

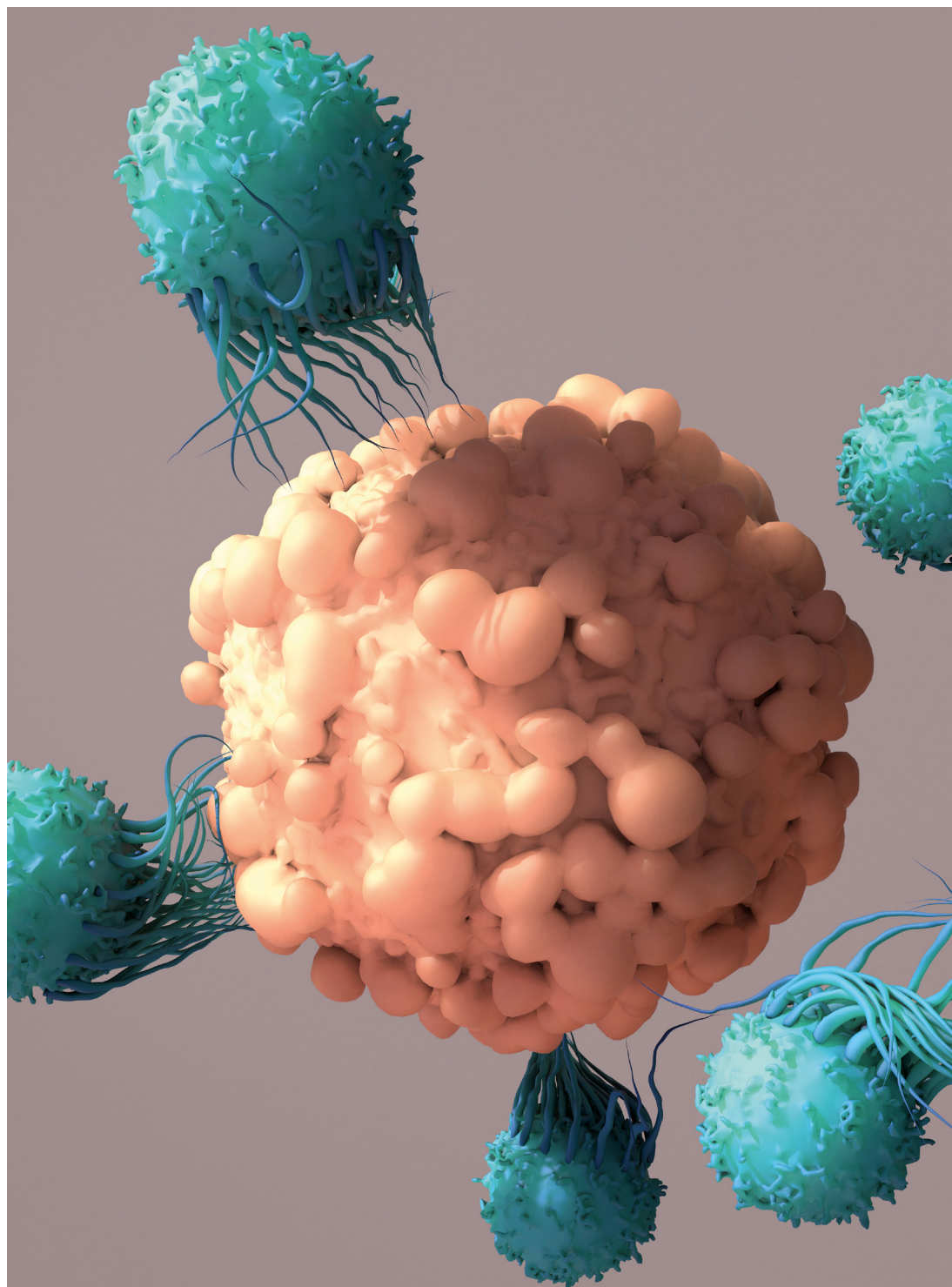


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 11

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 на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции. Воспроизведение материалов допускается
в соответствии с лицензией Creative Commons
BY-NC-ND.

Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 30 июня 2023 г.

Тираж 7 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2023

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

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

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

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	28.02.2023
№2	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	28.02.2023
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2023
№4	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.03.2023
№5	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.03.2023
№6	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.03.2023
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2023
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	30.04.2023
№9	«Эндокринология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.05.2023
№10	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.06.2023
№11	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.06.2023
№12	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.06.2023
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.07.2023
№14	«Дерматология/косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.08.2023
№15	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.09.2023
№16	«Кардиология» гл. ред. вып. Явелов Игорь Семенович	30.09.2023
№17	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.10.2023
№18	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минускин Олег Николаевич	31.10.2023
№19	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2023
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.10.2023
№21	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.10.2023
№22	«Онкология/онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2023
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2023



Founder and publisher:
REMEDIIUM 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 "Fontografika" LLC:
29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on June 30, 2023.
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

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	28.02.2023
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	28.02.2023
No.3	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2023
No.4	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.03.2023
No.5	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.03.2023
No.6	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.03.2023
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2023
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	30.04.2023
No.9	Endocrinology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.05.2023
No.10	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.06.2023
No.11	Oncology/Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.06.2023
No.12	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.06.2023
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.07.2023
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Ol'ga V. Zhukova</i>	31.08.2023
No.15	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.09.2023
No.16	Cardiology <i>Issue chief editor Igor S. Yavelov</i>	30.09.2023
No.17	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.10.2023
No.18	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	31.10.2023
No.19	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2023
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	31.10.2023
No.21	Neurology/Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.10.2023
No.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	30.11.2023
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2023

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); 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*)

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*)

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

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

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

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

Еровицников А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

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 – XXII 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 Президиума Российской Федерации; (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); 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. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

A.A. Vizev, 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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

A.A. Erovinchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

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

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, Dermatovenereology*)

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) (*Neurology*)

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

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

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

V.M. Svishtushkin, 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*)

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 Dermatovenereology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenereology*)

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

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



Содержание

Новости. Открытия и события 7

Иммунотерапия опухолей

Джанян И.А., Хагажеева М.Н., Бредер В.В., Юдин Д.И.,
Погребняков И.В., Кузьминов А.Е., Антонова Е.Ю.,
Старостин Н.М.
Атезолизумаб и бевацизумаб в лечении распространенного
гепатоцеллюлярного рака с неблагоприятными
факторами и опухолевым тромбозом 10

Таргетная терапия

Реутова Е.В., Лактионов К.К., Антонова Е.Ю.,
Авакянц Ю.К., Ткаченко Г.А.
Профиль безопасности лорлатиниба: коррекция
нежелательных явлений 18

Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В.
Трастузумаб дерукстекан – новая эпоха терапии
метастатического рака молочной железы 26

Лактионов К.К., Реутова Е.В.
Таргетная терапия MET-позитивного немелкоклеточного
рака легкого 34

Гормонотерапия

Фролова М.А., Стенина М.Б.
Место фулвестранта в лечении больных метастатическим
люминальным Her2-негативным раком молочной железы ... 41

Онкоурология

Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Попов А.Ю.,
Ягудаев Д.М., Фалалеева Л.А., Русаков И.Г.
Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии
рака мочевого пузыря: опыт применения авелумаба 48

