groups over a period of 60 months (abs, % of n by group)

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (мес.)					
		12		36		60	
		абс. число	%*	абс. число	%	абс. число	%
Основная (n = 182)	0–IIa, n = 69	65	94,2	62	89,9	60	87,0
	IIb–IIc, n = 95	61	64,2	42	44,2	42	44,2
	IIIb–IIIc, n = 18	9	50,0	8	44,4	7	38,9
Всего по основной группе		135	74,2	112	61,5	109	59,9
Сравнения (n = 155)	0–IIa, n = 59	49	83,1	43	72,9	38	64,4
	IIb–IIc, n = 81	40	49,4	22	27,2	18	22,2
	IIIb–IIIc, n = 15	10	66,7	6	40,0	6	40,0
Всего по группе сравнения		99	63,9	71	45,8	62	40,0
Всего, n = 337		234	69,4	183	54,3	171	50,7
vs (основной группой и группой сравнения), p		$\Delta 10,3$ 0,041		$\Delta 15,7$ 0,004		$\Delta 19,9$ <0,001	
vs (основной группой и группой сравнения в стадии 0–IIa), p		$\Delta 11,1$ 0,045		$\Delta 17,0$ 0,013		$\Delta 22,6$ 0,003	
vs (основной группой и группой сравнения в стадии IIb–IIc), p		$\Delta 14,8$ 0,048		$\Delta 17,0$ 0,020		$\Delta 22,0$ 0,002	
vs (между пациентами основной группой и группой сравнения в стадии IIIb–IIIc), p		$\Delta 16,7$ 0,334		$\Delta 4,4$ 0,799		$\Delta 1,1$ 0,945	

● **Рисунок 4.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с 0–IIa стадией. Меланома кожи в группах сравнения. ДИ 95%

● **Figure 4.** Progression-free survival in patients with stage 0–IIa. Skin melanoma in comparison groups. CI 95%

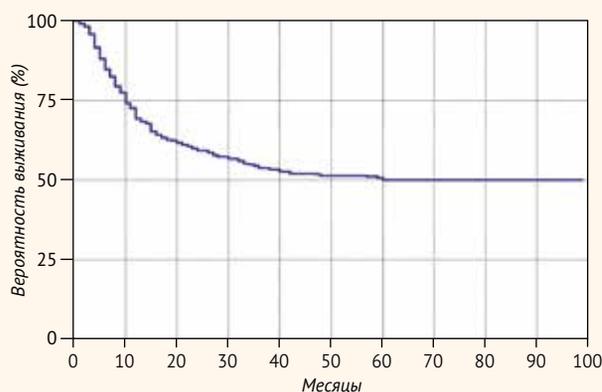


Количество пациентов без прогрессирования

Основная группа										
69	65	63	62	60	59	49	3	0	0	0
Группа сравнения										
59	51	46	42	40	39	30	4	2	2	0

● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой кожи всей когорты

● **Figure 2.** Progression-free survival of patients with melanoma of the skin of the entire cohort

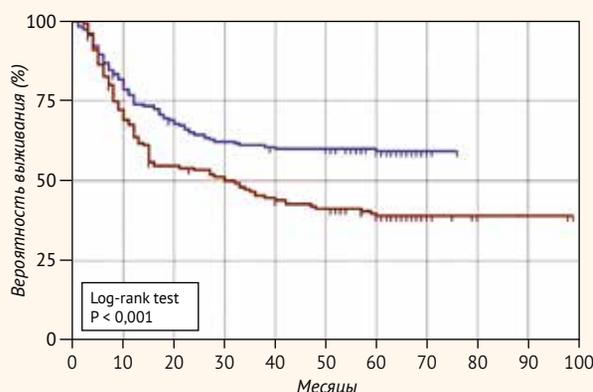


Количество пациентов без прогрессирования

337	247	204	186	171	166	135	19	2	2	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	---	---	---

● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с меланомой кожи. ДИ 95%

● **Figure 3.** Progression-free survival of patients with melanoma of the skin. CI 95%



Количество пациентов без прогрессирования

Основная группа										
182	141	121	111	106	105	88	12	0	0	0
Группа сравнения										
155	106	83	75	65	61	47	7	2	2	0

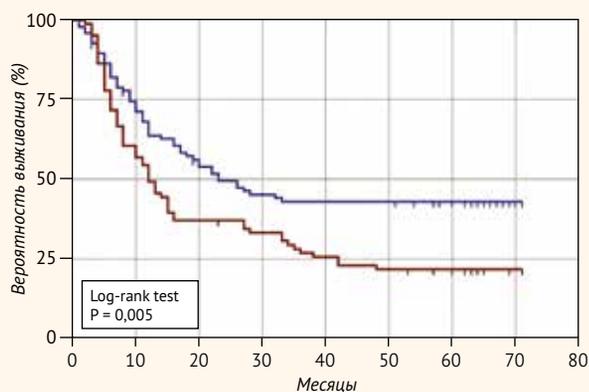
У пациентов с IIIb–IIIc стадией МК в основной группе по сравнению с пациентами из группы сравнения ВБП в период наблюдения до 12 мес. была меньше на 16,7% (50,0 и 66,7% соответственно, $p > 0,050$). В период до 36 мес. была больше на 4,4% (44,4 и 40,0% соответственно, $p > 0,050$). В период наблюдения до 60 мес. была меньше на 1,1% (38,9 и 40,0% соответственно, $p > 0,050$). Медиана выживаемости в основной группе достигнута на 12-м мес. (0–34), в группе сравнения – на 15-м мес. (5,9–58,5) (табл. 1, рис. 6).

Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи

По всей когорте в период до 12 мес. COB у пациентов составила 95,8%, в период до 36 мес. – 79,5%, в период до 60 мес. – 70,9%, а медиана выживаемости не достиг-

● **Рисунок 5.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с IIb–IIc стадией. ДИ 95%

● **Figure 5.** Progression-free survival in patients with stage IIb-IIc skin melanoma in comparison groups. CI 95%



Количество пациентов без прогрессирования

Основная группа	
95	66
49	41
39	39
33	7
0	0
Группа сравнения	
81	46
30	26
20	17
12	1
0	0

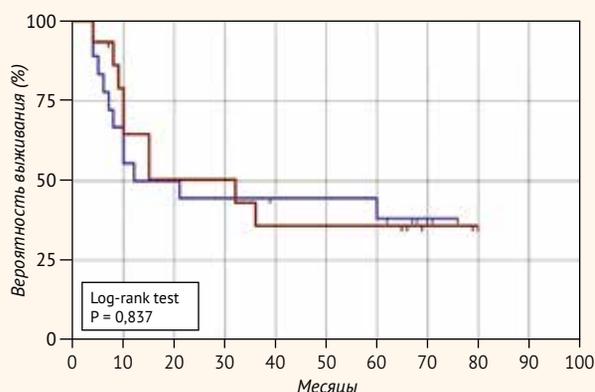
● **Таблица 2.** Скорректированная общая выживаемость у больных меланомой кожи в группах сравнения за период 60 мес.

● **Table 2.** Adjusted overall survival in melanoma skin patients in comparison groups over a period of 60 months

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (мес.)					
		12		36		60	
		абс. число	% от п	абс. число	%	абс. число	%
Основная (n = 182)	0–IIa, n = 69	69	100,0	67	97,1	64	92,8
	IIb–IIc, n = 95	89	93,7	73	76,8	61	64,2
	IIIb–IIIc, n = 18	15	83,3	11	61,1	10	55,6
Всего по основной группе		173	95,1	151	83,0	135	74,2
Сравнения (n = 155)	0–IIa, n = 59	58	98,3	49	83,1	47	79,7
	IIb–IIc, n = 81	78	96,3	59	72,8	49	60,5
	IIIb–IIIc, n = 15	14	93,3	9	60,0	8	53,3
Всего по группе сравнения		150	96,8	117	75,5	104	67,1
Всего, n = 337		323	95,8	268	79,5	239	70,9
vs (между основной группой и группой сравнения), p		$\Delta 1,7$ 0,434		$\Delta 7,5$ 0,090		$\Delta 7,1$ 0,123	
vs (между пациентами основной группы и группы сравнения в стадии 0–IIa), p		$\Delta 1,7$ 0,277		$\Delta 14,0$ 0,007		$\Delta 13,1$ 0,029	
vs (между пациентами основной группы и группы сравнения в стадии IIb–IIc), p		$\Delta 2,6$ 0,435		$\Delta 4,0$ 0,542		$\Delta 3,7$ 0,613	
vs (между пациентами основной группы и группы сравнения в стадии IIIb–IIIc), p		$\Delta 10,0$ 0,381		$\Delta 1,1$ 0,949		$\Delta 2,3$ 0,895	

● **Рисунок 6.** Выживаемость без прогрессирования у пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с IIIb–IIIc стадией. ДИ 95%

● **Figure 6.** Progression-free survival in patients with skin melanoma in comparison groups with stages IIIb-IIIc. CI 95%



Количество пациентов без прогрессирования

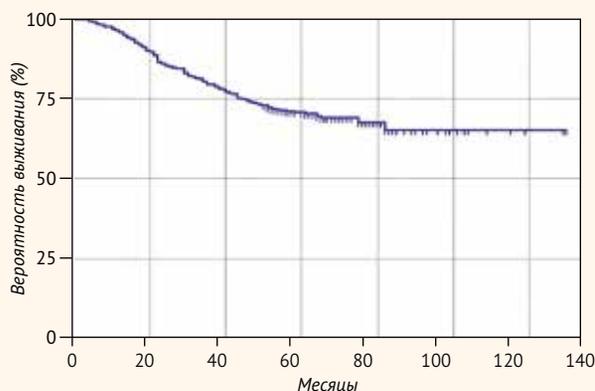
Основная группа	
18	10
9	8
7	7
6	2
0	0
Группа сравнения	
15	9
7	7
5	5
5	5
2	0
0	0

нута (табл. 2, рис. 7). У пациентов с МК из основной группы с пластикой по сравнению с пациентами из группы без пластики COB в период наблюдения после операции до 12 мес. была ниже на 1,7% (95,1 и 96,8% соответственно, $p > 0,050$), в период до 36 и 60 мес. была выше на 7,5% (83,0 и 75,5% соответственно, $p > 0,050$) и на 7,1% (74,2 и 67,1% соответственно, $p > 0,050$) соответственно. Медиана выживаемости не достигнута (табл. 2, рис. 8).

При подгрупповом анализе по стадиям. У пациентов с МК с 0–IIa стадией в основной группе с пластикой по сравнению с пациентами без пластического замещения дефекта показатели COB в период наблюдения после операции до 12, 36 и 60 мес. были выше на 1,7% (100,0 и 98,3%

● **Рисунок 7.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи всей когорты. ДИ 95%

● **Figure 7.** Adjusted overall survival of patients with melanoma of the skin of the entire cohort. CI 95%

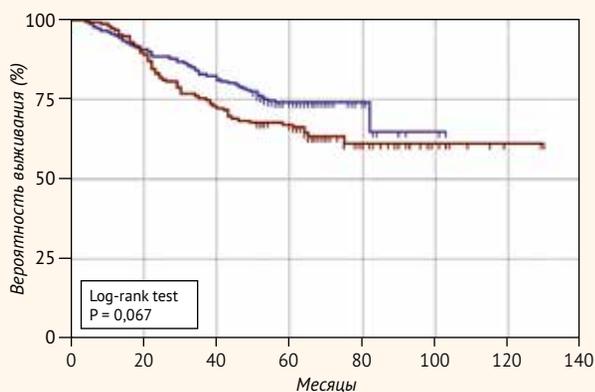


Количество пациентов без прогрессирования

337	303	260	211	31	10	2	0
-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

● **Рисунок 8.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в группах сравнения. ДИ 95%

● **Figure 8.** Adjusted overall survival of patients with skin melanoma in comparison groups. CI 95%

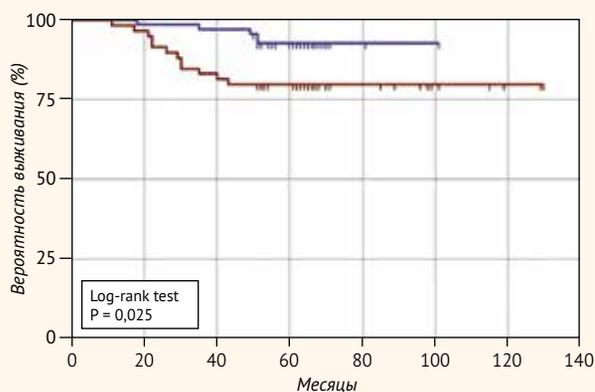


Количество пациентов без прогрессирования

— Основная группа							
182	165	148	117	10	2	0	0
— Группа сравнения							
155	138	112	94	21	8	2	0

● **Рисунок 9.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с 0–IIa стадией. ДИ 95%

● **Figure 9.** Adjusted overall survival of patients with melanoma of the skin in comparison groups with stage 0-IIa. CI 95%

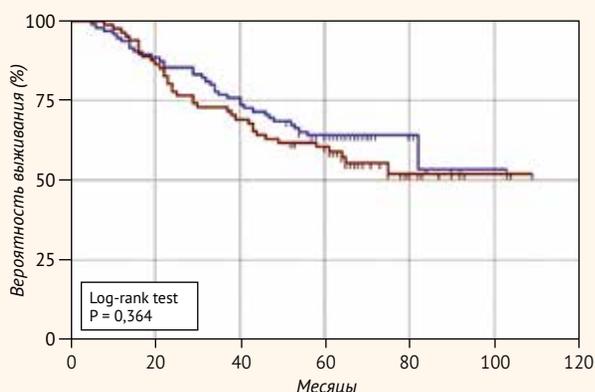


Количество пациентов без прогрессирования

— Основная группа							
69	68	67	53	2	1	0	0
— Группа сравнения							
59	57	48	42	10	5	2	0

● **Рисунок 10.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с IIb–IIc стадией. ДИ 95%

● **Figure 10.** Adjusted overall survival of patients with melanoma of the skin in stage IIb-IIc comparison groups. CI 95%

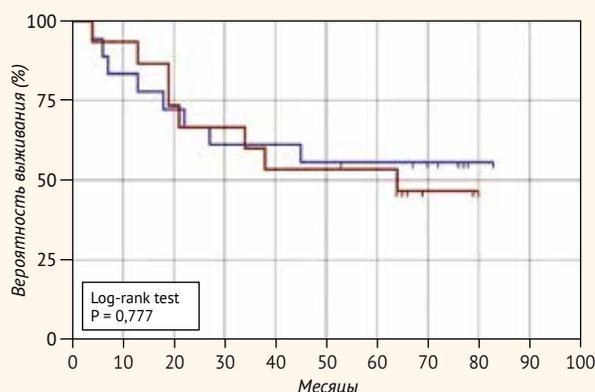


Количество пациентов без прогрессирования

— Основная группа						
95	84	70	56	7	1	0
— Группа сравнения						
81	70	56	44	11	3	0

● **Рисунок 11.** Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в группах сравнения с IIIb–IIIc стадией. ДИ 95%

● **Figure 11.** Adjusted overall survival of patients with skin melanoma in comparison groups with stages IIIb-IIIc. 95% CI



Количество пациентов без прогрессирования

— Основная группа									
18	15	13	11	11	10	9	7	1	0
— Группа сравнения									
15	14	11	10	8	8	8	2	0	0

соответственно, $p > 0,050$), на 14,0% (97,1 и 83,1% соответственно, $p = 0,007$) и на 13,1% (92,8 и 79,7% соответственно, $p = 0,029$) соответственно. Медиана выживаемости в группах не достигнута (табл. 2, рис. 9).

У пациентов с IIb–IIc стадией МК из основной группы в сравнении с пациентами из группы без пластики СОВ в период наблюдения до 12 мес. СОВ были ниже на 2,6% (93,7 и 96,3% соответственно, $p > 0,050$). В период до 36 и 60 мес. была выше на 4,0% (76,8 и 72,8% соответственно, $p > 0,050$) и на 3,7% (64,2 и 60,5% соответственно,

$p > 0,050$) соответственно. Медиана выживаемости в группах не достигнута (табл. 2, рис. 10).

У пациентов МК с IIIb–IIIc стадией из основной группы в сравнении с пациентами из группы без пластики СОВ в период наблюдения до 12 мес. была меньше, чем в группе сравнения, на 10,0% (83,3 и 93,3% соответственно, $p > 0,050$). В период до 36 и 60 мес. была больше на 1,1% (61,1 и 60,0% соответственно, $p > 0,050$) и на 2,3% (55,6 и 53,3% соответственно, $p > 0,050$) соответственно. Медиана выживаемости в группах не достигнута (табл. 2, рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у пациентов основной группы с пластикой, которая явно исключала натяжение краев раны в области оперативного вмешательства, наблюдалось предотвращение образования грубых послеоперационных рубцов, что, по нашему мнению, улучшало кровоснабжение в зоне резекции и уменьшало местную ишемию тканей и процент возникновения локорегионарных рецидивов, что соотносится с литературными данными [8–10], а, соответственно, ВБП была выше, чем в группе без пластики в период наблюдения до 12, 36 и 60 мес., на 10,3% ($p = 0,041$), 15,7% ($p = 0,004$) и 19,9% ($p < 0,001$) соответственно с тенденцией к улучшению этого показателя в долгосрочной перспективе (табл. 1, рис. 3) без влияния на СОВ в общем по группам (табл. 2, рис. 11).

При подгрупповом анализе по стадиям ВБП была больше у пациентов с выполненной пластикой по сравнению с пациентами без пластики на всем протяжении наблюдения до 5-летнего рубежа. У пациентов с 0–IIa стадией в период до 12, 36 и 60 мес. разница между группами составила 11,1% ($p = 0,045$), 17,0% ($p = 0,013$) и 22,6% ($p = 0,003$) соответственно (табл. 1, рис. 4). Причем в этой подгруппе обнаруживается статистически достоверная разница и в СОВ через 18 мес. после операции, которая сохраняется до конца периода наблюдения: в период до 36 и 60 мес. на 14,0% ($p = 0,007$) и 13,1% ($p = 0,029$) соответственно, в пользу пациентов с пластикой по сравнению с пациентами без пластики (табл. 2, рис. 4). У паци-

ентов с МК с IIb–IIc стадией из основной группы с пластикой по сравнению с пациентами из группы без пластики в период до 12, 36 и 60 мес. ВБП была больше на 14,8% ($p = 0,048$), 17,0% ($p = 0,020$) и 22,0% ($p = 0,002$) соответственно. Медиана выживаемости в основной группе достигнута в 23 мес. (14,8–31,2), в группе сравнения – в 12 мес. (8,5–15,5) без влияния на СОВ в обеих группах (табл. 2, рис. 10).

ВЫВОДЫ

Использование пластических методов закрытия дефекта тканей у пациентов с первичной меланомой кожи уменьшает натяжение краев раны и грубое рубцевание, ускоряет послеоперационное заживление.

У пациентов с локализованными стадиями меланомы кожи 0–IIc стадии при первичном иссечении опухоли использование пластических методов закрытия дефекта тканей улучшает показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования от 22 до 22,6% ($p < 0,050$), а в стадиях 0–IIa и в показателях 5-летней скорректированной общей выживаемости – на 13,1% ($p < 0,050$) по сравнению с пациентами без использования пластических методов закрытия дефектов тканей.

Пластическое замещение дефекта тканей при иссечении первичной локализованной меланомы кожи может являться операцией выбора.

Поступила / Received 13.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2022

Принята в печать / Accepted 11.10.2022



Список литературы / References

- Agarwala S.S. An update on pegylated IFN- α 2b for the adjuvant treatment of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(11):1449–1459. <https://doi.org/10.1586/era.12.120>.
- Eggermont A.M., Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol.* 2007;34(6):509–515. <https://doi.org/10.1053/j.seminonc.2007.09.003>.
- Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., Coombes G., Timmons M., Evans J. et al. United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med.* 2004;350(8):757–766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030681>.
- Gillgren P., Drzewiecki K.T., Niin M., Gullestad H.P., Hellborg H., Månsson-Brahme E. et al. 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2011;378(9803):1635–1642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61546-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61546-8).
- Testori A., Rutkowski P., Marsden J., Bastholt L., Chiarion-Sileni V., Hauschild A., Eggermont A.M.M. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20(Suppl. 6):vi22–vi29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp257>.
- Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Современная онкология.* 2013;15(2):58–61. Режим доступа: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26911>. Demidov L.V., Utyashev I.A., Harkevich G.Y. The role of vemurafenib in the treatment of disseminated skin melanoma. *Journal of Modern Oncology.* 2013;15(2):58–61. (In Russ.) Available at: <https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/26911>.
- Пржедецкий Ю.В. Пластическое устранение дефектов кожи у онкологических больных. *Онкохирургия.* 2010;(2):17–23. Режим доступа: <http://oncosurgery.oncology.ru/archive/2010/02/index.pdf>. Przhdeckij Y.V. Plastic repair of skin defects in cancer patients. *Oncosurgery.* 2010;(2):17–23. (In Russ.) Available at: <http://oncosurgery.oncology.ru/archive/2010/02/index.pdf>.
- Abu-Nab Z., Grunfeld E.A. Satisfaction with outcome and attitudes towards scarring among women undergoing breast reconstructive surgery. *Patient Educ Couns.* 2007;66:243–249. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2006.12.008>.
- Tan S., Khumalo N., Bayat A. Understanding Keloid Pathobiology From a Quasi-Neoplastic Perspective: Less of a Scar and More of a Chronic Inflammatory Disease With Cancer-Like Tendencies. *Front Immunol.* 2019;10:1810. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01810>.
- Rutkowski J.M., Moya M., Johannes J., Goldman J., Swartz M.A. Secondary lymphedema in the mouse tail: lymphatic hyperplasia, VEGF-C upregulation, and the protective role of MMP-9. *Microvasc Res.* 2006;72:161–171. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2006.05.009>.
- Zampell J.C., Yan A., Elhadad S., Avraham T., Weitman E., Mehrara B.J. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS ONE.* 2012; 7:e49940–e49940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049940>.
- Das S., Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1131:235–241. <https://doi.org/10.1196/annals.1413.021>.
- Southern B.D., Grove L.M., Rahaman S.O., Abraham S., Scheraga R.G., Niese K.A. et al. Matrix-driven myosin II mediates the pro-fibrotic fibroblast phenotype. *J Biol Chem.* 2016;291:6083–6095. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.712380>.
- Kubow K.E., Vukmirovic R., Zhe L., Klotzsch E., Smith M.L., Gourdon D. et al. Mechanical forces regulate the interactions of fibronectin and collagen I in extracellular matrix. *Nat Commun.* 2015;6:8026. <https://doi.org/10.1038/ncomms9026>.
- Backs J., Song K., Bezprozvannaya S., Chang S., Olson E.N. CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest.* 2006;116:1853–1864. <https://doi.org/10.1172/JCI27438>.
- Humphrey J.D., Dufresne E.R., Schwartz M.A. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15:802–812. <https://doi.org/10.1038/nrm3896>.
- Salica J.P., Guerrieri D., Maffia P Croxatto J.O., Chuluyan H.E., Gallo J.E. Transglutaminase binding fusion protein linked to SLPI reduced corneal inflammation and neovascularization. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:12. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-15-12>.
- Chun Q., ZhiYong W., Fei S., Xi Qiao W. Dynamic biological changes in fibroblasts during hypertrophic scar formation and regression. *Int Wound J.* 2016;13:257–262. <https://doi.org/10.1111/iwj.12283>.

19. Wang X., Abraham S., McKenzie J.A.G., Jeffs N., Swire M., Tripathi V.B. et al. LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF-beta signaling. *Nature*. 2013;499:306–311. <https://doi.org/10.1038/nature12345>.
20. Bengtsson E., Lindblom K., Tillgren V., Aspberg A. The leucine-rich repeat protein PRELP binds fibroblast cell-surface proteoglycans and enhances focal adhesion formation. *Biochemical J*. 2016;473:1153–1164. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160095>.
21. Harrell M.I., Iritani B.M., Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am J Pathol*. 2007;170(2):774–786. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060761>.
22. Abouelkheir G.R., Upchurch B.D., Rutkowski J.M. Lymphangiogenesis: fuel, smoke, or extinguisher of inflammation's fire? *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242(8):884–895. <https://doi.org/10.1177/1535370217697385>.
23. Van der Auwera I., Cao Y., Tille J.C., Pepper M.S., Jackson D.G., Fox S.B. et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br J Cancer*. 2006;95(12):1611–1625. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603445>.
24. Bakker A., Maertens K.J., Van Son M.J., Van Loey N.E. Psychological consequences of pediatric burns from a child and family perspective: a review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(3):361–371. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2012.12.006>.

Информация об авторах:

Яргунин Сергей Анатольевич, к.м.н., заведующий 6-м онкологическим отделением, врач-онколог, Краснодарский онкологический диспансер №1; 350063, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; syargya@yandex.ru

Шойхет Яков Нахманович, чл.- корр., д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина, д. 40; starok100@mail.ru

Пятаков Станислав Николаевич, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Городская больница №4; 354057, Россия, Сочи, ул. Туапсинская, д. 1; spyatakov@inbox.ru

Information about the authors:

Sergey A. Yargunin, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of General Oncology, Krasnodar Oncological Hospital No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350063, Russia; syargya@yandex.ru

Yakov N. Shoykhet, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Head Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave, Barnaul, 656038, Russia; starok100@mail.ru

Stanislav N. Pyatakov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for the Medical Department of the City Hospital No. 4; 1, Tuapsinskaya St., Sochi, 354057, Russia; spyatakov@inbox.ru

Оптимальный выбор лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламеллярной карциномой печени

Е.Ю. Антонова¹✉, elenaantonova5@mail.ru, Е.А. Мороз¹, И.А. Джанян¹, А.Ю. Волков³, К.К. Лактионов^{1,2}, В.В. Бредер¹

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

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

³ Федеральная клиника экспертной онкологии «Евроонко»; 115191, Россия, Москва, Духовской пер., д. 22б

Резюме

Введение. Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФЛК) представляет собой редкий подтип гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Лекарственное противоопухолевое лечение ФЛК изучено недостаточно ввиду редкости патологии и требует дальнейших исследований для выбора эффективного лечения.

Цель. Выбрать эффективное лекарственное противоопухолевое лечение у пациентов с фиброламеллярной карциномой печени.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 31 пациент с ФЛК, получивших лекарственную противоопухолевую терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2020 г. Пациенты были разделены на группы сравнения: «таргетная терапия» (преимущественно сорафениб), «химиотерапия» (преимущественно гемцитабин + цисплатин). Проводился сравнительный межгрупповой анализ эффективности лекарственного противоопухолевого лечения в 1-й и 2-й линиях терапии. Произведена оценка адьювантной химиотерапии на БРВ. Также оценивалась корреляция количества линий лечения в анамнезе с прогнозом заболевания.

Результаты. ВБП таргетной терапии (преимущественно сорафениб) достоверно выше по сравнению с химиотерапией, преимущественно гемцитабин + цисплатин/оксалиплатин ($p = 0,000$; log-rank test), у пациентов в 1-й линии лечения. Во 2-й линии также ВБП у пациентов, получающих таргетную терапию ($p = 0,042$; log-rank test), выше по сравнению с пациентами, получившими во 2-ю линию лечения химиотерапию. Более длительная ОВ была зафиксирована в группах пациентов, которым проводилась 2-я линия лекарственного противоопухолевого лечения, и в группе 3 и более линий по сравнению с применением только 1-й линии лечения ($p = 0,024$ и $p = 0,003$ соответственно).

Выводы. Результаты работы демонстрируют преимущество в назначении таргетной терапии в качестве 1-й и 2-й линий лекарственного противоопухолевого лечения, тогда как назначение химиотерапии остается менее прогностически благоприятной опцией. Назначение адьювантной терапии не продемонстрировало статистически значимой разницы в БРВ.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома, опухоль печени, прогноз, таргетная терапия, химиотерапия, линии лечения

Для цитирования: Антонова Е.Ю., Мороз Е.А., Джанян И.А., Волков А.Ю., Лактионов К.К., Бредер В.В. Оптимальный выбор лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламеллярной карциномой печени. *Медицинский совет.* 2022;16(22):130–135. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-130-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimal choice of drug antitumor treatment in patients with Fibrolamellar liver carcinoma

Elena Yu. Antonova¹✉, elenaantonova5@mail.ru, Ekaterina A. Moroz¹, Irina A. Dzhanyan¹, Alexander Yu. Volkov³, Konstantin K. Laktionov², Valeriy V. Breder¹

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

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

³ Federal Clinic of Expert Oncology "Euroonco"; 22b, Dukhovskoy Lane, Moscow, 115191, Russia

Abstract

Introduction. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC) is a rare subtype of hepatocellular carcinoma (HCC). Drug antitumor treatment of FLC has not been studied sufficiently due to the rarity of the pathology and requires further research to choose an effective treatment.

Aim. The choice of effective drug antitumor treatment in patients with fibrolamellar liver carcinoma.

Materials and methods. The retrospective study included 31 patients with FLC who received drug antitumor therapy at the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation in the period from 2005 to 2020. The patients were divided into comparison groups: "targeted therapy" (mainly sorafenib), "chemotherapy" (mainly gemcitabine + cisplatin). A comparative intergroup analysis of the effectiveness of drug antitumor treatment in the 1st and 2nd lines of therapy was carried out. Adjuvant chemotherapy was evaluated for time without progression. The correlation of the number of treatment lines in the anamnesis with the prognosis of the disease was also evaluated.

Results. Analysis of the effect of adjuvant therapy on relapse-free survival did not prove significant differences between the comparison groups ($p = 0.112$; log-rank test). Therapy with multikinase inhibitors (mainly sorafenib) allows to achieve a better time without progression compared to chemotherapy (mainly gemcitabine + cisplatin / oxaliplatin) ($p = 0.000$; log-rank test) in patients in the 1st line of FLC treatment. OS did not significantly differ between the groups ($p = 0.417$; log-rank test). In line 2, time without progression in patients receiving targeted therapy ($p = 0.042$; log-rank test) is higher compared to patients receiving chemotherapy in line 2. A longer duration of OV was recorded in the groups of patients who underwent 2 lines of drug antitumor treatment and in the group of 3 or more lines compared with the use of only 1st line of treatment ($p = 0.024$) and ($p = 0.003$), respectively. **Conclusion.** The results of the work demonstrate an advantage in the appointment of targeted therapy as the 1st and 2nd lines of drug antitumor treatment, while the appointment of chemotherapy remains a less prognostically favorable option. Adjuvant therapy administration did not demonstrate a statistically significant difference in relapse-free survival.

Keywords: fibrolamellar carcinoma, liver tumor, prognosis, targeted therapy, chemotherapy, treatment lines

For citation: Antonova E.Yu., Moroz E.A., Dzhanan I.A., Volkov A.Yu., Laktionov K.K., Breder V.V. Optimal choice of drug antitumor treatment in patients with Fibrolamellar liver carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-130-135>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фиброламеллярная карцинома (ФЛК) представляет собой редкий подтип гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), обладающий рядом отличительных клинических и патоморфологических особенностей, таких как преимущественно молодой возраст пациентов, отсутствие характерных для ГЦР факторов риска (наличие цирроза печени, хронического вирусного гепатита В/С) [1–6].

По различным данным, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) и внутрипеченочные желчные протоки составляют около 0,85–16% всех случаев [7, 8].

Основной эффективный метод лечения ФЛК – хирургический. Однако после радикального хирургического лечения может возникать прогрессирование опухолевого процесса или опухоль, ввиду своей распространенности, изначально будет признана неоперабельной. В работе S. Yamashita et al. рецидивирующее заболевание наблюдалось у 86% пациентов после резекции ФЛК [9]. В таком случае рассматривается лекарственное противоопухолевое лечение, которое из-за редкости опухоли недостаточно изучено. Одна из причин плохого прогноза данной категории пациентов заключается в том, что до сих пор не найдено эффективного лечения при диссеминированной ФЛК. Медиана выживаемости у пациентов, получивших только химиотерапию, составляет 20,6 мес. [8, 9]. Лекарственное противоопухолевое лечение получают пациенты, как правило, с отдаленными метастазами, что также является фактором неблагоприятного прогноза [6, 10–13].

В мировой литературе описаны противоречивые данные в отношении эффективности адъювантной терапии [8, 9].

При обзоре ряда небольших исследований и клинических случаев выявлено, что чаще всего используются режимы, включающие сорафениб, FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин), GEMOX (гемцитабин плюс оксалиплатин), доксорубин, гемцитабин, капецитабин плюс интерферон-альфа, GEMCIS (гемцитабин плюс цисплатин), цисплатин плюс доксорубин, бевацизумаб [11, 14–18]. Что касается мультикиназного ингибитора тирозинкиназ сорафениба, который доказал свою эффективность при лечении распространенных стадий ГЦР,

то при лечении ФЛК зафиксировано прогрессирование заболевания после 2,5–7 мес. лечения, отмеченное в небольшом клиническом наблюдении с участием 10 пациентов [19]. Также в литературе описан успешный случай приема ингибитора тирозинкиназ, включая VEGFR, PDGFR, KIT, RET и FLT3-сунитиниб, при лечении ФЛК с метастазами в яичниках, на фоне приема которого была достигнута стабилизация опухолевого процесса [20].

Сообщалось о благоприятном исходе применения рапамицина (ингибитора mTOR) у неоперабельного пациента с ФЛК [21]. В то же время в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании II фазы депривационная терапия эстрогенами (летрозол и лепролид) и mTOR-ингибитором эверолимусом, отдельно или в их комбинации, у пациентов с неоперабельным или метастатическим ФЛК не доказала своей эффективности и не улучшила результаты [22]. Однако контролируемых исследований, оценивающих ингибиторы контрольных точек при ФЛК, недостаточно для корректной оценки эффективности [23–25].

Эффективность применения той или иной схемы лекарственного противоопухолевого лечения носит разнонаправленный и противоречивый характер, требуется более углубленная детальная сравнительная оценка эффективности схем.

Цель настоящей работы – изучить эффективность лекарственного противоопухолевого лечения в адъювантном режиме, 1-й и 2-й линиях при ФЛК, а также влияние количества линий лечения на прогноз заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 31 пациент с ФЛК, получивших лекарственную противоопухолевую терапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2005 по 2020 г. Пациенты с первично множественными злокачественными опухолями в исследование не были включены.

Проводился анализ влияния адъювантной терапии на прогноз заболевания. Пациенты разделены на две группы сравнения. В первую группу вошли пациенты после радикального оперативного вмешательства на первом

этапе без последующего проведения адъювантной терапии. Во вторую группу – с проведением адъювантной терапии в анамнезе. Подробное описание схем лекарственного противоопухолевого лечения представлено в *табл. 1*.

Для выбора 1-й линии лекарственного противоопухолевого лечения в статистический анализ вошло суммарно 31 больных ФЛК. Учитывая редкость исследуемой патологии и малую выборку пациентов, было решено объединить в одну группу пациентов, получивших один из мультикиназных ингибиторов, а в другую группу – одну из химиотерапевтических схем лечения (*табл. 1*).

При изучении эффективности 2-й линии лечения в статистический анализ вошло 15 больных ФЛК, оперированных на первом этапе и получивших 1-ю линию лекарственной противоопухолевой терапии (химиотерапию или таргетную терапию) или на первом этапе получивших 1-ю линию лекарственной терапии (химиотерапию или таргетную терапию) без оперативного вмешательства. Далее в связи с прогрессированием заболевания на фоне проведения 1-й линии терапии проведена 2-я линия лекарственной противоопухолевой терапии.

При изучении 3-й линии лекарственного противоопухолевого лечения статистический анализ не проводился ввиду вариабельности лекарственного противоопухолевого лечения и отсутствия необходимого количественно-го набора в группы сравнения. Стоит обратить внимание,

● **Таблица 1.** Схемы лекарственного противоопухолевого лечения

● **Table 1.** Schemes of drug antitumor treatment

Лекарственная противоопухолевая терапия	Количество пациентов	Длительность лечения (от/до, мес.)		Медиана (мес.)
Адъювантная терапия	5			
Сорафениб	3 (60%)	2	8	4
Капецитабин	1 (20%)	4		
Доксорубицин + цисплатин	1 (20%)	3		
1-я линия	31			
• Сорафениб	15 (45%)	1	19	3
• Гемцитабин + цисплатин/ оксалиплатин	8 (25%)	0	9	3
• Кабозантиниб	2 (7%)	10	14	
• Гемцитабин + капецитабин	2 (7%)	3	3	
• Капецитабин	1 (3%)	6		
• Доксорубицин + цисплатин	2 (7%)	3	3	
• Доксорубицин + 5-фторурацил	1 (3%)	3		
2-я линия	15			
• Гемцитабин + цисплатин/ оксалиплатин	4 (27%)	1	12	2
• Гемцитабин + капецитабин	2 (13%)	2	7	
• Ленватиниб	2 (13%)	4	6	
• Сорафениб	1 (7%)	20		
• Регорафениб	3 (20%)	2	17	5
• Капецитабин	1 (7%)	4		
• Доксорубицин + капецитабин	2 (13%)	3	8	
3-я линия	9			
• Ниволумаб	3 (33%)	2	17	3
• Гемцитабин + оксалиплатин	1 (11%)	12		
• Кабозантиниб	2 (23%)	4	9	
• Регорафениб	1 (11%)	16		
• Атезолизумаб + бевацизумаб	1 (11%)	1		
• Ленватиниб	1 (11%)	2		

что три пациента получили иммунотерапию, один – иммунотаргетную терапию.

Для определения влияния на прогноз заболевания количества линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе у пациентов был проведен анализ, где пациенты были разделены на три группы сравнения: 1) получившие одну линию лекарственного противоопухолевого лечения; 2) получившие две линии лечения; 3) три и более линии (*табл. 2*).

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics v23. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Каплана – Мейера. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для изучения прогностической роли адъювантной терапии пациенты разделены на две группы сравнения. В первую группу вошли 29 пациентов (85%), которым было проведено радикальное оперативное вмешательство на первом этапе без последующего проведения адъювантной терапии. Во вторую группу вошли 5 пациентов (15%), которым было проведено радикальное оперативное вмешательство на первом этапе с последующим проведением адъювантной терапии. В трех случаях адъювантное лекарственное противоопухолевое лечение проводилось по причине подтвержденного гистологически метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Проведен анализ влияния адъювантной терапии на БРВ. По результатам проведенного нами сравнительного анализа выявлено, что достоверных различий между двумя группами нет ($p = 0,112$; log-rank test).

В качестве выбора 1-й линии лекарственного противоопухолевого лечения в статистический анализ вошло сум-

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов, получивших лекарственное противоопухолевое лечение

● **Table 2.** Characteristics of patients who received drug antitumor treatment

Характеристика	Результат (%)
ECOG	
0 баллов	8 (26%)
1 балл	18 (58%)
2 балла	5 (16%)
Гепатиты (B, C)	0 (0%)
Цирроз печени	0 (0%)
Виды лечения на первом этапе:	
Хирургическое лечение	16 (52%)
Одно оперативное лечение	10 (63%)
Повторное оперативное лечение	6 (37%)
Лекарственное противоопухолевое лечение	15 (48%)
Адъювантная х/т	5 (15%)
1-я линия	31 (100%)
2-я линия	15 (48%)
3-я и более линия	9 (29%)
Токсичность:	20 (68%)
Гематологическая	15 (75%)
Тошнота/рвота	10 (50%)
Кожная токсичность	2 (10%)

марно 31 больных ФЛК, которые были разделены на группы сравнения: в первую группу вошло 17 (55%) больных, получивших таргетную терапию, преимущественно сорафениб. Во вторую группу вошло 14 (45%) больных, получивших химиотерапию, преимущественно гемцитабин + платина (оксалиплатин/цисплатин).

Результаты проведенного анализа представлены на *рис. 1*. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) достоверно хуже в группе больных, получивших химиотерапию, чем в группе больных, получивших таргетную терапию ($p = 0,000$; log-rank test). Медиана ВБП в группе «таргетная терапия» – 7 (95% ДИ, 4–10) мес., а в группе «химиотерапия» – 3 (95% ДИ, 2–5) мес. Показатели 3-месячной выживаемости в 1-й и 2-й группах были 76 и 21% соответственно. Показатели 6-месячной выживаемости в 1-й и 2-й группах были 53 и 7% соответственно.

При оценке влияния вида лекарственной терапии в первой линии терапии на общую выживаемость (ОВ) достоверно значимой межгрупповой разницы не получено ($p = 0,417$; log-rank test). Медиана ОВ в группе «таргетная терапия» – 25 (95% ДИ, 20–30) мес., а в группе «химиотерапия» – 19 (95% ДИ, 5–33) мес. Показатели 2-летней ОВ в 1-й и 2-й группах были 71 и 50% соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1-й и 2-й группах были 12 и 7% соответственно.

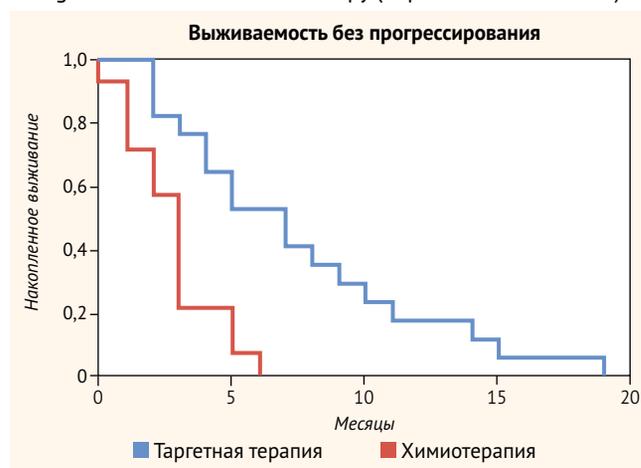
Выбор 2-й линии лечения, как правило, определялся ранее проведенным лечением. В статистический анализ вошло 15 больных ФЛК. В первую группу вошли 6 пациентов (40%), которым во 2-й линии лечения проводилась терапия мультикиназными ингибиторами. Во вторую группу вошли 9 пациентов (60%), которым во 2-й линии проводилась химиотерапия. Схемы лекарственного противоопухолевого лечения, применявшиеся во 2-й линии лечения, описаны в *табл. 1*. В каждой группе была адекватная наполненность по стадиям заболевания и по проведенному на первом этапе лечению.