Онкогинекология

Румянцев А.А., Заренкова А.К., Кирсанов В.Ю.
Дискуссионная статья: понимаем ли мы роль локальных
методов лечения после олигопрогрессирования
рака яичников на ингибиторах PARP? 56

Поддерживающая терапия

Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаев А.В.,
Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Меньшикова И.А.,
Аюпов Р.Т., Измайлов А.А.
Возможности профилактики тошноты при цитостатической
терапии: обзор литературы и клиническое наблюдение 65

Семочкин С.В.
Патофизиология и лечение болевого синдрома
при множественной миеломе 75

Хагажеева М.Н., Снеговой А.В., Блиндарь В.Н.,
Келеметов А.М., Старостин Н.М., Таашева З.З.
Лечение анемического синдрома у пациентов, получающих
хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу
рака молочной железы и колоректального рака 90

Румянцев А.А., Рябишина О.Е.
Роль комбинации палонсетрона и нетупитанта (NEPA)
в профилактике тошноты и рвоты:
обзор литературы и клинический случай 100

Карелов А.Е., Рязанкина А.А., Семкичев В.А., Карелов Д.А.,
Заболотский Д.В., Кулева С.А.
Оценка интенсивности боли: инструменты
и их клиническое применение 108

Оригинальные исследования

Горяинова А.Ю., Мурашко Р.А., Шаров С.В.,
Кугаевский Д.Н., Стукань А.И., Лымарь Е.В.
Анализ региональной клинической практики применения
CDK4/6 – ингибитора рибозиклиба как механизм
интеграции научно-исследовательского подхода
в организацию лекарственного обеспечения 119

Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н.
Моделирование влияния расширения практики применения
препарата осимертиниб в качестве адъювантной терапии
HMPЛ с мутациями гена EGFR на снижение смертности
от новообразований в Российской Федерации 132

Горяинова А.Ю., Леонов М.Г., Мурашко Р.А.,
Цирульникова О.С., Чухрай О.Ю.
Формирование программы принятия клинических
решений в локальной практике региона:
проблемные вопросы, определяющие выбор терапии
при прогрессировании рака эндометрия 142

Практика

Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф.,
Савчина В.В., Карагодина Ю.Б.
Палбоциклиб: эффективность и безопасность
у пациентов старшей возрастной группы 150

Царева А.С., Лубенникова Е.В., Румянцев А.А.,
Глазкова Е.В., Ганьшина И.П.
Опыт применения талазопариба при агрессивном течении
BRCA2-ассоциированного трижды негативного рака
молочной железы: клиническое наблюдение 158

Маркарова Е.В., Когония Л.М., Гуревич Л.Е.,
Бондаренко Е.В., Калинин Д.В.
Успешное применение биотерапии аналогами
соматостатина при лечении пациентки с множественной
эндокринной неоплазией 1-го типа 166

Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф.,
Призова Н.С., Устинова Т.В., Дешкина Т.И., Феденко А.А.
Эффективность поддерживающей терапии олапарибом
у пациента с семейным BRCA1-мутированным
метастатическим раком поджелудочной железы 172

Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В.,
Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И.,
Серебренников Г.А., Измайлов А.А., Липатов О.Н.
Сунитиниб в терапии метастатического
почечно-клеточного рака 178

Content

News, discoveries and events 7

Immunotherapy in oncology

Dzhanyan I.A., Khagazheeva M.N., Breder V.V., Yudin D.I., Pogrebnyakov I.V., Kuzminov A.E., Antonova E.Yu., Starostin N.M. Atezolizumab and bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular cancer with adverse factors and tumor thrombosis 10

Target therapy

Reutova E.V., Laktionov K.K., Antonova E.Yu., Avakyants J.K., Tkachenko G.A. Safety profile of lorlatinib: correction of adverse events. 18

Lubennikova E.V., Artamonova E.V. Trastuzumab deruxtecan heralds new era in the treatment of metastatic breast cancer 26

Laktionov K.K., Reutova E.V. Targeted therapy for MET-positive non-small cell lung cancer. 34

Hormone therapy

Frolova M.A., Stenina M.B. Place of fulvestrant in the treatment of patients with metastatic luminal Her2-negative breast cancer 41

Oncourology

Gritskovich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V., Popov A.Y., Yagudaev D.M., Falaleeva L.A., Rusakov I.G. Immune checkpoint inhibitors in bladder cancer therapy: the experience with avelumab 48

Oncogynecology

Rumyantsev A.A., Zarenkova A.K., Kirsanov V.J. Discussion article: do we understand the role of local treatments after oligoprogression of ovarian cancer on PARP inhibitors? 56

Supportive therapy

Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaev A.V., Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Menshikova I.A., Ayupov R.T., Izmailov A.A. Possibilities of prevention of nausea during cytostatic therapy: literature review and clinical cases 65

Semochkin S.V. Pathophysiology and treatment of pain in multiple myeloma 75

Khagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Bindar V.N., Kelemetov A.M., Starostin N.M., Taasheva Z.Z. Treatment of anemic syndrome in patients receiving surgical and chemotherapeutic treatment for breast and colorectal cancer 90

Rumyantsev A.A., Ryabishina O.E. The role of NEPA, a combination of netupitant and palonosetron, in the prevention of nausea and vomiting: case report and literature review 100

Karelov A.E., Ryazankina A.A., Semkichev V.A., Karelov D.A., Zabolotskii D.V., Kuleva S.A. Assessment of pain intensity: tools and their clinical using ... 108

Original research

Goryainova A.Yu., Murashko R.A., Sharov S.V., Kugaevsky D.N., Stukan A.I., Lyamar E.V. Analysis of the regional clinical use of CDK4/6 inhibitor ribociclib as a mechanism of integration of a research approach in drug provision 119

Avxentyev N.A., Makarov A.S., Sisigina N.N. Expanding the usage of osimertinib as adjuvant therapy for EGFR-mutated NSCLC: a model-based assessment of its impact on reducing cancer mortality in Russia 132

Goryainova A.Yu., Leonov M.G., Murashko R.A., Tsiurlikova O.S., Chukhrai O.Yu. Organization of a clinical decision-making program in the local practice of the region: problematic issues that determine the choice of therapy in the progression of endometrial cancer 142

Practice

Kornietskaya A.L., Bolotina L.V., Evdokimova S.F., Savchina V.V., Karagodina Yu.B. Palbociclib: efficacy and safety in older patients 150

Tsareva A.S., Lubennikova E.V., Rumyantsev A.A., Glazkova E.V., Ganshina I.P. Experience of using talazoparib in the aggressive course of BRCA2-associated triple-negative breast cancer: a clinical observation 158

Markarova E.V., Kogoniya L.M., Gurevich L.E., Bondarenko E.V., Kalinin D.V. Successful use of biotherapy with somatostatin analogues in the treatment of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 166

Kornietskaya A.L., Bolotina L.V., Evdokimova S.F., Prizova N.S., Ustinova T.V., Deshkina T.I., Fedenko A.A. Efficacy of olaparib maintenance therapy in BRCA1 germline mutations in familial pancreatic cancer patient 172

Sultanbaev A.V., Nasretidinov A.F., Menshikov K.V., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., Serebrennikov G.A., Izmailov A.A., Lipatov O.N. Sunitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma 178

Атезолизумаб и бевацизумаб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака с неблагоприятными факторами и опухолевым тромбозом

И.А. Джанян^{1✉}, i-dzhanyan@mail.ru, М.Н. Хагажеева¹, В.В. Бредер¹, Д.И. Юдин¹, И.В. Погребняков¹, А.Е. Кузьминов¹, Е.Ю. Антонова¹, Н.М. Старостин²

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

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

Резюме

Введение. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в Российской Федерации остается актуальной проблемой онкологии в связи с высокими показателями одногодичной летальности – 61,9%, а также большой долей впервые выявленных пациентов с запущенными стадиями – около 60%. В статье представлены результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» в первой линии у пациентов с ГЦР и опухолевым тромбозом внутрипеченочных ветвей и ствола воротной вены.