Проведен сравнительный межгрупповой анализ (*рис. 2*). ВБП достоверно хуже в группе больных, получивших во второй линии химиотерапию, чем в группе больных, получивших таргетную терапию ($p = 0,042$; log-rank test). Медиана ВБП в группе «таргетная терапия» – 7 (95% ДИ, 2–12) мес., а в группе «химиотерапия» – 2 (95% ДИ, 1–3) мес. Показатели 3-месячной выживаемости в 1-й и 2-й группах были 78 и 44% соответственно. Показатели 6-месячной выживаемости в 1-й и 2-й группах были 54 и 31% соответственно.

В анализ пациентов с ФЛК, получивших 3-ю линию лекарственного противоопухолевого лечения, суммарно включено 9 пациентов с ФЛК, из них 7, оперированных на первом этапе с последующим проведением 1-й и 2-й линии лекарственной противоопухолевой терапии по поводу прогрессирования заболевания в виде локорегионарного рецидива и/или отдаленного метастазирования (в легкие, печень, в большой сальник, в средостение, диафрагму, надпочечники, кости, забрюшинные лимфоузлы), и 2 пациента с ФЛК, на первом этапе получивших 1-ю и 2-ю линии лекарственной противоопухолевой терапии без хирургического лечения, которым была назначена 3-я линия лечения по поводу прогрессирования заболева-

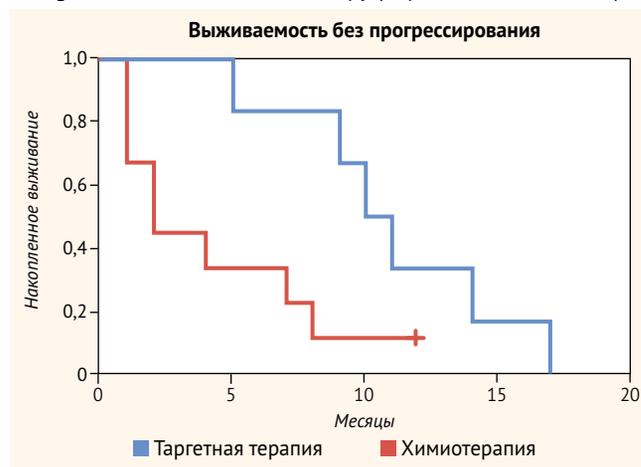
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой на фоне 1-й линии терапии (метод Каплана – Мейера)

● **Figure 1.** Progression-free survival of patients with FLC on the background of the 1st line of therapy (Kaplan – Meier method)



● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой на 2-й линии лекарственной противоопухолевой терапии (метод Каплана – Мейера)

● **Figure 2.** Progression-free survival of patients with FLC on the background of the 2nd line of therapy (Kaplan – Meier method)



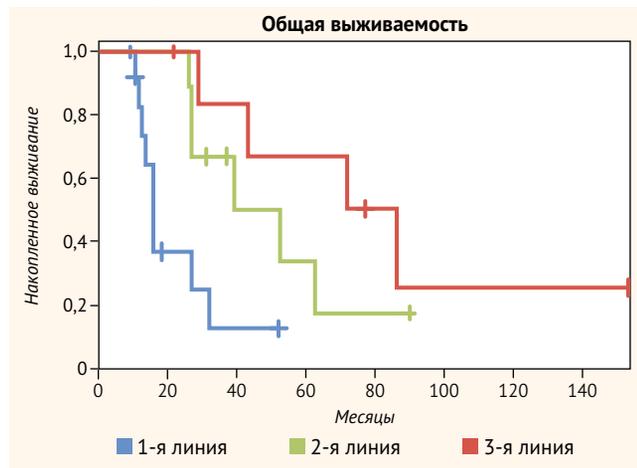
ния. Подробное описание схем представлено в *табл. 1*. Стоит обратить внимание, что 3 пациента получили иммунотерапию, 1 – иммунотаргетную терапию.

Статистический анализ проведен не был ввиду вариабельности лекарственного противоопухолевого лечения и отсутствия необходимого количественного набора в группы сравнения.

Для определения влияния на прогноз заболевания количества линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе был проведен анализ, где пациенты были разделены на 3 группы сравнения: в 1-ю группу вошло 13 (42%) человек, получивших только 1-ю линию лекарственной противоопухолевой терапии, во 2-ю группу вошло 9 (29%) человек, получивших 2 линии, в 3-ю группу вошло 9 (29%) человек, получивших 3 и более линии лечения. В каждой группе была адекватная наполненность по стадиям заболевания и по проведенному на первом этапе лечению.

● **Рисунок 3.** Общая выживаемость пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой в зависимости от количества линий лекарственной противоопухолевой терапии (метод Каплана – Мейера)

● **Figure 3.** Overall survival of patients with FLK depending on the number of lines of drug antitumor therapy (Kaplan – Meier method)



Проведен сравнительный анализ выживаемости в трех группах, результаты которого представлены на рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) статистически значимо хуже в 1-й группе пациентов, чем в группах 2 и 3 ($p < 0,024$; log-rank test). Достоверные различия в показателе ОВ достигнуты между 1-й и 2-й группами ($p = 0,024$), между 1-й и 3-й группами ($p = 0,003$). Между 2-й и 3-й группами статистически значимая разница не достигнута ($p = 0,257$). Медиана ОВ в 1-й группе – 14 (95% ДИ, 12–16) мес., во 2-й – 37 (95% ДИ, 10–64) мес., в 3-й – 118 (95% ДИ, 28–109).

Показатели 2-летней ОВ в 1, 2 и 3-й группах были 23, 100 и 67% соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3-й группах были 0, 11 и 44% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашей работы демонстрируют статистически значимое преимущество в назначении таргетной терапии в качестве 1-й и 2-й линий лекарственного противоопухолевого лечения, тогда как назначение химиотерапии остается менее прогностически благоприятной опцией для пациентов с ФЛК. Аджьювантная терапия не доказала статистически значимого влияния на БРВ.

Доказано, что количество линий в анамнезе коррелирует с прогнозом заболевания. Принимая во внимание редкость патологии, разнонаправленные данные о выборе эффективного лекарственного противоопухолевого лечения, по данным литературы, основанные на единичных клинических случаях или небольших выборках пациентов, проблема заслуживает дальнейшего детального изучения.

ВЫВОДЫ

ФЛК очень редко встречающийся и малоизученный подтип ГЦР. Выбор эффективного лечения у этой категории, преимущественно молодых пациентов, является актуальной по настоящий момент проблемой. При подборе правильного лечения можно улучшить качество жизни и достигнуть более длительной выживаемости пациентов с ФЛК.

Поступила / Received 11.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2022

Принята в печать / Accepted 02.11.2022

Список литературы / References

- Berman M.M., Libbey P., Foster J.H. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma--an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 1980;46(6):1148–1155. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800915\)46:6<1148::aid-cnrcr2820460626>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1148::aid-cnrcr2820460626>3.0.co;2-j).
- Lau W.Y. Primary hepatocellular carcinoma. In: Blumgart L.H., Fong Y. (eds.) *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 3rd ed. London: W.B. Saunders; 2000, pp. 1423–1450.
- Choti M.A., Espat N.J., Talavera F., Balducci L., Nathan H. Fibrolamellar carcinoma. *eMedicine*. 2020. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/278354-overview>.
- Epstein B.E., Pajak T.F., Haulk T.L., Herpst J.M., Order S.E., Abrams R.A. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatocellular carcinoma: prognostic features and natural history. *Am J Clin Oncol*. 1999;22:22–28. <https://doi.org/10.1097/00000421-199902000-00006>.
- Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepatocellular carcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(4):401–405. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02734.x>.
- Pinna A.D., Iwatsuki S., Lee R.G., Todo S., Madariaga J.R., Marsh J.W. et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy of transplantation. *Hepatology*. 1997;26(4):877–883. <https://doi.org/10.1002/hep.510260412>.
- Moreno-Luna L.E., Arrieta O., García-Leiva J., Martínez B., Torre A., Uribe M., León-Rodríguez E. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMC Cancer*. 2005;5:142. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-142>.
- Kaseb A.O., Shama M., Sahin I.H., Nooka A., Hassabo H.M., Vauthey J.N. et al. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2013;85(4):197–203. <https://doi.org/10.1159/000354698>.
- Fonseca G.M., Varella A.D., Coelho F.F., Abe E.S., Dumarco R.B., Herman P. Downstaging and resection after neoadjuvant therapy for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Surg*. 2014;6(6):107–111. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v6.i6.107>.
- Stipa F., Yoon S.S., Liau K.H., Fong Y., Jarnagin W.R., D'Angelica M. et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006;106(6):1331–1338. <https://doi.org/10.1002/cncr.21703>.
- Darcy D.G., Malek M.M., Kobos R., Klimstra D.S., DeMatteo R., La Quaglia M.P. Prognostic factors in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in young people. *J Pediatr Surg*. 2015;50(1):153–156. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.039>.
- Ang C.S., Kelley R.K., Choti M.A., Cosgrove D.P., Chou J.F., Klimstra D. et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res*. 2013;6(1):3–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Clinicopathologic+characteristics+and+survival+outcomes+of+patients+with+fibrolamellar+carcinoma%3A+data+from+the+fibrolamellar+carcinoma+consortium>.
- Assi H.A., Mukherjee S., Machiorlatti M., Vesely S., Pareek V., Hatoum H. Predictors of Outcome in Patients With Fibrolamellar Carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Anticancer Res*. 2020;40(2):847–855. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14017>.
- Yamashita S., Vauthey J.N., Kaseb A.O., Aloia T.A., Conrad C., Hassan M.M. et al. Prognosis of Fibrolamellar Carcinoma Compared to Non-cirrhotic Conventional Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(10):1725–1731. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3216-x>.
- Badiee S., Franc B.L., Webb E.M., Chu B., Hawkins R.A., Coakley F., Singer L. Role of IV iodinated contrast material in 18F-FDG PET/CT of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(5):1436–1439. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3750>.
- Mayo S.C., Mavros M.N., Nathan H., Cosgrove D., Herman J.M., Kamel I. et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg*. 2014;218(2):196–205. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.011>.
- McAteer J.P., Goldin A.B., Healey P.J., Gow K.W. Hepatocellular carcinoma in children: epidemiology and the impact of regional lymphadenectomy on surgical outcomes. *J Pediatr Surg*. 2013;48(11):2194–2201. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.05.007>.
- Amini N., Ejaz A., Spolverato G., Maithel S.K., Kim Y., Pawlik T.M. Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(12):2136–2148. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2667-1>.

19. Patt Y.Z., Hassan M.M., Lozano R.D., Brown T.D., Vauthey J.N., Curley S.A., Ellis L.M. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):421–427. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.103>.
20. Benito V., Segura J., Martínez M.S., Arencibia O., Lubrano A. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma metastatic to the ovary. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(2):200–202. <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.621558>.
21. Ang C.S., Kelley R.K., Choti M.A., Cosgrove D.P., Chou J.F., Klimstra D. et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6(1):3–9. Available at: PMC3597938 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Clinicopathologic+characteristics+and+survival+outcomes+of+patients+with+fibrolamellar+carcinoma%3A+data+from+the+fibrolamellar+carcinoma+consortium>.
22. El Dika I., Mayer R.J., Venook A.P., Capanu M., LaQuaglia M.P., Kobos R. et al. A Multicenter Randomized Three-Arm Phase II Study of (1) Everolimus, (2) Estrogen Deprivation Therapy (EDT) with Leuprolide + Letrozole, and (3) Everolimus + EDT in Patients with Unresectable Fibrolamellar Carcinoma. *Oncologist.* 2020;25(11):925–e1603. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0367>.
23. Chakrabarti S., Tella S.H., Kommalapati A., Huffman B.M., Yadav S., Riaz I.B. et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(3):554–561. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.01.35>.
24. Bauer U., Mogler C., Braren R.F., Algül H., Schmid R.M., Ehmer U. Progression after Immunotherapy for Fibrolamellar Carcinoma. *Visc Med.* 2019;35(1):39–42. <https://doi.org/10.1159/000497464>.
25. Smith M., Tomboc P.J., Markovich B. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Антонова Е.Ю., Бредер В.В.
 Написание текста – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джанян И.А., Волков А.Ю.
 Обзор литературы – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джанян И.А.
 Перевод на английский язык – Антонова Е.Ю., Волков А.Ю., Мороз Е.А.
 Анализ материала – Бредер В.В., Лактионов К.К.
 Статистическая обработка – Антонова Е.Ю., Джанян И.А., Волков А.Ю.
 Редактирование – Мороз Е.А., Лактионов К.К.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder
 Text development – Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Irina A. Dzhanian, Alexander Yu. Volkov
 Translation into English – Elena Yu. Antonova, Alexander Yu. Volkov
 Material analysis – Ekaterina A. Moroz, Valeriy V. Breder, Konstantin K. Laktionov
 Statistical processing – Elena Yu. Antonova, Irina A. Dzhanian, Alexander Yu. Volkov
 Editing – Ekaterina A. Moroz, Konstantin K. Laktionov

Информация об авторах:

Антонова Елена Юрьевна, врач-онколог отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; SPIN-код: 6335-7053; elenaantonova5@mail.ru

Мороз Екатерина Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Джанян Ирина Анатольевна, врач-хирург онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Волков Александр Юрьевич, к.м.н., врач-онколог, хирург федеральной клиники экспертной онкологии «Евроонко»; 115191, Москва, Духовской пер., д. 22б; <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; РИНЦ Author ID: 1036201; SPIN-код: 3013-4392; 79164577128@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.П. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; РИНЦ Author ID: 160970; SPIN-код: 7404-5133; lkoskos@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; РИНЦ Author ID: 280121; SPIN-код: 9846-4360; vbreder@yandex.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Antonova, Oncologist of the Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; elenaantonova5@mail.ru

Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Pathologist of the Pathology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Irina A. Dzhanian, Surgeon, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Alexander Yu. Volkov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Surgeon of the Federal Clinic of Expert Oncology "Euroonco"; 22b, Dukhovskoy Lane, Moscow, 115191, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; 79164577128@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Вторая линия лекарственной терапии билиарного рака

И.В. Савченко^{1,2}✉, sv2505.is2006@gmail.com, В.В. Бредер¹, И.С. Стилиди^{1,2}, К.К. Лактионов^{1,2}, Н.Е. Кудашкин^{1,2}, А.В. Егорова², С.В. Чулкова^{1,2}

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

Билиарный рак – это группа опухолей, развивающихся из эпителия внутри- и внепеченочных желчных протоков (холангиокарциномы), а также желчного пузыря. На протяжении 10 лет стандартом первой линии терапии у больных местнораспространенным или метастатическим билиарным раком остается химиотерапия на основе комбинации гемцитабина и цисплатина, что приводит к медиане общей выживаемости в 11,7 мес. При прогрессировании болезни на первой линии эффективных опций ранее не существовало. Попытки использовать различные химиотерапевтические режимы как в монотерапии, так и в комбинациях не увенчались успехом. Чтобы не оставить пациента без лечения, в качестве последующей терапии эмпирически назначаются фторпиримидины, их комбинации с оксалиплатином или иринотеканом. В последние годы были определены различные подтипы билиарного рака в зависимости от анатомической локализации и генетических и (или) эпигенетических нарушений. В частности, для внутривнутрипеченочной холангиокарциномы были идентифицированы новые терапевтические мишени, в том числе слияния генов рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) и мутации изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 (IDH1/2), при этом молекулярно-направленная терапия продемонстрировала активность в этой подгруппе пациентов. Кроме того, оцениваются другие пути как во внутривнутрипеченочной холангиокарциноме, так и в других подтипах билиарного рака, наряду с нацеливанием на иммунное микроокружение. Накопленные знания о биологии билиарного рака и молекулярной гетерогенности проложили путь к разработке новых терапевтических подходов, которые полностью изменят парадигму лечения этого заболевания в ближайшем будущем. В данном обзоре мы рассмотрим недавно опубликованные данные об использовании терапии второй линии после прогрессирования на фоне стандартной терапии первой линии у пациентов с билиарным раком.

Ключевые слова: холангиокарцинома, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия, FGFR, IDH

Для цитирования: Савченко И.В., Бредер В.В., Стилиди И.С., Лактионов К.К., Кудашкин Н.Е., Егорова А.В., Чулкова С.В. Вторая линия лекарственной терапии билиарного рака. *Медицинский совет.* 2022;16(22):136–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-136-147>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Second line drug therapy for biliary cancer

Ilya V. Savchenko^{1,2}✉, sv2505.is2006@gmail.com, Valeriy V. Breder¹, Ivan S. Stilidi^{1,2}, Konstantin K. Laktionov^{1,2}, Nikolay E. Kudashkin^{1,2}, Angelina V. Egorova², Chulkova V. Svetlana^{1,2}

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

Biliary cancer is a group of tumors that develop from the epithelium of the intra- and extrahepatic bile ducts (cholangiocarcinoma), as well as the gallbladder. For 10 years, chemotherapy based on a combination of gemcitabine and cisplatin has remained the standard of first-line therapy in patients with locally advanced or metastatic biliary cancer, resulting in a median overall survival of 11.7 months. With the progression of the disease on the first line, effective options did not previously exist. Attempts to use various chemotherapeutic regimens, both in monotherapy and in combination, have not been successful. In order not to leave the patient without treatment, fluoropyrimidines, their combinations with oxaliplatin or irinotecan, are empirically prescribed as follow-up therapy. In recent years, different subtypes of biliary tract cancer have been defined depending on the anatomical location and genetic and/or epigenetic aberrations. Especially for intrahepatic cholangiocarcinoma novel therapeutic targets have been identified, including fibroblast growth factor receptor gene fusions 2 (FGFR2) and isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations (IDH1/2), with molecularly targeted agents having shown evidence of activity in this subgroup of patients. Additionally, other pathways are being evaluated in both intrahepatic cholangiocarcinoma and other subtypes of biliary tract cancer, alongside targeting of the immune microenvironment. The growing knowledge of biliary tract cancer biology and molecular heterogeneity has paved the way for the development of new therapeutic approaches that will completely change the treatment paradigm for this disease in the near future. In this review, we review recently published data on the use of second-line therapy after progression with standard first-line therapy in patients with biliary cancer.

Keywords: cholangiocarcinoma, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, FGFR, IDH

ВВЕДЕНИЕ

Рак билиарного тракта (холангиоцеллюлярный, рак желчного пузыря и желчных протоков) – редкая злокачественная опухоль. В структуре заболеваемости и смертности эта группа опухолей оценивается совместно. В Российской Федерации в 2019 г. раком печени заболело 9324 пациента (5532 мужчины и 2418 женщин). По грубым подсчетам, рак внутривнутрипеченочных желчных протоков составляет около 10% от этого числа, т. е. в 2019 г. в России было зарегистрировано около 930 пациентов, заболевших раком внутривнутрипеченочных желчных протоков. Внепеченочные холангиокарциномы, включающие холангиокарциному в области ворот печени (опухоль Клацкина) и холангиокарциному дистальных внепеченочных желчных протоков, и рак желчного пузыря зафиксированы у 3856 первичных пациентов (1438 мужчин и 2418 женщин). Точная статистика смертности от билиарного рака в России отсутствует. Тем не менее от рака печени (гепато- и холангиоцеллюлярного рака) в 2019 г. умерло 10 430 пациентов (6040 мужчин и 4390 женщин), а от рака желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков и других неуточненных органов пищеварения погибло 3879 пациентов. Заболеваемость увеличивается с возрастом, женщины заболевают холангиоцеллюлярным раком чаще мужчин [1].

Операция остается единственным методом, способным излечить пациента с опухолью билиарного тракта. Цель хирургического лечения – достижение R0-резекции, что ассоциируется с наибольшей выживаемостью. Однако хирургическое вмешательство связано с высокой частотой рецидивов [2]. В большинстве случаев заболевание протекает на поздней стадии и прогноз остается неблагоприятным, при этом среднее время общей выживаемости (ОВ) редко превышает диапазон 10–12 мес. [3]. В этих условиях основным методом лечения является химиотерапия. В последние десятилетия некоторые исследования III фазы продемонстрировали, что химиотерапия улучшает как ОВ, так и качество жизни при поздних стадиях билиарного рака, хотя польза от паллиативной терапии ограничена [4–6].

В исследовании ABC-02 режим химиотерапии «*гемцитабин + цисплатин*» для пациентов с билиарным раком показал значительное преимущество по сравнению с монотерапией гемцитабином: медиана ОВ составила 11,7 мес. при комбинированном режиме против 8,1 мес. на одном гемцитабине (отношение рисков (ОР) 0,64; $p < 0,001$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 8,0 мес. при комбинации гемцитабина и цисплатина против 5,0 мес. с гемцитабином ($p < 0,001$) в первой линии терапии [7]. Таким образом, в 2010 г.

режим химиотерапии «гемцитабин + цисплатин» стал основным стандартом лечения первой линии по поводу билиарного рака.

В 2022 г. на симпозиуме ASCO GI (American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal) были опубликованы данные исследования III фазы TOPAZ-1 по эффективности *дурвалумаба* в комбинации с гемцитабином и цисплатином (GemCis) у пациентов с распространенным раком желчевыводящих путей [8]. Пациенты, ранее не получавшие лечения по поводу нерезектабельного местнораспространенного или метастатического рака желчевыводящих путей, были рандомизированы 1 : 1 в группу дурвалумаба (1500 мг каждые 3 нед.) или плацебо в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis (гемцитабин 1000 мг/м² и цисплатин 25 мг/м² в 1-й и 8-й день каждые 3 нед.). Лечение проводилось суммарно до 8 курсов с последующим назначением дурвалумаба (1500 мг каждые 4 нед.) или плацебо до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Суммарно в исследование включены 685 пациентов. Первичная конечная точка – ОВ. Вторичные конечные точки включали ВБП, частоту объективных ответов (ЧОО) и безопасность. Результаты исследования продемонстрировали, что дурвалумаб в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis приводит к снижению риска смерти на 24% по сравнению с плацебо в сочетании с химиотерапией (ОР 0,76, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,97; $p = 0,021$). При медиане наблюдения 13,7 мес. для дурвалумаба в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis и 12,6 мес. для терапии плацебо в сочетании с GemCis медиана ОВ составила 12,8 мес. (95% ДИ 11,1–14,0) против 11,5 мес. (95% ДИ 10,1–12,5) соответственно. Показатели 18-месячной ОВ составили 35,1% (95% ДИ 29,1–41,2%) против 25,6% (95% ДИ 19,9–31,7%) соответственно. Показатели 24-месячной ОВ составили 24,9% (95% ДИ 17,9–32,5%) и 10,4% (95% ДИ 4,7–18,8%) соответственно. Медиана ВБП была 7,2 мес. (95% ДИ 6,7–7,4) для дурвалумаба в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis по сравнению с 5,7 мес. (95% ДИ 5,6–6,7) для терапии плацебо в сочетании с GemCis (ОР 0,75; 95% ДИ 0,64–0,89; $p = 0,001$). ЧОО составила 26,7% против 18,7% в двух группах соответственно. Наиболее частые нежелательные явления (НЯ) – анемия (48,2%), нейтропения (31,7%) и тошнота (40,2%). Авторы исследования делают вывод, что дурвалумаб в сочетании с химиотерапией по схеме GemCis может стать новым стандартом первой линии терапии пациентов с метастатическим раком желчевыводящих протоков.

Хотя знаковое исследование J. Valle et al., безусловно, представляет собой исторический шаг вперед в паллиативном лечении билиарного рака [7], преимущество

данной терапии для выживаемости невелико: почти у всех пациентов после химиотерапии первой линии развивается прогрессирование заболевания [9, 10]. Тем не менее некоторые пациенты по-прежнему сохраняют общее хорошее состояние после неэффективной терапии первой линии, при этом около 30–35% продолжают лечение во второй линии, согласно предыдущим исследованиям [11, 12]. Таким образом, у этой подгруппы пациентов есть еще один шанс контролировать злокачественное новообразование с целью поддержания приемлемого качества жизни и даже повышения выживаемости.

Однако на данный момент существует единственное проспективное исследование III фазы, в котором большинству пациентов с прогрессированием на фоне терапии первой линии в качестве второй линии рекомендовано назначение *оксалиплатина* с *фторурацилом* (FOLFOX), что приводит к статистически значимому увеличению показателей выживаемости в сравнении с плацебо. Поэтому вторая линия терапии билиарного рака является предметом многочисленных дискуссий в научном сообществе.

Хотя геномные исследования проложили путь к новой эре в лечении рака, развитие прецизионной медицины в билиарном раке по-прежнему ограничивается внутривенной холангиокарциномой и в первую очередь сосредоточена на таргетной терапии изоцитратдегидрогеназы (IDH) и рецептора фактора роста фибробластов (FGFR).

Современная онкологическая помощь также характеризуется внедрением иммунотерапии, которая произвела революцию в области лечения некоторых гематологических и солидных опухолей [13–15]. Хотя ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) стали стандартом в лечении таких злокачественных новообразований, как метастатическая меланома и немелкоклеточный рак легкого [16, 17], иммунотерапия билиарного рака все еще находится на ранних этапах, и, как мы увидим далее, несколько текущих клинических исследований изучают роль монотерапии ИКТИ у ранее леченных пациентов.

В данном обзоре мы рассмотрим недавно опубликованные данные об использовании терапии второй линии после прогрессирования на фоне стандартной терапии первой линии у пациентов с билиарным раком.

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ: ДЛЯ КОГО?

Во время прогрессирования заболевания после первой линии химиотерапии от 15 до 40% пациентов с распространенным билиарным раком остаются в хорошем общем состоянии и, таким образом, могут получать последующие линии терапии [7, 18–21]. Такая относительно низкая доля пациентов может быть объяснена частыми терапевтическими ограничениями из-за механической желтухи и ее осложнений (раковая интоксикация, холангит) и (или) быстрым прогрессированием заболевания. Действительно, в основном исследовании ABC-02 только 15% пациентов, включенных в исследование, получали вторую линию терапии, 72% из которых были в хорошем/

отличном общем состоянии с ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–1 [7].

Решение о назначении второй линии системной терапии необходимо обсуждать на междисциплинарном консилиуме с участием хирурга и лучевого терапевта с точки зрения соотношения риска – пользы на индивидуальной основе. Пациенты с распространенным билиарным раком очень разнородны с точки зрения прогноза, и, похоже, не всем из них приносит пользу вторая линия системной терапии [22]. Оценка по шкале ECOG может быть полезна для отбора пациентов для второй линии системной терапии, учитывая, что пациенты с высоким риском смерти в течение 3 мес. не должны получать химиотерапию и должны лечиться только с помощью симптоматической терапии. Оценка по шкале ECOG – это сильный независимый прогностический фактор и прагматический параметр, часто используемый для оценки потенциальной выгоды от второй линии системной терапии. Пациенты с ECOG 2, вероятно, не должны рассматриваться для терапии второй линии из-за их короткой ожидаемой продолжительности жизни, при этом медиана ОВ не превышает 3–4 мес. [19, 21–23]. Однако модель, основанная только на ECOG, является упрощенной, и необходима более полная оценка выживаемости каждого пациента. Выявление дополнительных надежных факторов для прогностической стратификации пациентов необходимо для улучшения принятия терапевтических решений в этих условиях.

ВТОРАЯ ЛИНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ: КАКОЙ РЕЖИМ?

До недавнего времени не было единого мнения относительно преимуществ системной химиотерапии второй линии. Результаты, касающиеся эффективности и безопасности химиотерапии второй линии билиарного рака, были получены ранее из ретроспективных исследований с небольшим размером выборки [24]. Монотерапия фторпиримидинами второй линии показала ограниченную эффективность при медиане ВБП 2,5–5,5 мес. и медиане ОВ 7,5–13,5 мес. соответственно [25–27], в то время как комбинированная терапия на основе фторпиримидина с оксалиплатином (FOLFOX) или *иринотеканом* (FOLFIRI) показала медиану ВБП 1,6–3,9 мес. и медиану ОВ 4,4–8,4 мес. [28–31].

За последние несколько лет были обобщены результаты исследований по оценке эффективности химиотерапии второй линии билиарного рака.

Так, A. Lamarca et al. в 2014 г. провели систематический обзор для оценки уровня доказательности использования терапии второй линии у 761 пациента с билиарным раком [32]. В этом систематическом обзоре сообщалось о средней ОВ 7,2 мес. (95% ДИ 6,2–8,2) у пациентов, которые получали лечение второй линии, в то время как средняя ВБП, ЧОО и частота контроля заболевания составляли 3,2 мес. (95% ДИ 2,7–3,7), 7,7% (95% ДИ 4,6–10,9) и 49,5% (95% ДИ 41,4–57,7) соответственно.

В крупном ретроспективном многоцентровом французском исследовании (когорты AGEO CT2BIL) были

проанализированы 196 пациентов с распространенным билиарным раком, которые получали вторую линию химиотерапии после прогрессирования на фоне химиотерапии первой линии гемцитабином с препаратом платины (GEMOX у 93% пациентов) [21]. Наиболее широко были представлены три комбинации: иринотекан с фторпиримидинами (FOLFIRI или XELIRI) ($n = 64$), *цисплатин* с 5-фторурацилом ($n = 38$) и оксалиплатин с фторпиримидинами (FOLFOX или XELOX) ($n = 21$). В качестве монотерапии пациенты в основном получали 5-фторурацил или *капецитабин* ($n = 40$). Существенной разницы в выживаемости между режимами химиотерапии не было. Примечательно, что монотерапия фторпиримидином и дуплеты показали аналогичные данные ВБП (медиана – 3,3 против 3,0 мес., $p = 0,91$) и ОВ (медиана – 5,6 против 6,3 мес., $p = 0,93$).

В 2019 г. J. Ying и J. Chen в проведенном метаанализе оценили роль второй линии химиотерапии распространенного билиарного рака с точки зрения ответа, ОВ и токсичности, собрав данные из 32 опубликованных исследований, включающих 1391 пациента. Средневзвешенная медиана ВБП и ОВ для пациентов, получавших терапию второй линии, составляла 2,6 и 6,5 мес. соответственно, а комбинированная терапия второй линии не превосходила монотерапию с точки зрения ЧОО [33].

На ежегодном собрании ASCO 2019 г. были представлены результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования ABC-06, в котором сравнивались 12 циклов mFOLFOX (модифицированная) с последующим активным наблюдением и только активным наблюдением в условиях второй линии химиотерапии билиарного рака [34]. В популяции из 162 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне терапии первой линии по схеме GemCis, добавление mFOLFOX улучшило ОВ (ОР 0,69, $p = 0,031$) с умеренным улучшением (6,2 по сравнению с 5,3 мес.) и увеличением на 14–15% в показателях ОВ через 6 и 12 мес. Высокая степень токсичности (особенно астения 3–4-й степени, нейтропения и инфекции) чаще встречалась в экспериментальной группе (59% против 39% в контрольной группе), в то время как частота невропатии и фебрильной нейтропении оставалась низкой (около 1%). Несмотря на то что абсолютные медианы различий ОВ между двумя группами были скромными, фактически mFOLFOX считается новым стандартом химиотерапии второй линии для пациентов с билиарным раком без драйверных мутаций, у которых заболевание прогрессировало после GemCis.

В открытом рандомизированном исследовании IIb фазы NIFTY, которое проводилось в пяти учреждениях Южной Кореи, С. Yoo et al. сделали вывод, что липосомальный иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом/*лейковорином* значительно улучшил показатели медианы ВБП у пациентов с метастатическим билиарным раком, у которых было выявлено прогрессирование заболевания после первой линии терапии по схеме GemCis [35]. При медиане наблюдения 11,8 мес. ВБП у пациентов,

получавших липосомальный иринотекан с 5-фторурацилом/*лейковорином*, составило 7,1 мес. по сравнению с 1,4 мес. для пациентов, получавших только комбинацию 5-фторурацила/*лейковорина*, тем самым снижая риск прогрессирования заболевания на 44% (ОР 0,56, 95% ДИ 0,39–0,81). Авторы пришли к выводу, что липосомальный иринотекан в комбинации с 5-фторурацилом и *лейковорином* может считаться стандартной химиотерапией во второй линии.

Наконец, новые комбинации цитостатиков были испытаны на пациентах с билиарным раком. Недавно в исследовании II фазы оценивали эффективность FOLFIRINOX в двух разных дозировках (стандартной и модифицированной) у 40 пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность после ≥ 3 циклов GemCis [36]. Медиана ВБП и ОВ у всех пациентов составила 6,2 и 10,7 мес. соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4-й степени были нейтропения, диарея, тошнота, рвота и мукозит.

Однако остаются вопросы касательно эффективности второй линии химиотерапии билиарного рака.

Во-первых, в исследовании NIFTY принимали участие только пациенты из Южной Кореи, и поскольку фармакокинетический профиль противоопухолевого ответа различается между азиатской и неазиатской популяциями, результаты этого исследования следует интерпретировать с осторожностью [37].

Во-вторых, во всех исследованиях не проводилась стратификация пациентов в соответствии с результатами молекулярно-генетического тестирования. Поскольку цитотоксическая химиотерапия может оказаться не самым эффективным методом лечения пациентов с билиарным раком с клинически значимыми молекулярно-генетическими нарушениями, этот момент следует учитывать. Например, как показали доклинические данные, для пациентов с билиарным раком и мутацией в гене изоцитратдегидрогеназы (IDH) характерна повышенная чувствительность к препаратам платины, так что эти молекулярно-генетические нарушения могли сыграть роль в изменении противоопухолевого ответа при использовании схемы mFOLFOX в исследовании ABC-06 [38, 39].

В-третьих, этих данных в совокупности недостаточно, чтобы сделать окончательные выводы о превосходстве монотерапии или комбинированной химиотерапии второй линии билиарного рака. Исследование AGEO CT2BIL было недавно обновлено и завершено с европейской популяцией (Италия, Великобритания), включающей в общей сложности 800 пациентов, ожидаются подробные результаты выживаемости в соответствии с режимом химиотерапии, которые могут дать дополнительные доказательства для ответа на этот вопрос.

Таким образом, химиотерапия показывает ограниченную эффективность, и разработка новых терапевтических опций, с одной стороны, и идентификация биомаркеров, предсказывающих противоопухолевый ответ для уточнения выбора схемы лечения для пациентов, – с другой, крайне необходимы [22, 40].

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ВТОРОЙ ЛИНИИ БИЛИАРНОГО РАКА

В последние годы знания о молекулярной гетерогенности билиарного рака значительно расширились с появлением высокопроизводительных геномных и транскриптомных анализов, открывающих новые возможности для тщательного отбора пациентов с целью проведения таргетной терапии [41].

Комплексное секвенирование всего экзома и транскриптома выявило множественные молекулярные нарушения и определило несколько молекулярных профилей билиарного рака. В когорте из 260 пациентов H. Nakamura et al. [42] выявили потенциально целевые изменения генетического аппарата в 39% опухолей. Интересно, что некоторые мутации были связаны с локализацией первичной опухоли. В частности, изменения изоцитратдегидрогеназы 1/2 (IDH1/2) (23–28%), рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2) (7–14%), VAP1, кодирующего ядерную деубиквитиназу (9–12%), и гена *ARID1A*, кодирующего субъединицу комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF (15–36%), были идентифицированы во внутривенечной холангиокарциноме [43]. Мутация IDH приводит к продукции онкометаболита (D-2-гидроксиглутарата), ответственного за эпигенетические и генетические нарушения регуляции [44]. Альтернативно слияния генов *FGFR2* управляют активацией тирозинкиназного рецептора FGFR независимо от связывания его лиганда, тем самым способствуя клеточной пролиферации и миграции, а также неоангиогенезу [42]. Изменения FGFR2 были связаны с благоприятными данными выживаемости и могли прогнозировать ответ на терапию, направленную на FGFR [45, 46]. Новые гены слияния также были идентифицированы во внутривенечной холангиокарциноме и других подтипах, включая гены и семейства нейротрофических тирозинкиназных рецепторов (NTRK) (4%) [43, 47, 48].

Наоборот, внепеченочная холангиокарцинома представляла в основном изменения в семействе генов *EGFR* (*EGFR/ERBB2* в 4–25% и *ERBB2/ERBB3* в 11–14% опухолей соответственно), а также aberrации пути протеинкиназы A (слияние генов *PRKACA* или *PRKACB* в 10% случаев наблюдалось при проксимальной внепеченочной холангиокарциноме) [43].

Классификация H. Nakamura et al. также включала подтип внепеченочной холангиокарциномы, связанный с увеличением экспрессии генов, участвующих в активации путей противоопухолевого иммунитета, и мутациями в генах *TP53*, *BRCA1/2* (механизм репарации ДНК) и *PI3KCA*. Этот кластер показал более высокую мутационную нагрузку опухоли и был связан с плохим прогнозом [42].

Следовательно, эти молекулярно-генетические нарушения раскрыли геномное, эпигеномное и транскриптомное разнообразие билиарного рака и проложили путь к новым терапевтическим возможностям.

ОСНОВНЫЕ УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНО-НАПРАВЛЕННОЙ ТЕРАПИИ БИЛИАРНОГО РАКА

Анти-FGFR-терапия

17 апреля 2020 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) в ускоренном порядке одобрило первый ингибитор FGFR1-3 *пемигатиниб* для лечения больных метастатической холангиокарциномой, имеющих слияние или перестройки в гене *FGFR2* и получивших стандартную химиотерапию. Решение FDA было основано на результатах многоцентрового открытого исследования II фазы FIGHT-202 [49]. В нем исследователи скринировали 1206 пациентов, из которых у 107 пациентов были выявлены слияния или перестройки в гене *FGFR2*, определяемые тестом Foundation One. При медиане наблюдения 17,8 мес. объективные ответы были зафиксированы у 38 пациентов, что составило 35,5%. У трех пациентов был достигнут полный ответ на лечение. Медиана ВБП составила 6,9 мес., медиана ОВ была 21,1 мес. Гиперфосфатемия была наиболее распространенным вариантом токсичности всех степеней с частотой 60%. 64% пациентов имели НЯ 3-й степени или выше: гипофосфатемия (12%), артралгию (6%), стоматит (5%), гипонатриемия (5%), боли в животе (5%) и усталость (5%). 45% пациентов имели серьезную токсичность: наиболее частыми были боли в животе (5%), гипертермия (5%), холангит (3%) и плевральный выпот (3%).

Селективный ингибитор тирозинкиназы FGFR1, FGFR2 и FGFR3 *инфигратиниб* (BGJ398) представляет собой первый ингибитор FGFR, показавший многообещающие результаты в клинических испытаниях билиарного рака [50]. Во-первых, в исследовании повышения и увеличения дозы эта молекула тестировалась у 132 пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями, содержащими генетические aberrации FGFR (NCT01004224). По результатам этого исследования рекомендуемая доза ингибитора FGFR во II фазе составляла 125 мг один раз в сутки (3 недели приема, 1 неделя перерыва) [51]. Окончательные результаты исследования II фазы, проведенного M. Javle et al., были представлены на симпозиуме ASCO по раку желудочно-кишечного тракта в 2021 г. (NCT02150967) [52, 53]. Согласно обновленным результатам этого одноступенчатого многоцентрового исследования, у 108 предварительно леченных пациентов с распространенным билиарным раком со слиянием или перестройкой *FGFR2* инфигратиниб продемонстрировал ЧОО 23,1% при медиане продолжительности ответа 5,0 мес. и медиане ВБП 7,3 мес. [52]. Что касается НЯ, связанных с лечением, наиболее часто наблюдаемыми проявлениями токсичности были гиперфосфатемия, утомляемость, стоматит и алопеция, а НЯ 3–4-й степени, связанные с лечением, представляли собой гипонатриемия и гипо- или гиперфосфатемия [52, 53].

Другой препарат, нацеленный на FGFR, – *деразантиниб* (ARQ087) – в последние годы был испытан на пациентах с билиарным раком [54]. Эта молекула является пан-FGFR-ингибитором, также способным ингибировать

несколько других киназ, таких как RET, VEGFR1, DDR и KIT [55]. В исследовании I фазы, включавшем 80 пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями, в качестве рекомендуемой во II фазе (NCT01752920) была определена доза 300 мг один раз в день (NCT01752920) [55]. Впоследствии роль деразантиниба у 29 пациентов с внутривенной холангиокарциномой, имеющих слияния в генах *FGFR2*, оценивали в открытом исследовании I/II фазы, проведенном V. Mazzaferro et al. (NCT01752920) [56]. В этом исследовании, включавшем предлеченных пациентов или пациентов, не подходящих для химиотерапии первой линии по поводу билиарного рака, деразантиниб (300 мг один раз в день) показал частоту контроля над заболеванием и ЧОО 82,8 и 20,7% соответственно [56]. Основываясь на этих результатах, деразантиниб исследуется в рамках II фазы FIDES-01, где оценивается ингибитор FGFR у пациентов с внутривенной холангиокарциномой, предварительно получавших лечение (NCT03230318). В этом исследовании первая группа включает пациентов со слияниями генов *FGFR2*, а вторая представляет пациентов с мутациями или амплификациями в гене *FGFR2*.

Эрдафитиниб – мощный ингибитор тирозинкиназы – показал активность в отношении всех четырех типов гена *FGFR*, а также эффективность в отношении нескольких других киназ [57]. Несмотря на то что этот препарат продемонстрировал заметные результаты при уротелиальной карциноме, имеется мало данных о его роли у пациентов с билиарным раком с изменениями в гене *FGFR* [58, 59]. В частности, открытое исследование IIa фазы, проведенное на 17 азиатских пациентах с предлеченным билиарным раком, содержащих изменения в гене *FGFR* (10 слияний *FGFR2*, четыре мутации *FGFR2*, одно слияние *FGFR3* и две мутации *FGFR3*), наблюдали частичный ответ и стабилизацию заболевания в 46,7 и 33,3% случаев соответственно [60, 61]. По результатам этого исследования частота объективных ответов составила 47%, а уровень контроля над заболеванием – 80% у 15 пациентов с билиарным раком с поддающимся оценке ответом. Эрдафитиниб назначали в дозе 8 мг один раз в сутки 28-дневными циклами. Кроме того, дизайн исследования позволял увеличить дозу до 9 мг один раз в сутки при отсутствии значимой гиперфосфатемии, связанной с эрдафитинибом [61].