Цель. Оценить эффективность применения схемы анти-VEGF/PD-L1-терапии атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом в качестве терапии первой линии на примере 23 пациентов с ГЦР и опухолевым тромбозом системы воротной вены в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ материала Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина, включающий 23 случая лечения пациентов с распространенным ГЦР, осложненным опухолевым тромбозом воротной вены. Пациенты получали первую линию терапии атезолизумабом 1200 мг и бевацизумабом 15 мг/кг 1 раз в 21 день до прогрессирования или непереносимой токсичности. Эффективность терапии оценивалась по критериям RECIST 1.1. Анализ и статистическая обработка результатов проводились с использованием программы SPSS Statistics 23.0. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Майера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик пациентов использованы методы описательной статистики.

Результаты. При медиане наблюдения одногодичная выживаемость составила 51,6%, медиана выживаемости до прогрессирования в группе неблагоприятного прогноза – 13,2 мес., медиана общей выживаемости не достигнута. Частота объективных эффектов зарегистрирована у 4 (17,5%) пациентов, контроль болезни – у 16 (65,5%), прогрессирование – у 3 (13%). Нежелательные явления отмечены у 6 (26%) пациентов. Случаи артериальной гипертензии отмечались у 2 пациентов (9%), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода – у 3 (13%), только у 1 пациента (4%) наблюдался иммуноопосредованный гепатит, диарея была у 1 пациента (4%).

Заключение. Применение комбинации препаратов атезолизумаб + бевацизумаб показывает хорошую эффективность даже в группе пациентов с ГЦР, осложненным тромбозом ветвей и ствола воротной вены. Более того, общая выживаемость без прогрессирования была выше, чем у пациентов с тромбозом дистальных участков воротной вены.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, тромбоз воротной вены, мультикиназные ингибиторы, сорафениб, декомпенсация цирроза, первая линия терапии, симптоматическая терапия

Для цитирования: Джанян И.А., Хагажеева М.Н., Бредер В.В., Юдин Д.И., Погребняков И.В., Кузьминов А.Е., Антонова Е.Ю., Старостин Н.М. Атезолизумаб и бевацизумаб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака с неблагоприятными факторами и опухолевым тромбозом. *Медицинский совет.* 2023;17(11):10–16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atezolizumab and bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular cancer with adverse factors and tumor thrombosis

Irina A. Dzhanyan^{1✉}, i-dzhanyan@mail.ru, Madina N. Khagazheeva¹, Valeriy V. Breder¹, Denis I. Yudin¹, Igor V. Pogrebnyakov¹, Alexander E. Kuzminov¹, Elena Yu. Antonova¹, Nikita M. Starostin²

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

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

Abstract

Introduction. Hepatocellular cancer in the Russian Federation remains an important problem due to the high one-year mortality rate, which is 61.9%. Percentage of advanced stages of newly diagnosed patients – about 60%. We present the results combination therapy atezolizumab + bevacizumab in the first line in patients with HCC and unfavorable prognostic factors.

Aim. To evaluate the efficacy of using the anti-VEGF/PD-L1 regimen of atezolizumab in combination with bevacizumab as first-line therapy in 23 patients with HCC and tumor thrombosis of the portal vein in real clinical practice.

Materials and methods. The material of Blokhin National Medical Research Center of Oncology on the 23 patients with advanced HCC and tumor thrombosis of the portal vein, we receive the first line of therapy Atezolizumab 1200 mg + Bevacizumab 15 mg/kg 1 time in 21 days until progression or until intolerable toxicity. Efficiency was assessed according to RECIST 1.1 criteria. Analysis and statistical processing of the study results was carried out using the SPSS Statistics 23.0 program, based on the collected database. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method. Descriptive statistics methods were used to analyze the socio-demographic and clinical characteristics of patients.

Results. At median follow-up, one-year survival is estimated at 51.6%. Median progression-to-progression survival in the poor prognosis group was 13.2 months. The median overall survival was not reached. Efficacy of therapy: a partial response registered in 4 (17.5%), stabilization in 16 (65.5%), progression in 3 (13%). Grade 3 adverse events were detected in 6 (26%) patients. Cases of arterial hypertension of the 3 were observed in 2 patients (9%); bleeding from esophageal varices of the 3rd degree in 3 patients (13%); only 1 patient (4%) had autoimmune hepatitis, grade 3 diarrhea in one patient (4%).

Conclusions. The use of atezolizumab + bevacizumab shows effective efficacy even in the group of patients with HCC complicated by thrombosis of the branches and trunk of the portal vein. Moreover, progression-free overall survival was better than in patients with distal portal vein thrombosis.

Keywords: hepatocellular carcinoma, hepatic portal vein thrombosis, multikinase inhibitors, sorafenib, cirrhosis decompensation, first-line therapy, symptomatic therapy

For citation: Dzhanyan I.A., Khagazheeva M.N., Breder V.V., Yudin D.I., Pogrebnyakov I.V., Kuzminov A.E., Antonova E.Yu., Starostin N.M. Atezolizumab and bevacizumab in the treatment of advanced hepatocellular cancer with adverse factors and tumor thrombosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-177>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является самой частой первичной злокачественной опухолью печени, занимающей около 85% от всей совокупности опухолей печени. ГЦР плохо поддается химиотерапевтическому лечению, поэтому в качестве системного лечения предпочтение отдается молекулярно-направленной терапии, а в последнее время активно изучается и внедряется комбинация антиангиогенной и иммунотерапии в качестве первой линии лечения [1, 2]. Исследование IMbrave150 показало, что применение комбинации атезолизумаба + бевацизумаба у пациентов с диссеминированной или нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой имело большую эффективность, чем применение мультикиназного ингибитора сорафениба. Общая выживаемость (ОВ) была значительно выше и составила 19,2 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) 17,0–23,7) в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 13,4 мес. (95% ДИ 11,4–16,9) в группе сорафениба (относительный риск (ОР) 0,66; 95% ДИ 0,52–0,85; $p < 0,001$). Показатели выживаемости через 12 и 18 мес. составили 67 и 52% соответственно в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 56 и 40% в группе сорафениба. То же самое наблюдалось и в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), которая была значительно выше в группе атезолизумаба + бевацизумаба, чем в группе сорафениба: медиана 6,9 мес. (95% ДИ 5,7–8,6) против 4,3 мес. (95% ДИ 4,0–5,6). Кроме того, использование комбинации препаратов показало практически идентичную частоту нежелательных явлений 3-й и 4-й степени, что и применение сорафениба [3–7].

Особенностью исследования IMbrave150 было включение в исследуемую когорту пациентов с неблагоприятным прогнозом (20% исследуемой популяции): тромбозом ствола воротной вены, массивным (опухоль более 50% объема) поражением печени, инвазией желчных протоков. Эффективность комбинации атезолизумаба + бевацизумаба в этой группе пациентов превосходила сорафениб как в ОВ (медиана ОВ 7,6 против 5,5 мес.), так и ВБП (медиана ВБП 5,4 против 2,8 мес.).

После успеха IMbrave150 стало очевидно, что комбинация атезолизумаба + бевацизумаба является одной из наиболее эффективных опций для лекарственного лечения пациентов с ГЦР. Учитывая эффективность данной схемы лечения, встал вопрос о ее применении в прогностически более негативной когорте пациентов с опухолевым тромбозом воротной вены. Крупное исследование С.А.М. Fulgenzi et al., посвященное оценке использования режима «атезолизумаб + бевацизумаб» в мировой практике, подтвердило его эффективность, а также выделило несколько факторов, влияющих на ОВ и ВБП при использовании данной схемы лечения. При многофакторном анализе тромбоз воротной вены был признан независимым прогностическим фактором, негативно влияющим на ОВ, однако не влияющим на ВБП. В данном исследовании ($N = 433$) 35% пациентов имели тромбоз воротной вены, однако даже такие пациенты получили эффект от проведенного лечения [8–12].

Цель – оценить эффективность применения схемы анти-VEGF/PD-L1-терапии в качестве терапии первой линии на примере 23 пациентов с ГЦР и опухолевым тромбозом системы воротной вены.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ были включены 23 пациента с установленным гистологически или клинко-рентгенологически ГЦР, осложненным опухолевым тромбозом системы воротной вены. Пациенты получали лекарственное лечение по схеме «атезолизумаб + бевацизумаб» в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина. Оценка эффективности терапии проводилась каждые два курса с помощью магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием. Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием программы SPSS Statistics 23.0 на основе собранной базы данных. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Майера. Для анализа социодемографических

и клинических характеристик пациентов использованы методы описательной статистики. Подробная характеристика пациентов, включенных в данную работу, представлена в *табл. 1*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОВ и ВБП графически представлены для исследуемой группы пациентов с начала противоопухолевого лечения (*рис. 1, 2*). Медиана ВБП от начала лечения составила 13,2 мес. (нижняя граница 95% ДИ – 7,5).

Как видно из представленных выше данных, ОВ на период 12 мес. в этой работе составила 75,4%, в то время как в исследовании IMbrave150 аналогичный показатель составил 67%, что говорит о воспроизводимости полученных в исследовании результатов лечения.

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов и однофакторный анализ общей выживаемости

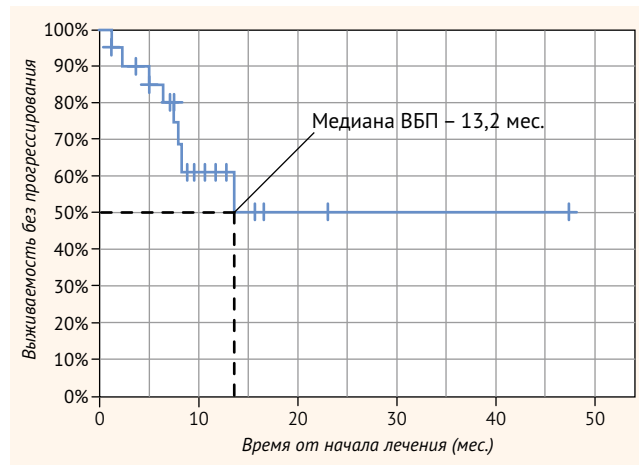
● **Table 1.** Patient characteristics and univariate analysis for overall survival

Характеристика	Значение, n/N (%)	ОР использования характеристики в качестве предиктора ОВ (95% ДИ)
Пол: • женский; • мужской	5/23 (21,7%) 18/23 (78,3%)	1,61 (0,75–2,43)
Возраст на момент постановки диагноза, лет: • среднее (стандартное отклонение); • медиана (1–3-й квартили); • минимум – максимум	55,7 (11,1) 59 (52,5–62,0) 18–72	0,85 (0,13–1,52)
Фактор риска ГЦР: • вирусный гепатит; • алиментарно-токсический гепатит	19/23 (82,6%) 4/23 (17,4%)	0,65 (0,43–0,87)
Функция печени (класс Чайлд – Пью): • А (5 баллов); • А (6 баллов); • В (7 баллов)	11/23 (47,8%) 9/23 (39,2%) 3/23 (13,0%)	1,12 (0,11–2,27)
Противовирусная терапия до начала противоопухолевой терапии	10/23 (43,5%)	1,17 (0,43–1,75)
АФП до начала лечения: • медиана (1–3-й квартили); • минимум – максимум	65 000 (533,6–2 198 800) 1,6–2 198 800	1,32 (0,89–1,79)
Количество курсов	10 (8–18)	1,99 (0,14–4,31)
Максимальное снижение АФП: • медиана (1–3-й квартили); • минимум – максимум	4,4 (2–44,8) 0–314 000	0,87 (0,44–1,23)
ECOG: • 0; • 1	15/23 (65,2%) 4/23 (17,4%)	0,97 (0,52–1,37)
Объем поражения печени: • более 50%; • менее 50%	6/23 (26,0%) 17/23 (74,0%)	1,34 (0,91–1,76)
Распространенность опухолевого тромбоза: • VP 1–3; • VP 4	15/23 (65,2%) 8/23 (34,8%)	1,02 (0,56–1,61)
Максимальный эффект: • стабилизация; • частичный эффект; • полный эффект	17/23 (74,0%) 2/23 (8,6%) 4/23 (17,4%)	0,86 (0,19–1,63)

Примечание. ОР – относительный риск; ОВ – общая выживаемость; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак; АФП – альфа-фетопропротеин; ДИ – доверительный интервал; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная онкологическая группа) – шкала оценки общего состояния пациента.

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования от начала специфического лечения

● **Figure 1.** Progression-free survival from initiation of specific treatment



В то же время медиана ВБП в настоящем исследовании составила 13,2 мес., что практически в 2 раза больше медианы ВБП, достигнутой в исследовании IMbrave150 в когорте пациентов, получавших атезолизумаб + бевацизумаб, – 6,9 мес., и медианы ВБП при использовании данной схемы лечения, полученной в исследовании C.A.M. Fulgenzi et al., – 6,9 мес [12]. Полученные нами данные показывают, что, несмотря на то что наша группа пациентов целиком состояла из прогностически менее благоприятных случаев (тромбоз различных участков воротной вены печени), результаты лечения оказались сопоставимы с мировыми данными, а по некоторым параметрам даже превосходили [12–24].

При анализе полученных данных была обнаружена тенденция к различию в ВБП в зависимости от максимального эффекта лечения ($p = 0,0593$). Статистически значимой разницы в ОВ выявлено не было ($p = 0,1029$).