Высокоселективный необратимый ингибитор FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4 **футибатиниб** (TAS-120) был впервые оценен в исследовании I фазы FOENIX-101, в котором 86 пациентов с ранее леченными запущенными злокачественными новообразованиями получили эту молекулу (NCT02052778) [62–65]. Согласно результатам этого исследования, повышенная доза 20 мг один раз в день была установлена в качестве рекомендуемой для II фазы, при этом частичная регрессия наблюдалась у пяти пациентов и стабилизация заболевания – у 41 пациента [63–65]. Основываясь на предварительных результатах, футибатиниб оценивали в исследовании II фазы FOENIX-CCA2. В нем оценивали ингибитор FGFR у пациентов с билиарным раком, у которых наблюдалось

прогрессирование заболевания при стандартном лечении или которые не подходили для стандартной терапии [62, 66]. Примечательно, что первые результаты исследования II фазы FOENIX-CCA2 были представлены на Всемирном конгрессе ESMO (European Society for Medical Oncology) по раку желудочно-кишечного тракта в 2020 г. При монотерапии футибатинибом ЧОО и уровень контроля над заболеванием составили 34,3 и 76,1% соответственно у 67 пациентов с билиарным раком со слияниями в генах *FGFR2* или другими перестройками [62, 66]. В последние годы медицинское сообщество по изучению холангиокарциномы проявляет растущее внимание к этой молекуле, так как в нескольких исследованиях было обнаружено, что футибатиниб может быть активен у пациентов с билиарным раком, предварительно получавших другие ингибиторы FGFR, что указывает на возможную роль в преодолении приобретенной резистентности [62, 67]. Эти результаты обобщены в *таблице*.

Несмотря на то что ингибиторы FGFR постепенно входят в клиническую практику лекарственной терапии билиарного рака, некоторые вопросы остаются без ответа, включая наличие резистентности к таргетной терапии, которая может присутствовать в начале лечения или формироваться с течением времени. На самом деле, как и в случае с таргетной терапией других злокачественных новообразований, первичная и вторичная резистентность представляет собой важную проблему у пациентов с билиарным раком, получающих лечение, нацеленное на *FGFR* [68–70].

Анти-IDH1-терапия

Другим направлением в таргетной терапии метастатической холангиокарциномы является ингибирование IDH. Низкомолекулярный ингибитор *ивосидениб* блокирует IDH1 в клетках холангиокарциномы, несущих данную мутацию. Его эффективность была изучена в международном многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы ClarIDHy [71]. 230 пациентов с IDH1-положительной метастатической холангиокарциномой, резистентной к стандартной химиотерапии, были распределены в соотношении 2 : 1 в группу ивосидениба (500 мг перорально ежедневно в течение 28-дневного цикла, n = 124) или в группу плацебо (n = 61), в исследовании допускался кроссовер. ВБП была главным критерием

- **Таблица.** Эффективность анти-FGFR-терапии
- **Table.** Efficacy of anti-FGFR therapy

Препарат	Число пациентов	Ответ, %	Медиана ВБП мес.	DCR, %
Пемигатиниб [49]	107	35,5	6,9	82
Инфигратиниб [52]	108	23,1	7,3	83,6
Деразантиниб [56]	29	20,7	5,7	82,8
Эрдафитиниб [60, 61]	15	47	5,59	80
Футибатиниб [62, 66]	67	34,3	7,2	76,1

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования;
DCR (disease control response) – уровень контроля над заболеванием.

эффективности. При медиане наблюдения 6,9 мес. пациенты, получавшие ивосидениб, имели достоверно лучшую ВБП по сравнению с группой плацебо (ОР 0,37; $p < 0,0001$). В абсолютных цифрах медиана для этого показателя составила 2,7 и 1,4 мес. Медиана ОВ была 10,8 мес. в группе ивосидениба и 9,7 мес. – в группе плацебо (ОР 0,69; $p = 0,06$). Шестимесячная и однолетняя выживаемость была 67 и 59%, 59 и 38% соответственно. У 2% пациентов развился ответ на лечение ивосиденибом, в группе плацебо объективных ответов не наблюдалось.

Анти-HER2-терапия

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста 2 (HER2) также является часто встречающейся соматической мутацией при наличии злокачественного новообразования. При раке молочной железы и желудка оценка амплификации HER2 в опухолевой ткани и последующее назначение анти-HER2-терапии в настоящее время являются стандартом лечения [72]. Недавний генетический анализ показал, что гиперэкспрессия HER2 присутствует в 4–5% случаев опухолей билиарного тракта [42]. Ранняя фаза испытаний с участием небольшого числа пациентов показала, что *пертузумаб* в сочетании с *трастузумабом* обладает активностью в отношении опухоли билиарного тракта с гиперэкспрессией и мутацией в гене HER2, рефрактерной к химиотерапии [73]. В этом исследовании у 4 из 11 пациентов наблюдался частичный ответ на двойной таргетной терапии анти-HER2. Продолжаются испытания эффективности трастузумаба в сочетании с химиотерапией (NCT03613168) с надеждой, что это будет новое эффективное лечение для ряда пациентов с билиарным раком. Кроме того, трастузумаб *дерукстекал* (DS-8201), представляющий собой конъюгат «антитело – лекарственное средство», состоящий из антитела к HER2 и ингибитора топоизомеразы I, продемонстрировал эффективность в доклинических исследованиях HER2-положительных моделей ксенотрансплантатов с билиарным раком. Поэтому этот препарат в настоящее время оценивается в клиническом исследовании II фазы у пациентов с билиарным раком.

Роль мутаций BRAF/MEK в лечении билиарного рака

Активируемая митогеном протеинкиназа/киназа, регулируемая внеклеточным сигналом, или сигнальный путь MEK участвует в пролиферации и выживании клеток и является частой мутацией при развитии злокачественной опухоли. Наиболее мощным активатором этого пути является мутация в гене *BRAF*. Наиболее частой мутацией в этом гене является активирующая, возникающая в результате замены глутамата валином (V600E) [74]. Частота этой мутации у больных билиарным раком невелика (1–6%), в основном обнаруживается при внутрипеченочной локализации [75].

В клиническом исследовании II фазы ROAR у 178 пациентов с мутацией *BRAF* V600E, включая 33 пациента с распространенным и рефрактерным к химиотерапии билиарным раком, оценивали эффективность комбинации *дабрафениба* – ингибитора *BRAF* и *траметиниба* – ингибитора MEK при лечении различных типов опухолей [76]. При медиане наблюдения 8 мес. частота полных

ответов составила 41%, медиана ВБП – 7,2 мес., а медиана ОВ – 11,3 мес. Было установлено, что комбинация может быть эффективной в этой небольшой группе пациентов.

Ингибиторы NTRK

Слияния генов, включающие гены *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* (кодирующие рецепторы нейротрофинов TRKA, TRKB и TRKC соответственно), встречаются при широком спектре онкологических заболеваний у взрослых и детей [77]. Химерный ген нейротрофического рецептора тирозинкиназы (NTRK) выявлен у 3,5% больных внутрипеченочной холангиокарциномой. Ингибиторы NTRK также могут быть эффективны против мутаций протоонкогенной тирозин-протеинкиназы 1 (ROS1) и в гене киназы анапластической лимфомы (ALK), при этом показатели заболеваемости у пациентов с холангиокарциномой составляют 8,7 и 2,7% соответственно [78]. Ингибиторами рецепторов NTRK, используемыми в лечении билиарного рака, являются *энтректиниб* [79] и *ларотректиниб* [80]. В исследовании была показана впечатляющая частота ОВ (57–75%) с частотой полных ответов 7–16%.

Регорафениб

Регорафениб представляет собой пероральный мультикиназный ингибитор, который преимущественно нацелен на белки VEGFR1-3, PDGFR- β и FGFR1, которые участвуют в ангиогенезе и метастазировании опухоли. Регорафениб обычно используется при лечении гастроинтестинальной стромальной опухоли и гепатоцеллюлярной карциномы, а также играет роль в лечении рефрактерного колоректального рака [81].

Ряд исследований II фазы продемонстрировал эффективность регорафениба при билиарном раке. Они включают наблюдение за реакцией на заболевание и лучшей частотой контроля над заболеванием у пациентов, получавших регорафениб, рефрактерных к стандартной химиотерапии первой или второй линии [82, 83]. Кроме того, недавнее исследование регорафениба во второй линии по сравнению с плацебо показало более высокую ВБП в течение 3 мес. (95% ДИ 2,3–4,9) в группе интервенционного лечения по сравнению с 1,5 мес. (95% ДИ 1,2–2,0) в группе плацебо [84]. Эти исследования указывают на роль оценки регорафениба в исследованиях III фазы и для выявления пациентов, которым регорафениб может быть полезен.

Таким образом, новые терапевтические перспективы во второй линии лекарственной терапии возникают благодаря лучшему пониманию биологических и молекулярных механизмов, лежащих в основе гетерогенности билиарного рака.

РОЛЬ ИММУНОТЕРАПИИ

Внедрение ИКТИ произвело революцию в лечении нескольких гематологических и солидных злокачественных новообразований за последнее десятилетие [85, 86]. В этой области важными маркерами ответа на иммунотерапию в настоящее время считаются опухолевая мутационная нагрузка (ТМВ), экспрессия белка лиганда

запрограммированной смерти 1 (PD-L1), дефицит системы репарации неспаренных оснований (dMMR) и микросателлитная нестабильность (MSI) [87]. Более высокий уровень TMB связан с лучшим ответом на иммунотерапию в ряде солидных опухолей, и аналогичным образом широкий спектр исследований предполагает корреляцию между dMMR-/MSI-высоким фенотипом и показателями ЧОО и ВБП у пациентов, получающих иммунотерапию [88]. Основываясь на этих выводах, в 2017 г. FDA одобрило *пембролизумаб* для лечения любых злокачественных новообразований MSI-high или dMMR независимо от гистологии [89].

Что касается билиарного рака, между анатомическими подгруппами существуют важные различия с точки зрения этиологии, иммунного микроокружения и генетических особенностей, и эти различия могут быть связаны с клиническим ответом на иммунотерапию. Кроме того, недавние исследования показали, что примерно 3% билиарного рака имеет высокий уровень TMB или dMMR [90, 91].

Анти-PD-1 моноклональное антитело *пембролизумаб* было впервые оценено в фазе Ib исследования KEYNOTE-028 [92]. В это исследование были включены 24 предлеченных пациента с билиарным раком и положительной экспрессией PD-L1 (20 пациентов с холангиокарциномой и 4 – с раком желчного пузыря), которые получали монотерапию *пембролизумабом*, 4 (17%) пациента достигли частичной регрессии и 4 (17%) – стабилизации заболевания. Совсем недавно в исследовании KEYNOTE-158 (NCT02628067) изучалось применение *пембролизумаба* у 104 пациентов с холангиокарциномой и раком желчного пузыря, у которых было отмечено прогрессирование заболевания как минимум на первой линии лекарственной терапии. В исследование не включались опухоли с высоким уровнем MSI, в то время как 60% пациентов были положительными по экспрессии PD-L1, учитывая ее пороговое значение, равное 1%. В этом исследовании ЧОО для неотобранных пациентов составила 5,8% при медиане ОВ и ВБП 7,4 и 2,0 мес. соответственно [93].

Пембролизумаб также находится в стадии изучения в рамках нескольких текущих исследований в условиях второй и последующих линий (NCT02703714, NCT03695952, NCT04234113). В исследовании II фазы (NCT03110328) проверяется роль *пембролизумаба* у пациентов с метастатическим билиарным раком в качестве терапии второй линии после системной химиотерапии независимо от экспрессии PD-L1.

Другое анти-PD-1 моноклональное антитело – *ниволумаб* – было изучено в недавнем исследовании II фазы с участием 54 пациентов с билиарным раком. В этом

исследовании ЧОО составила 22%, а медиана ОВ – 14,24 мес. [94]. В исследование были включены пациенты после неэффективности хотя бы одной линии стандартной химиотерапии билиарного рака.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственное лечение билиарного рака является быстро развивающейся областью онкологии с большим количеством клинических исследований, которые показывают впечатляющие результаты. В настоящее время терапия нерезектабельного билиарного рака опирается на высокотоксичную химиотерапию, в основе которой лежит GemCis в качестве первой линии терапии, и на результаты единственного проспективного исследования III фазы – рекомендованный режим FOLFOX в качестве второй линии. Однако генетическое профилирование опухоли, выполненное с помощью секвенирования нового поколения (NGS), дает возможность обнаруживать мутации (мишени) и классифицировать их в отдельные молекулярные подтипы. Это изменило парадигму лечения, так как в этих мишенях нет недостатков и они есть более чем у 40% пациентов с билиарным раком. Если есть целевые мутации, то у пациента есть шанс отсрочить кумулятивную токсичность, связанную с химиотерапией, и улучшить показатели контроля над заболеванием и выживаемости.

Одним из наиболее многообещающих методов лечения является анти-FGFR-терапия. Однако основной проблемой этих групп препаратов по-прежнему остается резистентность, которая станет предметом многих исследований в последующие годы. Что касается терапии, направленной против мутации в гене *IDH1*, которая обнаруживается примерно у 20% пациентов с билиарным раком, областью будущих интересов является разработка ковалентного ингибитора IDH1, который позволяет повысить эффективность анти-IDH1-терапии.

В настоящее время идентификация молекулярных групп с известными методами молекулярно-направленной терапии является быстро развивающейся областью. Поэтому для клинициста важно искать мутации и адекватно планировать последующее лечение. Благодаря большому выбору лекарственных методов лечения распространенного билиарного рака возможно достижение максимальных результатов в лечении этого заболевания и увеличение продолжительности жизни многих пациентов. 

Поступила / Received 25.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2022

Принята в печать / Accepted 20.08.2022

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2020. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIIOI; 2020. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf.
- De Groen P.C., Gores G.J., LaRusso N.F., Gunderson L.L., Nagorney D.M. Biliary tract cancers. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1368–1378. <https://doi.org/10.1056/nejm199910283411807>.
- Brandi G., Frega G., Barbera A., Palloni A. Chemotherapy in patients with advanced cholangiocarcinoma. In: Brandi G., Ercolani G. (eds.). *Cholangiocarcinoma*. Hauppauge, NY: Nova Science; 2015, pp. 429–450. Available at: https://www.researchgate.net/publication/298834093_Chemotherapy_in_patients_with_advanced_cholangiocarcinoma.

4. Glimelius B., Hoffman K., Sjöden P.O., Jacobsson G., Sellström H., Enander L.K. et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol.* 1996;7(6):593–600. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010676>.
5. Choi C.W., Choi I.K., Seo J.H., Kim B.S., Kim J.S., Kim C.D. et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol.* 2000;23(4):425–428. <https://doi.org/10.1097/00000421-200008000-00023>.
6. Sharma A., Dwary A.D., Mohanti B.K., Deo S.V., Pal S., Sreenivas V. et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4581–4586. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.3605>.
7. Valle J., Wasan H., Palmer D.H., Cunningham D., Anthoney A., Maraveyas A. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>.
8. Oh D.Y., He A.R., Qin S., Chen L., Okusaka T., Vogel A. et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 4):378. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.378.
9. Brandi G., Rizzo A., Dall'Olio F.G., Feliciani C., Ercolani G., Cescon M. et al. Percutaneous radiofrequency ablation in intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective single-center experience. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):479–485. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1763484>.
10. Brandi G., Farioli A., Astolfi A., Biasco G., Tavolari S. Genetic heterogeneity in cholangiocarcinoma: a major challenge for targeted therapies. *Oncotarget.* 2015;6(17):14744–14753. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4539>.
11. Fornaro L., Cereda S., Aprile G., Di Girolamo S., Santini D., Silvestris N. et al. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2165–2169. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.190>.
12. Banales J.M., Cardinale V., Carpino G., Marzioni M., Andersen J.B., Invernizzi P. et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):261–280. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51>.
13. Mollica V., Di Nunno V., Gatto L., Santoni M., Cimadamore A., Cheng L. et al. Novel Therapeutic Approaches and Targets Currently Under Evaluation for Renal Cell Carcinoma: Waiting for the Revolution. *Clin Drug Investig.* 2019;39(6):503–519. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00773-w>.
14. Modena A., Ciccarese C., Iacovelli R., Brunelli M., Montironi R., Fiorentino M. et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Prostate Cancer: A New Frontier? *Oncol Rev.* 2016;10(1):293. <https://doi.org/10.4081/oncol.2016.293>.
15. Parry R.V., Chemnitz J.M., Frauwirth K.A., Lanfranco A.R., Braunstein I., Kobayashi S.V. et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005;25(21):9543–9553. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>.
16. Weber J.S., Hodi F.S., Wolchok J.D., Topalian S.L., Schadendorf D., Larkin J. et al. Safety Profile of Nivolumab Monotherapy: A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):785–792. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1389>.
17. Keating G.M. Nivolumab: A Review in Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs.* 2016;76(9):969–978. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0589-9>.
18. Bridgewater J., Palmer D., Cunningham D., Iveson T., Gillmore R., Waters J. et al. Outcome of second-line chemotherapy for biliary tract cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1511. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.11.024>.
19. Walter T., Horgan A.M., McNamara M., McKeever L., Min T., Hedley D. et al. Feasibility and benefits of second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer: a large retrospective study. *Eur J Cancer.* 2013;49(2):329–335. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.003>.
20. Malka D., Cervera P., Foulon S., Trarbach T., de la Fouchardière C., Boucher E. et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without cetuximab in advanced biliary-tract cancer (BINGO): a randomised, open-label, non-comparative phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):819–828. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70212-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70212-8).
21. Brieau B., Dahan L., De Rycke Y., Boussaha T., Vasseur P., Tougeron D. et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Entérologues Oncologues. *Cancer.* 2015;121(18):3290–3297. <https://doi.org/10.1002/cncr.29471>.
22. Neuzillet C., Casadei Gardini A., Brieau B., Vivaldi C., Smolenski C., Brandi G. et al. Prediction of survival with second-line therapy in biliary tract cancer: Actualisation of the AGEO CT2BIL cohort and European multi-centre validations. *Eur J Cancer.* 2019;111:94–106. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.019>.
23. Fornaro L., Cereda S., Aprile G., Di Girolamo S., Santini D., Silvestris N. et al. Multivariate prognostic factors analysis for second-line chemotherapy in advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(9):2165–2169. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.190>.
24. Morizane C., Ueno M., Ikeda M., Okusaka T., Ishii H., Furuse J. New developments in systemic therapy for advanced biliary tract cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(8):703–711. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyy082>.
25. Brandi G., Tavolari S. Asbestos and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cells.* 2020;9(2):421. <https://doi.org/10.3390/cells9020421>.
26. Sasaki T., Isayama H., Yashima Y., Yagioka H., Kogure H., Arizumi T. et al. S-1 monotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Oncology.* 2009;77(1):71–74. <https://doi.org/10.1159/000226214>.
27. Sasaki T., Isayama H., Nakai Y., Mizuno S., Yamamoto K., Yagioka H. et al. Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine. *Invest New Drugs.* 2012;30(2):708–713. <https://doi.org/10.1007/s10637-010-9553-9>.
28. Suzuki E., Ikeda M., Okusaka T., Nakamori S., Ohkawa S., Nagakawa T. et al. A multicenter phase II study of S-1 for gemcitabine-refractory biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(5):1141–1146. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2106-0>.
29. Sebbagh S., Roux J., Dreyer C., Neuzillet C., de Gramont A., Orbegoso C. et al. Efficacy of a sequential treatment strategy with GEMOX-based followed by FOLFIRI-based chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Acta Oncol.* 2016;55(9-10):1168–1174. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1191670>.
30. Dodagoudar C., Doval D.C., Mahanta A., Goel V., Upadhyay A., Goyal P. et al. FOLFOX-4 as second-line therapy after failure of gemcitabine and platinum combination in advanced gall bladder cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(1):57–62. <https://doi.org/10.1093/jcco/hyv148>.
31. Hwang I.G., Jang J.S., Oh S.Y., Rho M.H., Lee S., Park Y.S. et al. Phase II study of mFOLFOX3 (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin) as second-line treatment after gemcitabine failure in patients with unresectable/metastatic biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(4):757–762. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2691-1>.
32. Lamarca A., Hubner R.A., David Ryder W., Valle J.W. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2328–2338. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu162>.
33. Ying J., Chen J. Combination versus mono-therapy as salvage treatment for advanced biliary tract cancer: A comprehensive meta-analysis of published data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;139:134–142. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.001>.
34. Lamarca A., Palmer D.H., Wasan H.S., Ross P.J., Ma Y.T., Arora A. et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl. 15):4003. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4003.
35. Yoo C., Kim K.P., Jeong J.H., Kim I., Kang M.J., Cheon J. et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2021;22(11):1560–1572. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00486-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00486-1).
36. Belkouz A., de Vos-Geelen J., Mathôt R.A.A., Eskens F.A.L.M., van Gulik T.M., van Oijen M.G.H. et al. Efficacy and safety of FOLFIRINOX as salvage treatment in advanced biliary tract cancer: an open-label, single arm, phase 2 trial. *Br J Cancer.* 2020;122(5):634–639. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0698-9>.
37. Chuah B., Goh B.C., Lee S.C., Soong R., Lau F., Mulay M. et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-1 between Caucasian and East Asian patients. *Cancer Sci.* 2011;102(2):478–483. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01793.x>.
38. Lamarca A., Kapacee Z., Breeze M., Bell C., Belcher D., Staiger H. et al. Molecular Profiling in Daily Clinical Practice: Practicalities in Advanced Cholangiocarcinoma and Other Biliary Tract Cancers. *J Clin Med.* 2020;9(9):2854. <https://doi.org/10.3390/jcm9092854>.
39. Manne A., Woods E., Tsung A., Mittra A. Biliary Tract Cancers: Treatment Updates and Future Directions in the Era of Precision Medicine and Immuno-Oncology. *Front Oncol.* 2021;11:768009. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.768009>.
40. Fornaro L., Vivaldi C., Cereda S., Leone F., Aprile G., Lonardi S. et al. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer progressed to first-line platinum-gemcitabine combination: a multicenter survey and pooled analysis with published data. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:156. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0267-x>.