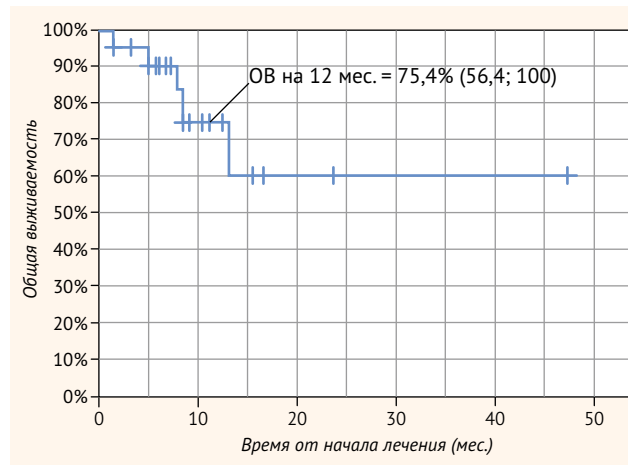
Исходя из полученных данных, был произведен расчет ОР использования социодемографических и клинических характеристик пациентов, приведенных в *табл. 1*, в качестве предикторов увеличения ОВ. Прямая положительная связь с величиной ОВ была установлена со следующими характеристиками:

- пол: ОР 1,61 (95% ДИ 0,75–2,43);
- функция печени: ОР 1,12 (95% ДИ 0,11–2,27);
- противовирусная терапия до начала противоопухолевой терапии: ОР 1,17 (95% ДИ 0,43–1,75);
- альфа-фетопrotein до начала лечения: ОР 1,32 (95% ДИ 0,89–1,79);
- количество курсов: ОР 1,99 (95% ДИ 0,14–4,31);
- объем поражения печени: ОР 1,34 (95% ДИ 0,91–1,76);
- распространенность опухолевого тромбоза: ОР 1,02 (95% ДИ 0,56–1,61).

Из этого следует, что такие факторы, как мужской пол, функция печени (класс Чайлд – Пью) А, 5–6 баллов, получение противовирусной терапии до начала противоопухолевой терапии, количество курсов больше 10, а в меньшей степени распространенность опухолевого тромбоза VP 4 ассоциируются с более благоприятным прогнозом по ОВ.

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость от начала специфического лечения

● **Figure 2.** Overall survival from initiation of specific treatment



На период наблюдения 12 мес. ВБП составила 51,6%, ОВ – 63,8% в группе пациентов, максимальный противоопухолевый ответ которых был расценен как стабилизация. У пациентов с частичным и полным ответом на лечение при медиане наблюдения 36 мес. не было зарегистрировано ни одного прогрессирования заболевания и ни одного летального исхода.

Как уже говорилось выше, опухолевый тромбоз различных участков воротной вены является негативным прогностическим фактором при ГЦР. Тромбоз возможен в различных участках воротной вены, однако тромбоз ствола воротной вены является наиболее гемодинамически значимым по сравнению с тромбозом других участков воротной вены. В связи с этим было проведено сравнение ОВ и безрецидивной выживаемости среди двух групп пациентов, входящих в данное исследование: с тромбозом ствола воротной вены и тромбозом других частей воротной вены – левая ветвь, правая ветвь, сегментарная ветвь (*табл. 2*).

Как видно из полученных данных, опухолевый тромбоз ствола воротной вены не ассоциировался

● **Таблица 2.** Значения выживаемости общей и без прогрессирования на период 12 и 36 месяцев в зависимости от локализации опухолевого тромбоза воротной вены

● **Table 2.** Overall and progression-free survival rates at 12 and 36 months according to PVT location

Период	Вовлечение ствола воротной вены	
	нет	да
Выживаемость без прогрессирования		
12 месяцев	43,5 [21,3; 88,8]	83,3 [58,3; 100,0]
36 месяцев	43,5 [21,3; 88,8]	–
Общая выживаемость		
12 месяцев	61,5 [34,2; 100,0]	83,3 [58,3; 100,0]
36 месяцев	61,5 [34,2; 100,0]	–

с ухудшением ОВ и ВБП. Наоборот, в нашей группе пациентов с вовлечением ствола воротной вены ОВ и ВБП имели тенденцию к увеличению в сравнении с группой пациентов, у которых были тромбированы дистальные участки воротной вены (рис. 3, 4).

Согласно рекомендациям Baveno VII, пациентам с циррозом печени, осложненным варикозным расширением вен пищевода/желудка, до начала противоопухолевой терапии и профилактически в процессе лечения необходимо проводить медикаментозное лечение портальной гипертензии неселективными β -блокаторами, а также регулярно (не реже 1 раза в 6 мес.) выполнять контрольную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), а при выявлении 3-й степени варикозного расширения вен обсуждать лигирование варикозно расширенных вен [25].

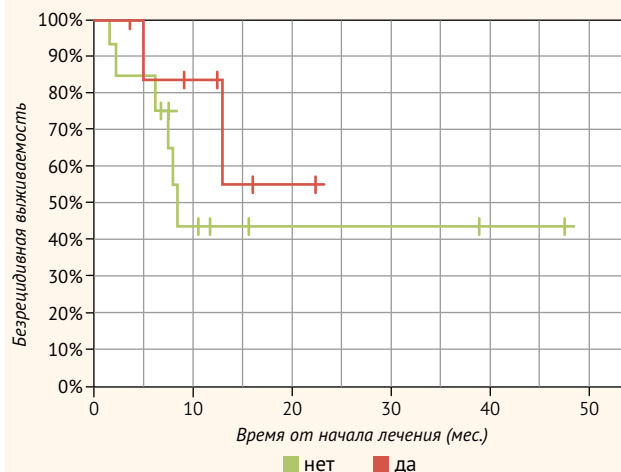
Стоит отметить важность назначения активной сопроводительной терапии, направленной на профилактику и лечение осложнений цирроза. В табл. 3 представлены данные о частоте назначения сопроводительной терапии.

До начала терапии у 7 пациентов была диагностирована декомпенсация цирроза печени (класс Чайлд – Пью В, 7 баллов), однако адекватная и своевременная симптоматическая терапия позволила перевести цирроз в стадию компенсации (класс Чайлд – Пью А) и провести противоопухолевое лечение в рамках исследования. Учитывая, что класс цирроза у пациентов с декомпенсацией определялся различными лабораторными данными (57% ($n = 4$) – гипоальбуминемия менее 2,8 г/дл; 71% ($n = 5$) – гипербилирубинемия более 35 мкмоль/л, 86% ($n = 6$) – умеренный асцит), с целью профилактики бактериального переноса применяли рифамиксин, сравнение ВБП и ОВ внутри данной группы не проводилось. Ключевым в этой ситуации мы считаем компенсацию дефицита альбумина с целевой цифрой 40 г/л. Мы считаем, что это важно с точки зрения возможности проведения комбинированной терапии декомпенсированного цирроза. В процессе лечения у пациентов наблюдались побочные явления 2–3-й степени, перечисленные в табл. 4. Токсичность 1-й и 4-й степени в нашей выборке не отмечалась. Однако достоверных различий в ВБП и ОВ между пациентами с изначально компенсированным и декомпенсированным (7 баллов) циррозом не было, что показывает значимую роль адекватной сопутствующей терапии для лечения больных ГЦР.

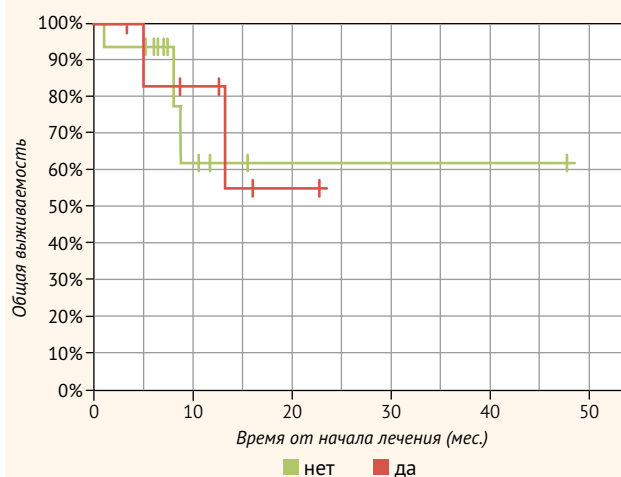
ОБСУЖДЕНИЕ

Все включенные в анализ случаи пациентов до начала лечения обсуждались на междисциплинарных консилиумах с участием онкологов, хирургов, интервенционных радиологов, гепатологов и инфекционистов, чтобы оценить связанные риски и преимущества. Учитывая цирроз печени и связанную с ним портальную гипертензию, отдельно оценивали риск кровотечения по данным ЭГДС до лечения и каждые 6 мес. в процессе терапии,

● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от вовлечения или невовлечения ствола воротной вены
● **Figure 3.** Progression-free survival depending on the involvement or non-involvement of portal vein trunk



● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в зависимости от вовлечения или невовлечения ствола воротной вены
● **Figure 4.** Overall survival depending on the involvement or non-involvement of the portal vein trunk



● **Таблица 3.** Сопроводительная терапия в качестве профилактики осложнений цирроза и печеночной недостаточности, %
● **Table 3.** Accompanying therapy as a prevention of complications of cirrhosis and liver failure, %

Сопроводительная терапия	Доля случаев
Антикоагулянтная терапия	47,8
L-орнитин-L-аспартат	86,9
S-аденозилметионин	82,6
β -Блокаторы неселективные	82,6
Альбумин человеческий 20%	21,7
Диуретики	65,2
Агонисты рецепторов тромбопоэтина	34
Рифаксимин	45,8

● **Таблица 4.** Частота нежелательных явлений, %
 ● **Table 4.** Frequency of adverse events, %

Нежелательное явление	Доля случаев 2–3-й степени
Гипоальбуминемия	25
Артериальная гипертензия	9
Иммуноопосредованный гепатит	4
Диарея	4
Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода	13
Терапия вирусного гепатита	25

также были даны рекомендации о приеме β -блокаторов для профилактики кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и (или) необходимости их лигирования до начала лечения. Благодаря ранней диагностике и профилактике кровотечений частота нежелательных явлений в нашем исследовании была ниже, чем в исследовании IMbrave150.

Таким образом, своевременное начало противоопухолевой и сопроводительной терапии, а также выбор

наиболее эффективной схемы лечения позволяет добиться хорошего результата даже у пациентов с ГЦР из наиболее прогностически неблагоприятной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированная терапия VEGF/PD-L1 зарегистрирована в качестве первой линии лечения распространенного ГЦР. По данным исследования IMbrave150, частота объективных ответов составила 30 и 35% по RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) и mRECIST (modified RECIST) соответственно, медиана ВДП – 6,9 мес., медиана ОВ – 19,2 мес. [8, 9]. Проведенный ретроспективный анализ лечения 23 пациентов показал, что эффективность сопроводительной терапии, которая применялась у большей части пациентов, позволила провести комбинированное лечение, что, в свою очередь, принесло дополнительную клиническую пользу. В нашем наблюдении зарегистрирована расчетная медиана ВБП 13,2 мес. Медиана ОВ не достигнута, поскольку 61% пациентов живы.

Поступила / Received 02.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2023

Принята в печать / Accepted 25.05.2023

Список литературы / References

- Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):467–529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
 Breder V.V., Bazin I.S., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):467–529. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ; 2018. 250 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIIOI; 2018. 250 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf.
- Cheng A.L., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y. et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862–873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>.
- Morse M.A., Sun W., Kim R., He A.R., Abada P.B., Mynderse M., Finn R.S. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2019;25(3):912–920. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1254>.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Hegde P.S., Wallin J.J., Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):117–124. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.002>.
- Lu L.C., Hsu C., Shao Y.Y., Chao Y., Yen C.J., Shih I.L. et al. Differential Organ-Specific Tumor Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2019;8(6):480–490. <https://doi.org/10.1159/000501275>.
- Kim H.S., Hong J.Y., Cheon J., Kim I., Kim C.G., Kang B. et al. Different organ-specific response to nivolumab to determine the survival outcome of patients with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *J Clin Oncol*. 2020;38(Suppl. 15):4584–4584. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4584.
- Yong K.F., McNab G., Hübscher S.G., Adams D.H. Vascular adhesion protein-1 and ICAM-1 support the adhesion of tumor-infiltrating lymphocytes to tumor endothelium in human hepatocellular carcinoma. *J Immunol*. 1998;160(8):3978–3988. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.8.3978>.
- Hegde P.S., Wallin J.J., Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):117–124. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.002>.
- Lee M.S., Ryoo B.Y., Hsu C.H., Numata K., Stein S., Verret W. et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):808–820. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30156-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30156-X).
- Fulgenzi C.A.M., Cheon J., D'Alessio A., Nishida N., Ang C., Marron T.U. et al. Reproducible safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for HCC in clinical practice: Results of the AB-real study. *Eur J Cancer*. 2022;175:204–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.024>.
- Zhu A.X., Duda D.G., Sahani D.V., Jain R.K. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(5):292–301. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.30>.
- Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P., Garraabrant T., Lastra R.R., Hagemann I.S., et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med*. 2014;20(6):607–615. <https://doi.org/10.1038/nm.3541>.
- Wallin J.J., Bendell J.C., Funke R., Sznol M., Korski K., Jones S. et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2016;7:12624. <https://doi.org/10.1038/ncomms12624>.
- Chen D.S., Hurwitz H. Combinations of Bevacizumab With Cancer Immunotherapy. *Cancer J*. 2018;24(4):193–204. <https://doi.org/10.1097/PP0.0000000000000327>.
- Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515(7528):563–567. <https://doi.org/10.1038/nature14011>.
- Finn R.S., Bentley G., Britten C.D., Amado R., Busuttil R.W. Targeting vascular endothelial growth factor with the monoclonal antibody bevacizumab inhibits human hepatocellular carcinoma cells growing in an orthotopic mouse model. *Liver Int*. 2009;29(2):284–290. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01762.x>.
- Boige V., Malka D., Bourredjem A., Dromain C., Baey C., Jacques N. et al. Efficacy, safety, and biomarkers of single-agent bevacizumab therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist*. 2012;17(8):1063–1072. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0465>.
- Siegel A.B., Cohen E.I., Ocean A., Lehrer D., Goldenberg A., Knox J.J. et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):2992–2998. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9947>.
- Thomas M.B., Garrett-Mayer E., Anis M., Anderton K., Bentz T., Edwards A. et al. A Randomized Phase II Open-Label Multi-Institution Study of the Combination of Bevacizumab and Erlotinib Compared to Sorafenib in the

- First-Line Treatment of Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*. 2018;94(6):329–339. <https://doi.org/10.1159/000485384>.
22. Lee M.S., Ryou B.Y., Hsu C.H., Numata K., Stein S., Verret W. et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):808–820. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30156-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30156-X).
 23. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y. et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
 24. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y. et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 3):267–267. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.267.
 25. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C., Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>.