41. Goldstein D, Lemech C, Valle J. New molecular and immunotherapeutic approaches in biliary cancer. *ESMO Open*. 2017;2(Suppl. 1):e000152. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000152>.
42. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y, Shiota T, Elzawahry A, Kato M. et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet*. 2015;47(9):1003–1010. <https://doi.org/10.1038/ng.3375>.
43. Valle J.W., Lamarca A., Goyal L., Barriuso J., Zhu A.X. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(9):943–962. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0245>.
44. Farshidfar F., Zheng S., Gingras M.C., Newton Y., Shih J., Robertson A.G. et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcinoma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep*. 2017;18(11):2780–2794. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.033>.
45. Javle M., Bekaii-Saab T., Jain A., Wang Y., Kelley R.K., Wang K. et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer*. 2016;122(24):3838–3847. <https://doi.org/10.1002/cncr.30254>.
46. Jain A., Borad M.J., Kelley R.K., Wang Y., Abdel-Wahab R., Meric-Bernstam F. et al. Cholangiocarcinoma With FGFR Genetic Aberrations: A Unique Clinical Phenotype. *JCO Precis Oncol*. 2018;2:1–12. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00080>.
47. 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>.
48. Ross J.S., Wang K., Gay L., Al-Rohil R., Rand J.V., Jones D.M. et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014;19(3):235–242. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0352>.
49. Abou-Alfa G.K., Sahai V., Hollebecque A., Vaccaro G., Melisi D., Al-Rajabi R. et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671–684. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1).
50. Guagnano V., Furet P., Spanka C., Bordas V., Le Douget M., Stamm C. et al. Discovery of 3-(2,6-dichloro-3,5-dimethoxy-phenyl)-1-[6-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-urea (NVP-BGJ398), a potent and selective inhibitor of the fibroblast growth factor receptor family of receptor tyrosine kinase. *J Med Chem*. 2011;54(20):7066–7783. <https://doi.org/10.1021/jm2006222>.
51. Nogova L., Sequist L.V., Perez Garcia J.M., Andre F., Delord J.P., Hidalgo M. et al. Evaluation of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Kinase Inhibitor, in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Genetic Alterations in Fibroblast Growth Factor Receptors: Results of a Global Phase I, Dose-Escalation and Dose-Expansion Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):157–165. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2048>.
52. Javle M.M., Roychowdhury S., Kelley R.K., Sadeghi S., Macarulla T., Waldschmidt D.T. et al. Final results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), an FGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or rearrangement. *J Clin Oncol*. 2021;39(Suppl. 3):265. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.265.
53. Javle M., Lowery M., Shroff R.T., Weiss K.H., Springfield C., Borad M.J. et al. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):276–282. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5009>.
54. Rizzo A. Novel approaches for the management of biliary tract cancer: today and tomorrow. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(4):295–297. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1896247>.
55. Hall T.G., Yu Y., Eathiraj S., Wang Y., Savage R.E., Lapierre J.M. et al. Preclinical Activity of ARQ 087, a Novel Inhibitor Targeting FGFR Dysregulation. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162594. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162594>.
56. Mazzaferro V., El-Rayes B.F., Droz Dit Busset M., Cotsoglou C., Harris W.P., Damjanov N. et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019;120(2):165–171. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0334-0>.
57. Perera T.P.S., Jovcheva E., Mevellec L., Vialard J., De Lange D., Verhulst T. et al. Discovery and Pharmacological Characterization of JNJ-42756493 (Erdafitinib), a Functionally Selective Small-Molecule FGFR Family Inhibitor. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(6):1010–1020. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0589>.
58. Hanna K.S. Erdafitinib to treat urothelial carcinoma. *Drugs Today (Barc)*. 2019;55(8):495–501. <https://doi.org/10.1358/dot.2019.55.8.3010573>.
59. Sharma V., Vanidassane I. Erdafitinib in Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1593–1594. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1911187>.
60. Rizzo A., Brandi G. Novel Targeted Therapies for Advanced Cholangiocarcinoma. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(3):212. <https://doi.org/10.3390/medicina57030212>.
61. Park J.O., Feng Y.H., Chen Y.Y., Su W.C., Oh D.Y., Shen L. et al. Updated results of a phase IIa study to evaluate the clinical efficacy and safety of erdafitinib in Asian advanced cholangiocarcinoma (CCA) patients with FGFR alterations. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 15):4117. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4117.
62. Rizzo A., Ricci A.D., Brandi G. Futibatinib, an investigational agent for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence to date and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(4):317–324. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1837774>.
63. Sootome H., Fujita H., Ito K., Ochiwa H., Fujioka Y., Ito K. et al. Futibatinib Is a Novel Irreversible FGFR 1–4 Inhibitor That Shows Selective Antitumor Activity against FGFR-Deregulated Tumors. *Cancer Res*. 2020;80(22):4986–4997. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2568>.
64. Bahleda R., Meric-Bernstam F., Goyal L., Tran B., He Y., Yamamiya I. et al. Phase I, first-in-human study of futibatinib, a highly selective, irreversible FGFR1–4 inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1405–1412. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.018>.
65. Meric-Bernstam F., Arkenau H., Tran B., Bahleda R., Kelley R., Hierro C. et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in cholangiocarcinoma patients with FGFR pathway alterations who were previously treated with chemotherapy and other FGFR inhibitors. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl. 5):V100. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy149>.
66. Goyal L., Meric-Bernstam F., Hollebecque A., Valle J.W., Morizane C., Karasic T.B. et al. FOENIX-CCA2: A phase II, open-label, multicenter study of futibatinib in patients (pts) with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 gene fusions or other rearrangements. *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):108. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.108.
67. Lamarca A., Barriuso J., McNamara M.G., Valle J.W. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol*. 2020;73(1):170–185. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.007>.
68. Mertens J.C., Rizvi S., Gores G.J. Targeting cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(4 Pt B):1454–1460. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.027>.
69. Lamberti G., Andrinì E., Sisi M., Rizzo A., Parisi C., Di Federico A. et al. Beyond EGFR, ALK and ROS1: Current evidence and future perspectives on newly targetable oncogenic drivers in lung adenocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;156:103119. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103119>.
70. Fouassier L., Marzioni M., Afonso M.B., Dooley S., Gaston K., Giannelli G. et al. Signalling networks in cholangiocarcinoma: Molecular pathogenesis, targeted therapies and drug resistance. *Liver Int*. 2019;39(Suppl. 1):43–62. <https://doi.org/10.1111/liv.14102>.
71. Abou-Alfa G.K., Macarulla T., Javle M.M., Kelley R.K., Lubner S.J., Adeva J. et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):796–807. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).
72. Meric-Bernstam F., Johnson A.M., Dumbra E.E.I., Raghav K., Balaji K., Bhatt M. et al. Advances in HER2-Targeted Therapy: Novel Agents and Opportunities Beyond Breast and Gastric Cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;25(7):2033–2041. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2275>.
73. Javle M., Hainsworth J.D., Swanton C., Burris H.A., Kurzrock R., Sweeney C. et al. Pertuzumab + trastuzumab for HER2-positive metastatic biliary cancer: Preliminary data from MyPathway. *J Clin Oncol*. 2017;35(Suppl. 4):402. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.402.
74. Cantwell-Dorris E.R., O'Leary J.J., Sheils O.M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(3):385–394. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0799>.
75. Simbolo M., Fassan M., Ruzzenente A., Mafficini A., Wood L.D., Corbo V. et al. Multigene mutational profiling of cholangiocarcinomas identifies actionable molecular subgroups. *Oncotarget*. 2014;5(9):2839–2852. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1943>.
76. Wainberg Z., Lassen U., Elez E., Italiano A., Curigliano G., Filippo G. et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC): a cohort of the ROAR basket trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl. 4):187. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.187.
77. 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>.
78. Ross J.S., Wang K., Gay L., Al-Rohil R., Rand J.V., Jones D.M. et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014;19(3):235–242. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0352>.
79. Doebele R.C., Drilon A., Paz-Ares L., Siena S., Shaw A.T., Farago A.F. et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):271–282. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6).
80. Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., 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.* 2020;21(4):531–540. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
81. Grothey A., Blay J.Y., Pavlakis N., Yoshino T., Bruix J. Evolving role of regorafenib for the treatment of advanced cancers. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:101993. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.101993>.
 82. Sun W., Patel A., Normolle D., Patel K., Ohr J., Lee J.J. et al. A phase 2 trial of regorafenib as a single agent in patients with chemotherapy-refractory, advanced, and metastatic biliary tract adenocarcinoma. *Cancer.* 2019;125(6):902–909. <https://doi.org/10.1002/cncr.31872>.
 83. Kim R.D., Sanoff H.K., Poklepovic A.S., Soares H., Kim J., Lyu J. et al. A multi-institutional phase 2 trial of regorafenib in refractory advanced biliary tract cancer. *Cancer.* 2020;126(15):3464–3470. <https://doi.org/10.1002/cncr.32964>.
 84. Demols A., Borbath I., Van den Eynde M., Houbiers G., Peeters M., Marechal R. et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: REACHIN, a randomized, double-blind, phase II trial. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1169–1177. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.018>.
 85. Massari F., Nunno V.D., Mollica V., Montironi R., Cheng L., Cimadamore A. et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma from poverty to the spoiled of choice. *Immunotherapy.* 2019;11(17):1507–1521. <https://doi.org/10.2217/imt-2019-0115>.
 86. Chen H., Chong W., Wu Q., Yao Y., Mao M., Wang X. Association of LRP1B Mutation With Tumor Mutation Burden and Outcomes in Melanoma and Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Immune Check-Point Blockades. *Front Immunol.* 2019;10:1113. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01113>.
 87. Singal G., Miller P.G., Agarwala V., Li G., Kaushik G., Backenroth D. et al. Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinico-genomic Database. *JAMA.* 2019;321(14):1391–1399. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3241>.
 88. Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noghuchi T. et al. Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. *Nature.* 2014;515(7528):577–581. <https://doi.org/10.1038/nature13988>.
 89. Zhao P., Li L., Jiang X., Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):54. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0738-1>.
 90. Lemery S., Keegan P., Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site – When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1409–1412. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1709968>.
 91. Mertens J.C., Rizvi S., Gores G.J. Targeting cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1454–1460. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2017.08.027>.
 92. Bang Y.J., Doi T., De Braud F., Piha-Paul S., Hollebecque A., Abdul Razak A.R. et al. 525 Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer: interim results of KEYNOTE-028. *Eur J Cancer.* 2015;51(Suppl. 3):S112. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)30326-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)30326-4).
 93. Bang Y.J.U., Ueno M., Malka D., Chung H.C., Nagrial A., Kelley R.K. et al. Pembrolizumab (pembro) for advanced biliary adenocarcinoma: Results from the KEYNOTE-028 (KN028) and KEYNOTE-158 (KN158) basket studies. *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl. 15):4079. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4079.
 94. Kim R.D., Chung V., Alese O.B., El-Rayes B.F., Li D., Al-Toubah T.E. et al. A Phase 2 Multi-institutional Study of Nivolumab for Patients With Advanced Refractory Biliary Tract Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):888–894. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0930>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Бредер В.В.
 Концепция и дизайн исследования – Бредер В.В., Стилиди И.С.
 Написание текста – Савченко И.В., Бредер В.В.
 Сбор и обработка материала – Савченко И.В., Лактионов К.К.
 Обзор литературы – Савченко И.В., Стилиди И.С., Кудашкин Н.Е.
 Перевод на английский язык – Чулкова С.В., Егорова А.В.
 Анализ материала – Бредер В.В.
 Статистическая обработка – Лактионов К.К., Кудашкин Н.Е.
 Редактирование – Чулкова С.В., Егорова А.В.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Бредер В.В., Стилиди И.С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Valeriy V. Breder
 Study concept and design – Valeriy V. Breder, Ivan S. Stilidi
 Text development – Ilya V. Savchenko, Valeriy V. Breder
 Collection and processing of material – Ilya V. Savchenko, Konstantin K. Laktionov
 Literature review – Ilya V. Savchenko, Ivan S. Stilidi, Nikolay E. Kudashkin
 Translation into English – Angelina V. Egorova, Chulkova V. Svetlana
 Material analysis – Valeriy V. Breder
 Statistical processing – Konstantin K. Laktionov, Nikolay E. Kudashkin
 Editing – Angelina V. Egorova, Chulkova V. Svetlana
 Approval of the final version of the article – Valeriy V. Breder, Ivan S. Stilidi

Информация об авторах:

Савченко Илья Вячеславович, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; sv2505.is2006@gmail.com

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbred@yandex.ru

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>; director@ronc.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; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Кудашкин Николай Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

Егорова Ангелина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>; sapphrr5@mail.ru

Чулкова Светлана Васильевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>; chulkova@mail.ru

Information about the authors:

Ilya V. Savchenko, Oncologist, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Postgraduate Student, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2142-661X>; sv2505.is2006@gmail.com

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Cancer 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>; vbreder@yandex.ru

Ivan S. Stilidi, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>; director@ronc.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; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; lkoskos@mail.ru

Nikolay E. Kudashkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 7 (Tumors of the Hepatopancreatobiliary Zone), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

Angelina V. Egorova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>; sapphrr5@mail.ru

Svetlana V. Chulkova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Hematopoiesis Immunology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor, Department of Oncology and X-ray Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>; chulkova@mail.ru

PIK3CA-мутированный рак молочной железы: от исследований к клинической практике

А.Л. Корниецкая[✉], kornietskaya@mail.ru, Л.В. Болотина, С.Ф. Евдокимова, В.В. Савчина, Ю.Б. Карагодина, А.А. Качмазов

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

Резюме

Мутация или амплификация в гене *PIK3CA* является одной из наиболее частых соматических мутаций при гормонозависимом Her2neu-негативном раке молочной железы (HR+ Her2neu– РМЖ) и сопряжена с повышенным риском развития рецидива, прогрессирования или смерти. Понимание механизмов, приводящих к гиперактивации PI3K-опосредованного сигнального каскада, привело к появлению нового класса препаратов, направленного на его ингибирование/подавление. Исследования эффективности пан-ингибитора PI3K бупарлисиба и ингибитора бета-изоформы таселисиба формально оказались позитивными и достигли запланированных первичных точек, но были прекращены в связи с высоким уровнем токсичности. На сегодняшний день единственным одобренным в клинической практике ингибитором фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) является алпелисиб, который селективно ингибирует альфа-изоформу каталитической субъединицы фермента. Эффективность и безопасность алпелисиба в сочетании с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2– *PIK3CA*-мутированным прогрессирующим или метастатическим РМЖ после предшествующей терапии ингибиторами ароматазы была продемонстрирована в исследовании SOLAR-1. Следующим шагом, доказавшим эффективность комбинированной терапии у пациентов, ранее получавших эндокринную терапию в сочетании с ингибиторами CDK4/6, стало открытое многоцентровое несравнительное трехкогортное исследование BYLieve. Накопленный в настоящее время клинический опыт подтверждает и дополняет полученные данные. В статье мы рассматриваем клинические случаи применения алпелисиба у пациенток, ранее получавших гормонотерапию, в том числе ингибиторы CDK4/6.

Ключевые слова: мутация *PIK3CA*, алпелисиб, фулвестрант, путь PI3K/AKT/mTOR, гормонозависимый Her2neu-негативный метастатический рак молочной железы

Для цитирования: Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф., Савчина В.В., Карагодина Ю.Б., Качмазов А.А. *PIK3CA*-мутированный рак молочной железы: от исследований к клинической практике. *Медицинский совет*. 2022;16(22):148–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-148-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

PIK3CA-mutated breast cancer: from research to clinical practice

Anna L. Kornietskaya[✉], kornietskaya@mail.ru, Larisa V. Bolotina, Sevindh F. Evdokimova, Viktoria V. Savchina, Yulia B. Karagodina, Andrei A. Kachmazov

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

Abstract

Mutation or amplification in the *PIK3CA* gene is one of the most frequent somatic mutations in hormone-dependent Her2neu-negative breast cancer (HR+ Her2neu- breast cancer) and is associated with an increased risk of relapse, progression or death. Understanding the mechanisms leading to hyperactivation of the PI3K-mediated signaling cascade has led to a new class of drugs aimed at inhibiting/suppressing it. Studies of the efficacy of the pan-PI3K inhibitor buparlisib and the beta isoform inhibitor tselisib were formally positive and reached their planned primary sites, but were discontinued due to high levels of toxicity. To date, the only phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor approved in clinical practice is alpelisib, which selectively inhibits the alpha isoform of the enzyme's catalytic subunit. The efficacy and safety of alpelisib in combination with fulvestrant for the treatment of postmenopausal women and men with HR+ HER2- *PIK3CA*-mutated advanced or metastatic breast cancer after prior therapy with aromatase inhibitors was demonstrated in the SOLAR-1 study. The next step proving the efficacy of combination therapy in patients previously treated with endocrine therapy in combination with CDK4/6 inhibitors was the open, multicenter, noncomparative three-arm study BYLieve. The current accumulated clinical experience confirms and complements the findings. In this article, we review clinical cases of the use of alpelisib in patients who previously received hormone therapy, including CDK4/6 inhibitors.

Keywords: *PIK3CA* mutation, alpelisib, fulvestrant, PI3K/AKT/mTOR pathway, hormone-dependent Her2neu negative metastatic breast cancer

ВВЕДЕНИЕ

Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) представляют собой липидно-белковые киназы, которые действуют как преобразователи сигналов в различных сигнальных путях, играющих ключевую роль в разнообразных внутриклеточных процессах, включая пролиферацию, миграцию, внутриклеточный транспорт и, что наиболее важно, выживаемость клеток [1–3]. Активирующие мутации в гене *PIK3CA*, кодирующем альфа-изоформу (p110 α) каталитической субъединицы PI3K, присутствуют у 40% пациентов с гормон-рецептор-позитивным (HR+) Her2neu-негативным (human epidermal growth factor receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа), раком молочной железы (РМЖ) и представляют собой молекулярную мишень для персонализированной терапии [3]. Ген *PIK3CA* содержит 20 экзонов, кодирующих каталитическую субъединицу p110 α , и может мутировать при целом ряде злокачественных новообразований, включая глиобластомы, рак желудка, легких, яичников, гепатоцеллюлярные карциномы, карциномы эндометрия и РМЖ [4]. Большинство мутаций локализуется в горячих точках – 9-м (спиральный домен) и 20-м (киназный домен) экзоне [5]. Нужно отметить, что связь между мутациями *PIK3CA* и специфическими клинико-патологическими особенностями РМЖ все еще является предметом дискуссий в отношении как влияния на безрецидивную и общую выживаемость, так и ответа на неоадьювантную химиотерапию [6–9].