Информация об авторах:

Джанян Ирина Анатольевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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

Хагазеева Мадина Назировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., заведующий отделом лечения отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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>; vbreder@yandex.ru

Юдин Денис Иванович, старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Погребняков Игорь Владимирович, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>; i.pogr@mail.ru

Кузьминов Александр Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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/0000-0002-1357-0956>; alekxouzminov@mail.ru

Антонова Елена Юрьевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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>; Elenaantonova5@mail.ru

Старостин Никита Максимович, врач-ординатор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>; nm_starostin@mail.ru

Information about the authors:

Irina A. Dzhanyan, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Madina N. Khagazheeva, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Head of the Treatment Department of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Denis I. Yudin, Senior Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0620-2696>; yudinden@mail.ru

Igor V. Pogrebnyakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of the Department of Interventional Radiology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>; i.pogr@mail.ru

Alexander E. Kuzminov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1357-0956>; alekxouzminov@mail.ru

Elena Yu. Antonova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; Elenaantonova5@mail.ru

Nikita M. Starostin, Resident Physician, Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>; nm_starostin@mail.ru

Профиль безопасности лорлатиниба: коррекция нежелательных явлений

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

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

Е.Ю. Антонова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>, elenaantonova5@mail.ru

Ю.К. Авакянц¹, <https://orcid.org/0009-0004-1269-8239>, avakyantsjulia@gmail.com

Г.А. Ткаченко^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>, mitg71@mail.ru

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

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

³ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19

Резюме

Лорлатиниб – новый ингибитор тирозинкиназы (ИТК) ALK/ROS1 третьего поколения, обладающий противоопухолевой активностью в отношении большинства известных мутаций резистентности к кризотинибу и ИТК второго поколения, а также высокой интракраниальной эффективностью. Безопасность лорлатиниба была оценена в многокортном исследовании IB фазы с участием 295 пациентов, получавших рекомендуемую дозу лорлатиниба 100 мг один раз в день. Нежелательные явления лорлатиниба были в основном легкой и средней степени тяжести. Самые частые осложнения: гиперхолестеринемия (82,4%), гипертриглицеридемия (60,7%), отек (51,2%), периферическая нейропатия (43,7%) и побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (39,7%) были обратимыми и хорошо контролировались путем модификации дозы и сопутствующей терапии, о чем свидетельствует низкая частота отмены терапии из-за побочных реакций. Большинству пациентов (81,0%) потребовалось назначение по крайней мере одного гиплипидемического препарата. При назначении сопутствующей терапии следует также учитывать возможность лекарственного взаимодействия с лорлатинибом, метаболизм которого осуществляется с участием специфических ферментов CYP450. На основании представленных результатов было выработано экспертное консенсусное мнение о коррекции основных побочных реакций, включая гиперлипидемию, осложнения со стороны центральной нервной системы, увеличение массы тела, отеки, периферическую нейропатию и др. В проведенном позже исследовании III фазы CROWN не было зарегистрировано новых нежелательных явлений. Лорлатиниб имеет характерный профиль токсичности, который обязательно следует учитывать для успешной длительной таргетной терапии при сохранении хорошего качества жизни пациентов. В России препарат одобрен к применению в широкой клинической практике для лечения пациентов с ALK-положительным метастатическим немелкоклеточным раком легкого как в первой линии, так и после прогрессирования на ИТК второго поколения. В статье представлены рекомендации по коррекции основных нежелательных явлений лорлатиниба, а также собственный опыт ведения пациентов.

Ключевые слова: лорлатиниб, немелкоклеточный рак легкого, токсичность, нежелательные побочные эффекты, гиперхолестеринемия

Для цитирования: Реутова Е.В., Лактионов К.К., Антонова Е.Ю., Авакянц Ю.К., Ткаченко Г.А. Профиль безопасности лорлатиниба: коррекция нежелательных явлений. *Медицинский совет.* 2023;17(11):18–24. <https://doi.org/10.21518/ms2023-239>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety profile of lorlatinib: correction of adverse events

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

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

Elena Yu. Antonova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>, elenaantonova5@mail.ru

Julia K. Avakyants¹, <https://orcid.org/0009-0004-1269-8239>, avakyantsjulia@gmail.com

Galina A. Tkachenko^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-5793-7529>, mitg71@mail.ru

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

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

³ Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Lorlatinib is a new third-generation tyrosine kinase (TKI) inhibitor of ALK/ROS1, which has antitumour activity against most of the known mutations of resistance to crizotinib and second-generation TKI, as well as high intracranial efficacy. The safety of lorlatinib was evaluated in a multi-cohort phase I study involving 295 patients receiving the recommended dose of lorlatinib 100 mg once a day. Adverse events of lorlatinib were mainly mild to moderate severity. The most frequent complications – hypercholesterolemia (82.4%), hypertriglyceridemia (60.7%), edema (51.2%), peripheral neuropathy (43.7%) and side effects from the central nervous system (39.7%), were reversible and well controlled by dose modification and concomitant therapy, as evidenced by the low frequency of discontinuation of therapy due to adverse reactions. The majority of patients (81.0%) required the appointment of at least one hypolipidemic drug. When prescribing concomitant therapy, the possibility of drug interaction with lorlatinib, whose metabolism is carried out with the participation of specific CYP450 enzymes, should also be taken into account. Based on the presented results, an expert consensus opinion was developed on the correction of the main adverse reactions, including hyperlipidemia, complications from the central nervous system, weight gain, edema, peripheral neuropathy and others. No new adverse events were reported in the CROWN Phase III study conducted later. Lorlatinib has a characteristic toxicity profile, which must be taken into account for successful long-term targeted therapy while maintaining a good quality of life for patients. In the Russian Federation, the drug is approved for use in a wide clinical practice both for the treatment of patients with ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) in the first line, and after progression to second-generation TKI. The article presents recommendations for the correction of the main adverse events of lorlatinib, as well as their own experience in managing patients.

Keywords: lorlatinib, non-small cell lung cancer, toxicity, side effects, hypercholesterolemia

For citation: Reutova E.V., Laktionov K.K., Antonova E.Yu., Avakyants J.K., Tkachenko G.A. Safety profile of lorlatinib: correction of adverse events. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-239>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация или перестройка гена киназы анапластической лимфомы (ALK) обнаруживаются у 3–5% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1–4]. Оптимальное лечение для пациентов с ALK-положительным НМРЛ – это таргетная терапия с применением ингибитора тирозинкиназы (ИТК) ALK. В России одобрены к применению 4 препарата ИТК: первого поколения – кризотиниб [5], второго поколения – алектиниб и церитиниб [6–8] и третьего поколения – лорлатиниб. Если с ИТК первого и второго поколения мы работаем в течение нескольких лет, хорошо знакомы со спектром побочных эффектов и научились их контролировать, то лорлатиниб вошел в нашу практику совсем недавно – сначала как препарат второй и третьей линии таргетной терапии, позднее показания к его применению были расширены, и согласно действующим клиническим рекомендациям он может быть назначен в качестве первой линии [9].

ИНГИБИТОР ТИРОЗИНКИНАЗЫ ALK ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Лорлатиниб – это новый высокоэффективный макроциклический ALK/ROS1 ИТК третьего поколения, проникающий через гематоэнцефалический барьер [10]. Препарат обладает высокой активностью в отношении большинства известных мутаций резистентности к кризотинибу и ИТК ALK второго поколения [11–14].