Первые исследования ингибиторов PI3K, таких как пан-ингибитор бупарлисиб и ингибитор бета-изоформы таселесиба в комбинации с гормонотерапией при метастатическом РМЖ (mPMJ), продемонстрировали довольно хорошие результаты при высокой токсичности, что ограничивало возможность проведения лечения и привело к досрочному прекращению исследований. Эффективность бупарлисиба в комбинации с фулвестрантом во 2-й и 3-й линии лечения пациентов с HR+ Her2neu-mPMJ изучалась в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы – BELLE-2 и BELLE-3 [10, 11]. Критериями включения в исследовании BELLE-2 было предусмотрено проведение предшествующей терапии ингибиторами ароматазы (ИА) и не более одной линии химиотерапии. В испытание BELLE-3 включались пациентки после предшествующей неэффективной гормонотерапии с ингибиторами mTOR. Оба исследования оказались позитивны, были достигнуты запланированные первичные конечные точки – выживаемость без прогрессирования (ВБП) в общей когорте и у пациентов с мутацией *PIK3CA*. Так, в исследовании BELLE-2 в общей популяции пациентов с известным статусом PI3K медиана ВБП (мВБП)

в группе бупарлисиба составила 6,8 и 4,5 мес. в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,80, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,94; односторонняя P = 0,0033), у пациентов с активированным PI3K-статусом мВБП составила 6,88 против 4,0 мес. соответственно (ОР 0,76, 95% ДИ 0,60–0,97; односторонняя P = 0,014). Тем не менее результаты эксплораторного анализа продемонстрировали достоверно значимое улучшение мВБП в когорте пациентов с мутацией *PIK3CA* в циркулирующей опухолевой ДНК – 7,0 против 3,2 мес. (ОР 0,58, 95% ДИ 0,41–0,82; номинальная односторонняя P = 0,001) [12]. В исследовании BELLE-3 мВБП также была значительно выше в группе бупарлисиба по сравнению с группой плацебо – 3,9 (95% ДИ 2,8–4,2) против 1,8 мес. (95% ДИ 1,5–2,8). Однако применение бупарлисиба было связано со значительно большим количеством нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени, которые включали повышение уровня аспаратаминотрансферазы, гипергликемию, гипертонию, сыпь, а способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер привела к тому, что некоторые пациенты страдали от депрессии и тревоги. В связи с плохой переносимостью препарата часть пациентов прекратила его прием досрочно, в связи с чем медиана длительности лечения в исследовании BELLE-2 составила всего 1,9 мес. Все это привело к необходимости разработки и исследования более селективных ингибиторов PI3K.

Оценка безопасности и эффективности комбинации таселесиба (ингибитора PI3K $\alpha/\delta/\gamma$ -изоформ) и фулвестранта проводилась у пациенток с HR+ Her2neu-mPMJ после предшествующей терапии ИА [13]. В когорте пациентов с мутацией *PIK3CA* было достигнуто значимое преимущество в мВБП 7,4 мес. в исследовательской группе против 5,4 мес. в группе плацебо (ОР 0,70, 95% ДИ 0,56–0,89; p = 0,004), а также зарегистрирована значительно более высокая частота объективных ответов – 28 против 11,9% соответственно, p < 0,001. И хотя исследование оказалось позитивным с точки зрения эффективности, переносимость терапии была крайне неудовлетворительной. Как и в предыдущих исследованиях, частота и степень тяжести НЯ, наиболее частыми из которых были диарея (12%), гипергликемия (10%), колит (3%) и стоматит (2%), привели к прекращению приема таселисиба (17 против 2%) и необходимости редукции дозы (37 против 2%) по сравнению с плацебо, что привело к приостановке дальнейших исследований.

Однако полученные результаты подтвердили обоснованность стратегии ингибирования PI3K в дополнение к эндокринной терапии у пациентов с эстроген-рецептор-положительными (ER+) HER2– с мутациями *PIK3CA* и предопределили разработку других

селективных ингибиторов PI3K, которым и стал алпелисиб – селективный ингибитор альфа-изоформы каталитической субъединицы PI3K.

Эффективность и безопасность алпелисиба были изучены в исследовании SOLAR-1 у пациенток с прогрессирующим РМЖ после предшествующей гормонотерапии ИА [14]. Пациенты были рандомизированы для получения алпелисиба и фулвестранта или плацебо и фулвестранта в соотношении 1 : 1. Основной конечной точкой исследования была ВБП в когорте пациентов с мутацией *PIK3CA*. При медиане наблюдения 20 мес. мВБП у этих пациентов была почти вдвое выше при добавлении алпелисиба – 11,0 против 5,7 мес. (ОР 0,65, 95% ДИ 0,50–0,85; $p < 0,001$), также было достигнуто значимое преимущество в частоте объективных ответов – 26,6% (95% ДИ 20,1–34,0) против 12,8% (95% ДИ 8,2–18,7). При оценке общей выживаемости (ОВ) заранее заданная статистическая достоверность отличий не была достигнута ($P \leq 0,0161$), однако медиана ОВ (мОВ) была на 7,9 мес. больше в группе пациенток, получавших фулвестрант в комбинации с алпелисибом, а у пациентов с метастатическим поражением легких и печени различия мОВ были 37,2 против 22,8 мес. (ОР 0,68, 95% ДИ 0,46–1,00) соответственно. Наиболее частыми НЯ в группе алпелисиба были гипергликемия, диарея, тошнота и сыпь, частота развития серьезных НЯ составила 34,9 против 19,9%, что привело к необходимости отмены лечения у 27,2 и 5,8% соответственно. Наиболее распространенными НЯ, приводящими к прекращению лечения в группе алпелисиба, были гипергликемия (6,3%), сыпь (3,2%) и диарея (2,8%)¹ [14]. Другим важным итогом исследования SOLAR-1 стало понимание того, что преимущество от применения комбинации алпелисиба и фулвестранта наблюдалось вне зависимости от предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6. Полученные данные стали основанием для проведения исследования BYLieve, позволившего оценить и доказать эффективность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом по сравнению со стандартными вариантами лечения у пациентов с прогрессией заболевания на фоне терапии ингибиторами CDK4/6, в том числе получавших ранее фулвестрант [15].

Накопленный в настоящее время клинический опыт полностью подтверждает результаты, полученные в исследованиях. Ниже мы приводим собственные клинические наблюдения лечения пациенток с HR+ Her2neu–*PIK3CA*-мутированным мРМЖ, которым проводилась терапия алпелисибом и фулвестрантом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

У женщины, 71 год, в 2014 г. диагностирован ER+ (8 баллов), прогестерон-рецептор-положительный (PR+) (2 балла), HER2– инвазивный рак левой молочной железы с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и легких (IV ст., cT4cN3M1; индекс Ki-67 – 7%). Учитывая биологический тип опухоли и воз-

раст, пациентке с июня 2014 г. начата гормональная терапия летрозолом, которую она получала до мая 2016 г., когда было выявлено прогрессирующее опухолевое процесса в виде продолженного роста первичной опухоли, увеличения количества и размеров метастазов в легких. С июня 2016 по февраль 2018 г. пациентке проводилась терапия эксемастаном в комбинации с эверолимусом с наилучшим эффектом в виде стабилизации заболевания. В феврале 2018 г. в связи с появлением метастазов в мягких тканях правой теменной области произведена смена лекарственного лечения и начата терапия фулвестрантом с добавлением палбоциклиба в феврале 2019 г. При очередном контрольном обследовании в октябре 2021 г. выявлено дальнейшее прогрессирующее заболевание в виде продолженного роста мягкотканых очагов и метастатического поражения печени. По данным компьютерной томографии в паренхиме обеих долей печени определяются гиповаскулярные метастатические очаги без четких контуров размерами до 20 мм (контрольный, наиболее крупный – в S5) (рис. 1А и 1В).

При гистологическом, иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом исследовании биоптата печени картина соответствует метастазу РМЖ, рецепторы эстрогенов (РЭ) – 8 баллов, рецепторы прогестерона (РП) – 6 баллов, Her2neu–, Ki67 – 30%, выявлена мутация *PIK3CA*.

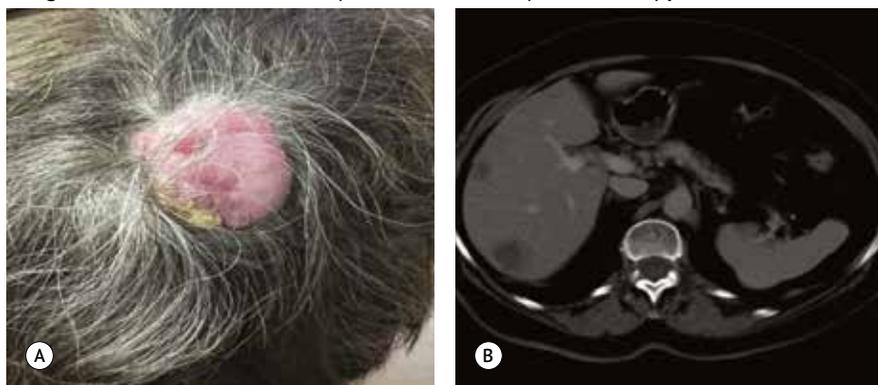
С декабря 2021 г. пациентке начата терапия алпелисибом 300 мг/сут ежедневно в комбинации с терапией фулвестрантом. При первом контрольном обследовании в марте 2022 г. отмечена частичная резорбция мягкотканого очага в правой теменной области и стабилизация размеров очагов в печени (рис. 2А и 2В).

Поскольку одним из наиболее частых НЯ на фоне приема препарата алпелисиб является гипергликемия, перед началом лечения был рассчитан риск развития данного неблагоприятного события. Пациентка попала в группу низкого риска, что не потребовало профилактического назначения метформина. Тем не менее через два месяца от начала терапии по данным биохимического анализа крови отмечено развитие гипергликемии 3-й степени тяжести (глюкоза крови 18,9 ммоль/л). Терапия алпелисибом была временно приостановлена, назначен метформин в дозе 1000 мг/сут. Нормализация уровня глюкозы отмечена через 5 дней, что позволило возобновить прием алпелисиба со снижением дозы до 250 мг. На сегодняшний день пациентка продолжает проводимое лечение в течение 10 мес. без признаков прогрессирования заболевания и с удовлетворительной переносимостью.

Таким образом, несмотря на предшествующую терапию палбоциклибом и фулвестрантом, смена таргетного компаньона позволила продолжить проведение гормонотерапии с хорошим клиническим эффектом и контролируемой токсичностью. В целом в приведенном клиническом примере наглядно продемонстрировано, что появление новых лекарственных препаратов для лечения HR+ Her2neu– мРМЖ позволило добиться длительного контроля за всеми проявлениями заболевания в течение 8 лет и значимо увеличило время до проведения химиотерапии.

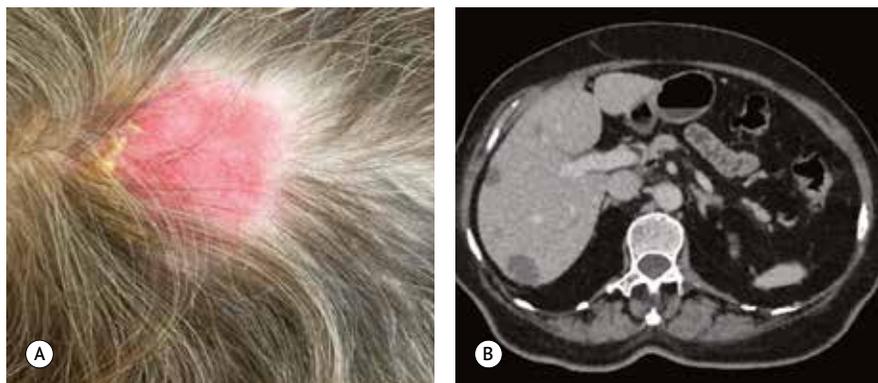
¹ Supplementary Appendix. Available at: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1813904/suppl_file/nejmoa1813904_appendix.pdf.

- **Рисунок 1.** Метастатические очаги у пациентки 1 до начала терапии алпелисибом
 ● **Figure 1.** Metastatic lesions in patient 1 before alpelisib therapy



A – очаг в мягких тканях правой теменной области; B – компьютерная томография печени с визуализируемыми метастатическими очагами в правой доле.
 A – tumor in parietal part of the head; B – computed tomography scan shows metastases in the right lobe of the liver.

- **Рисунок 2.** Метастатические очаги у пациентки 1 после 3 месяцев терапии алпелисибом и фулвестрантом
 ● **Figure 2.** Metastatic lesions in patient 1 after 3 months of alpelisib and fulvestrant therapy



A – уменьшение размеров очага в мягких тканях правой теменной области; B – компьютерная томография печени: изменения с выявленными метастатическими очагами в правой доле без динамики в сравнении с предыдущим исследованием.
 A – tumor regression in parietal part of the head; B – computed tomography of the liver: changes with identified metastatic foci in the right lobe without dynamics in comparison with the previous study.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

У пациентки, 45 лет, в 2019 г. диагностирован ER+ (4 балла) PR+ (6 баллов) HER2– (индекс Ki-67 – 22%) рак правой молочной железы IIВ ст., pT2N1M0. Учитывая локализованный характер процесса и биологический подтип опухоли, лечение начато с хирургического этапа, и 3 июля 2019 г. пациентке выполнена радикальная мастэктомия по Маддену справа. В послеоперационном периоде проведен 1 курс химиотерапии по схеме DC. От дальнейшего проведения химиотерапии пациентка отказалась по причине неудовлетворительной переносимости лечения, в связи с чем с сентября 2019 г. начат прием тамоксифена. При контрольном обследовании в июле 2020 г. выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде множественного метастатического поражения костей скелета. Учитывая угрозу патологического перелома, в октябре 2020 г. пациентке проведена вертебропластика позвонков грудного, поясничного отделов позвоночника с последующими 4 курсами химиотерапии по схеме AC, которая была завершена в декабре 2020 г. В январе 2021 г. пациентке выполнена двусторонняя овариоэктомия, начат прием летрозолола

и введение деносумаба. В мае 2021 г. отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса в виде множественного метастатического поражения печени. К терапии летрозололом добавлен рибоциклиб. 15 декабря 2021 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование, по данным которого у пациентки выявлена мутация в гене *PIK3CA*. При плановом обследовании в марте 2022 г. зафиксирована дальнейшая отрицательная динамика в виде появления множества гиподенсных очагов в печени (ранее определялось два очага, размеры контрольного в S4a увеличились с 23 × 22 до 40 × 45 мм). С апреля 2022 г. пациентке начата терапия алпелисибом в комбинации с фулвестрантом. При контрольном обследовании от 5 июля 2022 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров и изменения структуры (лечебный патоморфоз) метастатических очагов в печени: в S4a – 23 × 22 мм (ранее до 45 × 40 мм), в S7 – 25 × 24 мм (ранее до 35 × 38 мм), в S6 – до 18 × 14 мм (ранее до 23 × 29 мм).

Перед началом лечения также был рассчитан риск развития гипергликемии, который расценен как низкий, что не потребовало профилактического назначения метформина. Для снижения вероятности возникновения сыпи рекомендован профилактический прием цетиризина по 1 таб/сут. Однако через 3 мес. с момента начала лечения у пациентки отмечено развитие диареи, что привело с необходимости редукции дозы алпелисиба до 250 мг/сут, которая позволила продолжить проводимое лечение в течение 6 мес. без признаков прогрессирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие мутации в гене *PIK3CA* при HR+ Her2neu– мРМЖ, наряду с другими молекулярно-генетическими изменениями, является клинически значимой характеристикой заболевания в связи с появлением высокоэффективного препарата алпелисиба, позволяющего преодолеть эндокринорезистентность опухоли. Определение мутации *PIK3CA* при гормонозависимом HER2neu– негативном метастатическом РМЖ должно стать обязательным рутинным исследованием наряду с гистологическим и иммуногистохимическим, поскольку позволяет сформировать оптимальную последовательность лекарственного лечения и отчасти определяет выбор гормонотерапии в том или ином случае.

Представленные наблюдения демонстрируют пример эффективного применения комбинации алпелисиба и фулвестранта у пациенток разных возрастных групп и с различной локализацией метастазов вне зависимости от длительности, характера и эффективности предшествующего лечения, что сопоставимо с результатами, полученными в исследованиях SOLAR-1 и BYLieve, даже несмотря на значимую предлеченность пациенток. НЯ, наблюдаемые в клинической практике, были прогнозируемыми и управляемыми при условии раннего выявления и своевременной коррекции, что позволило пациенткам продолжить лечение. Безусловно, особый профиль токсичности требует не только подробного информирования пациентов, но и оценки риска ее возникновения со стороны лечащего врача для принятия решения о необходимости профилактического назначения метформина и антигистаминных препаратов. Подобный подход нашел свое отражение в консенсусе экспертов по профилактике и коррекции гипергли-

кемии и сыпи, что, в свою очередь, позволяет избежать развития серьезных НЯ и необоснованного прекращения терапии [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация алпелисиба и фулвестранта стала новым стандартом лечения HR+ Her2neu – PIK3CA-мутированного мРМЖ. Дальнейшие исследования и накопление клинического опыта позволят определить оптимальную последовательность использования ингибиторов CDK4/6 и алпелисиба у этой когорты пациентов. Не меньший интерес, на наш взгляд, может представлять возможность применения алпелисиба при других биологических подтипах РМЖ и злокачественных новообразованиях с амплификацией или мутацией в гене PIK3CA.

Поступила / Received 19.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2022
Принята в печать / Accepted 25.10.2022



Список литературы / References

- Katso R., Okkenhaug K., Ahmadi K., White S., Timms J., Waterfield M.D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:615–675. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.17.1.615>.
- Vivanco L., Sawyers C.L. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(7):489–501. <https://doi.org/10.1038/nrc839>.
- Cantley L.C. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 2002;296(5573):1655–1657. <https://doi.org/10.1126/science.296.5573.1655>.
- Samuels Y., Waldman T. Oncogenic Mutations of PIK3CA in Human Cancers. In: Rommel C., Vanhaesebroeck B., Vogt P. (eds.). *Phosphoinositide 3-kinase in Health and Disease. Current Topics in Microbiology and Immunology.* Vol. 347. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010, pp. 21–41. https://doi.org/10.1007/82_2010_68.
- Elwy F., Helwa R., El Leithy A.A., Shehab El din Z., Assem M.M., Hassan N.H. PIK3CA mutations in HER2-positive Breast Cancer Patients; Frequency and Clinicopathological Perspective in Egyptian Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):57–64. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.57>.
- Tsai Y.J., Huang S.C., Lin H.H., Lin C.C., Lan Y.T., Wang H.S. et al. Differences in gene mutations according to gender among patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1431-5>.
- Christensen T.D., Palshof J.A., Larsen F.O., Poulsen T.S., Høgdall E., Pfeiffer P. et al. Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2018;57(8):1057–1062. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1433322>.
- Barbareschi M., Buttitta F., Felicioni L., Cotrupi S., Barassi F., Del Grammasio M. et al. Different prognostic roles of mutations in the helical and kinase domains of the PIK3CA gene in breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2007;13(20):6064–6069. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0266>.
- Deng L., Zhu X., Sun Y., Wang J., Zhong X., Li J. et al. Prevalence and Prognostic Role of PIK3CA/AKT1 Mutations in Chinese Breast Cancer Patients. *Cancer Res Treat.* 2019;51(1):128–140. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.598>.
- Baselga J., Im S.A., Iwata H., Cortés J., De Laurentiis M., Jiang Z. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904–916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5).
- Di Leo A., Johnston S., Lee K.S., Ciruelos E., Lønning P.E., Janni W. et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):87–100. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30688-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30688-5).
- Campone M., Im S.A., Iwata H., Clemons M., Ito Y., Awada A. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant for postmenopausal, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Overall survival results from BELLE-2. *Eur J Cancer.* 2018;103:147–154. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.002>.
- Dent S., Cortés J., Im Y.H., Diéras V., Harbeck N., Krop I.E. et al. Phase III randomized study of taselelisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. *Ann Oncol.* 2021;32(2):197–207. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.596>.
- André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.
- Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz-Borrego M., Neven P. et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489–498. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00034-6).
- 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):5659. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566>.
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., Волкова Е.И., Ганьшина И.П., Трошина Е.А. 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):5659. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566>.
- Шливко 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):572576. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201275>.
- Shlivko I.L., Garaniina 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):572576. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201275>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Евдокимова С.Ф.

Написание текста – Корниецкая А.Л.

Сбор и обработка материала – Савчина В.В., Карагодина Ю.Б.

Обзор литературы – Евдокимова С.Ф.

Анализ материала – Качмазов А.А.
Редактирование – Корниецкая А.Л., Болотина Л.В.
Утверждение окончательного варианта статьи – Болотина Л.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sevindzh F. Evdokimova**
Text development – **Anna L. Kornietskaya**
Collection and processing of material – **Viktoria V. Savchina, Yulia B. Karagodina**
Literature review – **Sevindzh F. Evdokimova**
Material analysis – **Andrei A. Kachmazov**
Editing – **Anna L. Kornietskaya, Larisa V. Bolotina**
Approval of the final version of the article – **Larisa V. Bolotina**

Информация об авторах:

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; SPIN-код: 2449-5866; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Савчина Виктория Владимировна, научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>; savchina_v.v@mail.ru

Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Качмазов Андрей Александрович, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; SPIN-код: 7547-7725; andrewkachmazov@gmail.com

Information about the authors:

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Viktoria V. Savchina, Researcher, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>; savchina_v.v@mail.ru

Yulia B. Karagodina, Researcher, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Andrei A. Kachmazov, Junior Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; andrewkachmazov@gmail.com

Клинический случай длительного контроля над заболеванием у пациентки с EGFR-позитивным немелкоклеточным раком легкого

В.А. Кузьмина¹, <https://orcid.org/0000-0003-0181-2919>, emerallld@yandex.ru

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

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

М.С. Ардзинба¹, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

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

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

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

Резюме

Рак легкого остается ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований как в России, так и во всем мире, часто диагностируется на поздних стадиях заболевания, а медиана выживаемости при применении стандартной химиотерапии на основе препаратов платины, как правило, не превышает одного года. Открытие активирующих мутаций рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) стало отправной точкой в персонализированном лечении распространенного немелкоклеточного рака легкого и привело к изменению терапевтических подходов и улучшению прогноза у тщательно отобранной категории пациентов. В настоящее время проведение молекулярно-генетического исследования на поздних стадиях заболевания вошло в рутинную практику, применение таргетных препаратов стало стандартом 1-й линии терапии, а тактика лечения при прогрессировании заболевания может основываться не только на рентгенологических критериях RECIST, но и на динамике клинических проявлений и определении возможного механизма резистентности. Представленный клинический случай демонстрирует возможность длительного контроля над заболеванием при сохранении удовлетворительного качества жизни на фоне применения таргетной терапии, особенности оценки эффективности проводимого лечения, а также преимущества стратегии продолженной терапии при бессимптомном прогрессировании заболевания.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация *EGFR*, таргетная терапия, gefитиниб, осимертиниб, бессимптомное прогрессирование заболевания

Для цитирования: Кузьмина В.А., Лактионов К.К., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Денисова Е.С. Клинический случай длительного контроля над заболеванием у пациентки с *EGFR*-позитивным немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет*. 2022;16(22):154–159. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-154-159>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of long-term disease control in a patient with EGFR-positive non-small cell lung cancer

Valeriya A. Kuzmina¹, <https://orcid.org/0000-0003-0181-2919>, emerallld@yandex.ru

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

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

Merab A. Ardzinba¹, <https://orcid.org/0000-0002-8967-7987>, merabii@mail.ru

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

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

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

Abstract

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related deaths both in Russia and worldwide, it is often diagnosed at a late stage and the median survival with traditional first-line chemotherapy platinum-based regimens does not exceed one year. The discovery of activating mutations in the epidermal growth factor receptor (*EGFR*) gene offered first opportunity for personalized treatment of advanced non-small cell lung cancer. Currently, molecular testing for patients with advanced-stage lung adenocarcinoma is a routine activity, the use of targeted agents has become the standard of the 1st line of therapy, the treatment strategy after disease progression based not only on the RECIST radiological criteria, but also on the dynamics of clinical symptoms and the identification of a possible mechanism of resistance. The clinical case below demonstrates safe and long-term control of the disease in patient receiving target agents treatment, features of evaluation the effectiveness of the treatment, and also illustrates the advantages of the strategy of continued therapy with asymptomatic progression of the disease.

Keywords: non-small cell lung cancer, *EGFR* mutation, target therapy, gefitinib, osimertinib, asymptomatic disease progression

For citation: Kuzmina V.A., Laktionov K.K., Reutova E.V., Ardzinba M.A., Denisova E.S. Clinical case of long-term disease control in a patient with *EGFR*-positive non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(22):154–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-154-159>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Активирующие мутации в тирозинкиназном домене рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*) обнаруживаются примерно в 10–15% случаев аденокарциномы легкого в европейской популяции и в 40–50% случаев в странах Азиатского региона, чаще у никогда не куривших или имеющих небольшой стаж курения. Наиболее распространенные изменения включают делеции в 19-м и точечные мутации в 21-м экзоне (L858R), что в совокупности составляет до 90% всех мутаций *EGFR* и ассоциировано с высокой чувствительностью к таргетной терапии. Остальные 10% мутаций демонстрируют неоднородную чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК), при этом некоторые из них являются чувствительными (например, G719X, L861Q, S768I), в то время как другие демонстрируют сравнительно скромный ответ на таргетную терапию (например, большинство вставок 20-го экзона *EGFR*) [1–5].

Первые рандомизированные исследования, посвященные применению ИТК 1-го поколения в популяции *EGFR*-мутированных пациентов, в сравнении с комбинированной химиотерапией продемонстрировали достоверное преимущество в увеличении длительности контроля над заболеванием и частоты объективного ответа (ЧОО) при меньшей токсичности проводимого лечения. Так, в исследовании IPASS медиана времени без прогрессирования (ВБП) составила 9,5 мес. в группе применения gefitiniba и 6,3 мес. в группе комбинации паклитаксела и карбоплатина, а ЧОО достигла 71,2 и 47,3% соответственно. Схожие результаты отмечались при изучении другого ИТК 1-го поколения. В исследовании EURLAC, оценивающем применение эрлотиниба в европейской популяции пациентов, продемонстрировано увеличение ВБП до 9,7 мес. в сравнении с 5,2 мес. в группе полихимиотерапии. Обновленный анализ исследований также подчеркивает статистически значимое преимущество в показателях качества жизни в группе приема ИТК, а также больший процент снижения выраженности симптомов в сравнении с химиотерапией [6, 7].

Однако, несмотря на эффективность применения таргетных препаратов, у большинства пациентов отмечается прогрессирование заболевания через 9,7–13 мес. от начала терапии [8, 9]. Это подтолкнуло исследователей к поиску механизмов вторичной резистентности и путей ее преодоления. В 2005 г. в двух независимых исследованиях была идентифицирована вторичная мутация в 20-м экзоне гена *EGFR* T790M, возникающая более чем в половине случаев прогрессирования заболевания на фоне приема gefitiniba после подтвержденного первоначального ответа [10, 11]. Необходимость преодоления данного механизма резис-

тентности привела к разработке ИТК *EGFR* 2-го поколения, первым из которых был афатиниб, отличавшийся необратимым связыванием с *EGFR* и более широким ингибированием различных членов семейства рецепторов эпидермального фактора роста ErbB [12]. Было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2b/3 LUX-Lung 1, посвященное применению афатиниба после прогрессирования на терапии ИТК 1-го поколения и минимум 1-й линии химиотерапии по сравнению с плацебо. По результатам исследования не было достигнуто преимуществ в общей выживаемости (ОВ) при незначительном выигрыше в ВБП, что не позволило включить препарат в качестве возможной опции 2-й линии таргетной терапии [13].

При последующем поиске путей преодоления вторичной резистентности были разработаны *EGFR*-ТКИ третьего поколения, что изменило возможности лечения пациентов с приобретенной резистентностью, основанной на вторичной мутации T790M. Первым и пока единственным препаратом, получившим одобрение EMA (European Medicines Agency – Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) для данной группы пациентов, стал осимертиниб. Его преимущества перед химиотерапией при распространенном *EGFR*-позитивном (*EGFR*+) немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) с наличием мутации T790M после прогрессирования заболевания на терапии ИТК 1-го и 2-го поколения были продемонстрированы в рандомизированном многоцентровом исследовании 3-й фазы AURA3. Медиана ВБП составила 10,1 мес. в группе осимертиниба и 4,4 мес. – в группе химиотерапии [14].

Последующее изучение препарата позволило расширить показания к его применению и рекомендовать осимертиниб как возможную опцию 1-й линии терапии. Исследование FLAURA, посвященное сравнению эффективности осимертиниба и ИТК 1-го поколения (эрлотиниб/gefitinib) в качестве 1-й линии терапии *EGFR*+-пациентов, показало статистически значимое улучшение медианы ВБП при лучшей переносимости лечения – 18,9 против 10,2 мес. соответственно. При этом увеличение ВБП отмечалось во всех подгруппах, включая пациентов с исходными метастазами в центральной нервной системе (ЦНС) (15,2 против 9,6 мес.), частота интракраниального ответа была достоверно выше в группе осимертиниба и составила 91 против 68% соответственно. Препарат также показал возможность предотвращать появление новых метастазов в ЦНС при дальнейшем наблюдении. Расчетная вероятность прогрессирования в ЦНС через 1 год после начала терапии была достоверно ниже

в группе осимертиниба и составила 8 против 24% в группе gefitiniba/эрлотиниба [15]. В обновленном анализе исследования медиана ОВ в группе осимертиниба составила 38,6 мес. по сравнению с 31,8 мес. в группе ИТК 1-го поколения. Стоит отметить, что большинство пациентов в качестве 2-й линии терапии после применения осимертиниба получили химиотерапию (68%), а наиболее частым вариантом последующей терапии после ИТК 1-го поколения стал осимертиниб (47%). Исследование также допускало продолжение приема осимертиниба при бессимптомном прогрессировании заболевания и сохранении клинической пользы на усмотрение врача-исследователя, что также позволило увеличить время до назначения химиотерапии [16].

Представленный клинический случай иллюстрирует длительный контроль над заболеванием и эффективность применения осимертиниба после прогрессирования на терапии ИТК 1-го поколения при обнаружении вторичной мутации Т790М, а также демонстрирует преимущества стратегии продолженной таргетной терапии при бессимптомном прогрессировании заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Г., 1951 года рождения, без вредных привычек, без сопутствующих соматических заболеваний. В декабре 2013 г. при плановом флюорографическом исследовании было выявлено новообразование левого легкого. При комплексном обследовании установлен диагноз «периферический рак верхней доли левого легкого с метастазами в обоих легких, T2NxM1, IV ст.» (рис. 1), по данным гистологического исследования биопсийного материала установлена аденокарцинома, выполнено молекулярно-генетическое исследование, выявлена мутация в 19-м экзоне гена *EGFR*.

Учитывая наличие активирующей мутации, было рекомендовано проведение таргетной терапии ИТК 1-го поколения. С января 2014 г. начат прием gefitiniba 250 мг/сут. При динамическом наблюдении отмечалось постепенное нарастание положительной динамики с развитием максимального частичного эффекта в феврале 2015 г. (рис. 2). При дальнейшем наблюдении достигнутый эффект сохранялся вплоть до 8 декабря 2015 г., когда при контрольном обследовании по данным компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастированием было выявлено прогрессирование заболевания в виде увеличения очагов в легких (рис. 3). Время до прогрессирования заболевания составило 23 мес.

На мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о проведении ребиопсии для определения механизма резистентности к ИТК *EGFR* 1-го поколения и выбора дальнейшей тактики лечения. 18 декабря 2015 г. выполнена атипичная резекция язычковых сегментов левого легкого. По данным патологоанатомического исследования фрагмент ткани легкого с очаговым разрастанием бронхоальвеолярного рака с прорастанием в плевру и участками интраальвеолярной инвазии. 13 января 2016 г. выполнено молекулярно-генетическое

исследование, установлено наличие мутации Т790М в 20-м экзоне гена *EGFR*.

Учитывая полученные данные, было принято решение о проведении таргетной терапии ИТК 3-го поколения. С 15 января 2016 г. начат прием осимертиниба 80 мг/сут. При первом контрольном обследовании спустя 6 нед. от начала терапии зарегистрирован частичный ответ (рис. 4), сохранявшийся вплоть до 1 июня 2017 г., когда при очередном контрольном обследовании было отмечено прогрессирование заболевания в виде определения неизмеряемых очагоподобных уплотнений в язычковых сегментах и появления новых очагов в S10 левого легкого размером до 0,9 см и в S3 правого легкого размерами 1,8 × 1,6 см (рис. 5). При молекулярно-генетическом тестировании образца плазмы крови мутация Т790М не обнаружена, исходная активирующая мутация сохранялась. Проведен мультидисциплинарный консилиум, и, учитывая бессимптомное прогрессирование заболевания, удовлетворительное общее состояние пациентки (статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0), принято решение о продолжении терапии ИТК 3-го поколения.

В дальнейшем при контрольном обследовании с июля 2017 по август 2018 г. отмечалась разнонаправленная динамика в виде уменьшения ранее появившихся очагов и дальнейшее постепенное увеличение опухоли в язычковых сегментах общими размерами 3 × 2,1 см. 15 ноября 2018 г. появились множественные мелкие очаги и очагоподобные уплотнения до 0,5–0,7 см, прилежащие к постепенно увеличивающемуся очагу в язычковых сегментах. Проведен мультидисциплинарный консилиум, принято решение о прекращении таргетной терапии, рекомендовано проведение системной химиотерапии. Однако от предложенного лечения пациентка категорически отказалась ввиду негативного личного опыта лечения члена семьи при проведении химиотерапии. Учитывая приверженность пациентки к таргетной терапии, ее удовлетворительное общее состояние (ECOG 0), бессимптомное прогрессирование заболевания, было принято решение о продолжении терапии ИТК 3-го поколения с проведением тщательного динамического наблюдения. Далее до января 2021 г. не было клинических признаков прогрессирования болезни, несмотря на рентгенологическое индолентное прогрессирование опухолевого процесса.

В конце января 2021 г. на фоне коронавирусной инфекции состояние пациентки ухудшилось: помимо симптомов респираторной инфекции, появились жалобы на выраженную слабость, боль в правой нижней конечности. При обследовании по данным ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией), выявлено множественное поражение костей, печени, отмечено увеличение очага в язычковых сегментах левого легкого. Ввиду тяжести состояния пациентки специальное противоопухолевое лечение не проводилось, получала симптоматическое лечение по месту жительства. Общая продолжительность таргетной терапии ИТК 1-го и 3-го поколения составила 83 мес.: 23 мес. терапии gefitinibом и 60 мес. – осимертинибом.

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография пациентки при первичном обращении по поводу периферического рака верхней доли левого легкого с метастазами в обоих легких

● **Figure 1.** Computed tomography of a patient at initial presentation for peripheral cancer of the upper lobe of the left lung with metastases in both lungs



● **Рисунок 2.** Частичный эффект по данным компьютерной томографии органов грудной клетки на фоне таргетной терапии gefитинибом

● **Figure 2.** Partial effect according to chest computed tomograph on gefitinib targeted therapy



● **Рисунок 3.** Прогрессирование заболевания по данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 8 декабря 2015 г.

● **Figure 3.** Disease progression according to chest computed tomography from December 8, 2015



● **Рисунок 4.** Частичный эффект по данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 26 февраля 2016 г.

● **Figure 4.** Partial effect according to chest computed tomography data from February 26, 2016



● **Рисунок 5.** Первое прогрессирование заболевания по данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 1 июня 2017 г. в виде появления новых очагов в S10 левого легкого и в S3 правого легкого

● **Figure 5.** First progression of the disease according to chest computed tomography data from June 1, 2017 in the form of new foci in S10 of the left lung and in S3 of the right lung



ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России по лечению пациентов с НМРЛ предлагают проведение молекулярно-направленной терапии до появления клинических признаков прогрессирования заболевания, а также допускают продолжение терапии в случае олигометастатического процесса при условии использования локальных методов лечения. Эта стратегия отражает опыт лечения опухолей других локализаций и находит свое подтверждение в ряде исследований рака легкого. Так, в японском проспективном наблюдательном исследовании оценивались результаты ведения пациентов с распространенным *EGFR*+ НМРЛ после установленного рентгенологического прогрессирования заболевания на фоне 1-й линии терапии ИТК [15]. Было отобрано 577 пациентов, получавших ИТК 1-го поколения в качестве 1-й линии лечения. Рентгенологическое прогрессирование заболевания зафиксировано у 451 пациента, среди них 283 пациента (62,7%) были клинически стабильными. В этой группе 186 пациентов (65,7%) прекратили терапию ИТК, 97 (34,3%) продолжили прием препарата. Медиана длительности продолженной терапии составила 5,1 мес. Результаты многофакторного анализа также показали, что продолжение терапии *EGFR*-TKI, отсутствие прогрессирования в ЦНС, женский пол, хороший функциональный статус и делеция в 19-м экзоне ассоциированы с лучшей выживаемостью после клинически стабильного рентгенологического прогрессирования заболевания на фоне приема ИТК 1-го поколения [17]. Исследование AURA3, оценивающее эффективность применения осимертиниба у пациентов с прогрессированием на ИТК 1-го поколения и наличием мутации T790M, также предполагало возможность продолжения терапии осимертинибом при бессимптомном прогрессировании заболевания. В промежуточном анализе 82 пациента продолжили лечение, несмотря на рентгенологическое прогрессирование, медиана длительности продолженной терапии составила 4,1 мес. В обновленном анализе исследования медиана общей продолжительности

сти лечения в группе осимертиниба составила 13,8 мес. (статистический размах 0,2–52,2) [14, 18].

В представленном нами клиническом случае общая продолжительность таргетной терапии ИТК 1-го и 3-го поколения составила 83 мес.: 23 мес. терапии гефитинибом и 60 мес. – осимертинибом. Такой длительный контроль над заболеванием при хорошей переносимости лечения, с одной стороны, обусловлен эффективностью применения ИТК в 1-й линии терапии при наличии активирующей мутации *EGFR*, с другой – является результатом выбора оптимальной тактики лечения при прогрессировании заболевания. Была выполнена ребиопсия с целью определения возможного механизма резистентности к терапии ИТК 1-го поколения, выявлена вторичная мутация T790M в 20-м экзоне *EGFR*, что позволило продолжить применение таргетной терапии препаратом следующего поколения. При дальнейшем наблюдении были учтены особенности оценки эффективности молекулярно-направленной терапии, основывающиеся не только на четких критериях RECIST, но и на динамике клинических проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективным вариантом лечения пациентов с наличием драйверной мутации в гене *EGFR* является молекулярно-направленная терапия, которая обеспечивает значительное преимущество в ЧОО и ВБП, а также позволяет сохранить высокое качество жизни по сравнению с проведением стандартной химиотерапии. Понимание особенностей противоопухолевой активности таргетных препаратов, знание возможных механизмов резистентности и проведение ребиопсии для последующего молекулярно-генетического тестирования позволяют определить наиболее рациональный персонализированный подход, что обеспечивает улучшение прогноза у тщательно отобранной категории пациентов.

Поступила / Received 18.07.2022

Поступила после рецензирования / Revised 15.08.2022

Принята в печать / Accepted 31.10.2022



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>.
- Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P., Langer C., Sandler A., Krook J. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011954>.
- Mazza V., Cappuzzo F. Treating EGFR mutation resistance in non-small cell lung cancer – role of osimertinib. *Appl Clin Genet.* 2017;10:49–56. <https://doi.org/10.2147/TACG.S103471>.
- Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>.
- Westover D., Zugazagoitia J., Cho B.C., Lovly C.M., Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 1):i10–i19. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx703>.
- Thongprasert S., Duffield E., Saijo N., Wu Y.L., Yang J.C., Chu D.T. et al. Health-related quality-of-life in a randomized phase III first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients from Asia with advanced NSCLC (IPASS). *J Thorac Oncol.* 2011;6(11):1872–1880. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822adaf7>.
- Chen G., Feng J., Zhou C., Wu Y.L., Liu X.Q., Wang C. et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.* 2013;24(6):1615–1622. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt012>.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., Chu D.T., Saijo N. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>.
- Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239–246. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X).
- Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T., Janne P.A., Koehler O., Meyerson M. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352(8):786–792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044238>.

11. Pao W, Miller V.A., Politi K.A., Riely G.J., Somwar R., Zakowski M.F. et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* 2005;2(3):e73. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020073>.
12. Lee J.W., Soung Y.H., Kim S.Y., Nam S.W., Park W.S., Wang Y.P. et al. ERBB2 kinase domain mutation in the lung squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2006;237(1):89–94. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.026>.
13. Miller V.A., Hirsh V., Cadranet J., Chen Y.M., Park K., Kim S.W. et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):528–538. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70087-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70087-6).
14. Mok T.S., Wu Y.L., Ahn M.J., Garassino M.C., Kim H.R., Ramalingam S.S. et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(7):629–640. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>.
15. Soria J.C., Ohe Y., Vansteenkiste J., Reungwetwattana T., Chewaskulyong 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>.
16. Ramalingam S.S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B.C., Gray J.E., Ohe Y. et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>.
17. Goto Y., Tanai C., Yoh K., Hosomi Y., Sakai H., Kato T. et al. Continuing EGFR-TKI beyond radiological progression in patients with advanced or recurrent, EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an observational study. *ESMO Open.* 2017;2(4):e000214. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000214>.
18. Papadimitrakopoulou V.A., Mok T.S., Han J.Y., Ahn M.J., Delmonte A., Ramalingam S.S. et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1536–1544. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.21001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ардзинба М.С., Реутова Е.В., Кузьмина В.А.

Написание текста – Кузьмина В.А., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Лактионов К.К., Денисова Е.С.

Сбор и обработка материала – Кузьмина В.А., Ардзинба М.С., Денисова Е.С.

Обзор литературы – Кузьмина В.А., Реутова Е.В., Денисова Е.С.

Перевод на английский язык – Кузьмина В.А.

Анализ материала – Кузьмина В.А., Реутова Е.В., Ардзинба М.С., Лактионов К.К.

Редактирование – Кузьмина В.А., Реутова Е.В., Лактионов К.К.

Утверждение окончательного варианта статьи – Реутова Е.В., Лактионов К.К.

Contribution of authors:

Concept of the article – Merab A. Ardzinba, Elena V. Reutova, Valeriya A. Kuzmina

Text development – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba, Konstantin K. Laktionov

Collection and processing of material – Valeriya A. Kuzmina, Merab A. Ardzinba, Elena S. Denisova

Literature review – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Elena S. Denisova

Translation into English – Valeriya A. Kuzmina

Material analysis – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Merab A. Ardzinba, Konstantin K. Laktionov

Editing – Valeriya A. Kuzmina, Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov

Approval of the final version of the article – Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov

Информация об авторах:

Кузьмина Валерия Александровна, ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; emerallld@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

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

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

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

Information about the authors:

Valeriya A. Kuzmina, Resident, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; emerallld@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

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

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 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