В доклинических исследованиях сообщалось о благоприятных фармакокинетических свойствах лорлатиниба, включая низкий плазменный клиренс, 100%-ю пероральную биодоступность и умеренный объем распределения [15]. Лорлатиниб можно принимать независимо от приема пищи, он быстро всасывается (пиковые концентрации в плазме фиксируются через 1–2 ч после

приема), конечный период полувыведения составляет 19,0–28,8 ч. Активное проникновение лорлатиниба через гематоэнцефалический барьер подтверждается высоким соотношением между концентрацией препарата в спинномозговой жидкости и плазме, равным 0,75 [16]. Лорлатиниб метаболизируется в основном цитохромом P450 (CYP)3A, CYP2C19 и CYP2C8 и уридин-5'-дифосфат глюкуронозилтрансферазой, а также осуществляет ингибирование CYP3A4/5 и индукцию CYP2B6 и CYP3A4. Таким образом, лорлатиниб способен менять фармакокинетику других совместно вводимых препаратов, которые метаболизируются CYP2B6 или CYP3A.

В исследовании I/II фазы (HKT01970865) лорлатиниб продемонстрировал высокую противоопухолевую активность, в том числе интракраниальную, у пациентов с ALK- и ROS1-позитивным НМРЛ, как у нелеченных ранее, так и получивших несколько линий таргетной терапии ИТК ALK и химиотерапии [16, 17]. Результаты исследования III фазы CROWN (HKT03052608) продемонстрировали однозначное преимущество лорлатиниба над кризотинибом у нелеченных пациентов с ALK-положительным НМРЛ и стали основанием для регистрации препарата в качестве первой линии терапии [17]. Таким образом, появилась новая эффективная опция, которая позволит улучшить результаты лечения ALK-позитивных пациентов НМРЛ.

Мы хотели бы подробнее остановиться на оценке профиля безопасности лорлатиниба. Впервые он был детально изучен в ходе исследования I/II фазы с участием 295 пациентов, получавших рекомендуемую дозу лорлатиниба 100 мг один раз в день. Напомним, что частыми побочными реакциями считаются реакции, возникающие более чем у 10% пациентов. Из всего спектра побочных реакций особый интерес представляют те, которые связаны с исследуемой терапией, их принято называть нежелательными явлениями. К нежелательным явлениям лорлатиниба относят гиперхолестеринемию,

гипертриглицеридемию, осложнения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (изменение настроения, когнитивные нарушения и расстройство речи), увеличение массы тела, отеки, периферическую нейропатию, диарею, запор, усталость, артралгию и расстройство зрения. Кроме того, клинический интерес представляли повышение липазы и случаи развития атриовентрикулярной блокады. Гиперлипидемия, отеки и периферическая

● **Таблица 1.** Побочные реакции лорлатиниба в исследовании I/II фазы [18]

● **Table 1.** Adverse effects of lorlatinib in a phase I/II study [18]

Нежелательное явление	1–2-я степень	3-я степень	4-я степень
Гиперхолестеринемия*	181 (66%)	39 (14%)	4 (1%)
Гипертриглицеридемия*	123 (45%)	36 (13%)	7 (3%)
Отеки*	113 (41%)	6 (2%)	0
Периферическая нейропатия*	77 (28%)	5 (2%)	0
Увеличение массы тела	45 (16%)	5 (2%)	0
Изменения когнитивной функции*	46 (17%)	3 (1%)	0
Изменения настроения*	39 (14%)	2 (1%)	0
Утомляемость*	35 (13%)	1 (<1%)	0
Диарея	28 (10%)	1 (<1%)	0
Артралгия	28 (10%)	0	0
Повышение уровня АСТ	27 (10%)	1 (<1%)	0
Головокружение	23 (8%)	2 (1%)	0
Повышение уровня АЛТ	22 (8%)	2 (1%)	0
Изменения речи*	19 (7%)	1 (<1%)	0
Повышение уровня липазы	10 (4%)	7 (3%)	1 (<1%)
Анемия	13 (5%)	2 (1%)	0
Повышение уровня амилазы	12 (4%)	2 (1%)	0
Сыпь	13 (5%)	1 (<1%)	0
Рвота	11 (4%)	1 (<1%)	0
Одышка	8 (3%)	1 (<1%)	0
Артериальная гипертензия	4 (1%)	4 (1%)	0
Снижение фракции выброса	5 (2%)	1 (<1%)	0
Гипергликемия	4 (1%)	2 (1%)	0
Локальный отек	4 (1%)	2 (1%)	0
Слуховые галлюцинации	4 (1%)	1 (<1%)	0
Боль в животе	3 (1%)	1 (<1%)	0
Гипофосфатемия	2 (1%)	2 (1%)	0
Гипоксия	1 (<1%)	2 (1%)	0
Потливость в ночное время	2 (1%)	1 (<1%)	0

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

* Группа нежелательных явлений, представляющих сходные клинические симптомы/синдромы.

нейропатия были самыми частыми нежелательными явлениями, развившимися на фоне терапии лорлатинибом. Как правило, большинство побочных реакций были в пределах 1-й или 2-й степени тяжести, выраженные осложнения (3-й степени и выше) встречались редко (табл. 1) [18]. Серьезные нежелательные явления были у 9 пациентов, что составило всего 3,0% (включая когнитивные расстройства – 1,0%, отеки – 0,7%).

Отличный от других ИТК ALK спектр токсичности потребовал тщательного анализа и осмысления. Первое консенсусное мнение экспертов о лечении ключевых побочных реакций лорлатиниба, включая дислипидемию, нарушения со стороны ЦНС, увеличение массы тела, отеки, периферическую нейропатию и желудочно-кишечные эффекты, было опубликовано в 2019 г. [18]. Представляем эти данные.

ОБЗОР НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ЛОРЛАТИНИБА

Дислипидемия

Включающая гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию дислипидемия была наиболее распространенным нежелательным явлением. Отклонения соответствующих лабораторных показателей обычно регистрировались уже в течение первых недель приема препарата. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия были отмечены у 82,4 и 60,7% пациентов соответственно, преимущественно в пределах 1–2-й степени. Данные нежелательные явления 3–4-й степени развились у 15–16% пациентов, но только в 3,4 и 4,7% случаев стали причиной для перерыва в лечении или снижения дозы. Полной отмены терапии не потребовалось. Эти осложнения протекали бессимптомно и диагностировались только по анализам крови. Дислипидемия хорошо контролировалась медикаментозной терапией.

Большинство пациентов (81,0%) получали по крайней мере один гиполипидемический препарат и начинали лечение в течение 3 нед. после первой дозы лорлатиниба. Наиболее часто назначался розувастатин (в 42,0% случаев). Статины рекомендуется назначать сразу при выявлении повышенных цифр холестерина (верхняя граница нормы – 300 мг/дл или 7,75 ммоль/л) и (или) уровня триглицеридов (150–300 мг/дл или 1,71–3,42 ммоль/л). При выборе статинов следует руководствоваться информацией об их метаболизме. Питавастатин, правастатин или розувастатин – препараты выбора, в их метаболизме не участвуют ферменты CYP450, которые могут взаимодействовать с лорлатинибом (например, CYP3A4) [19]. При недостаточном эффекте статинов рекомендовано добавление фибратов (фенофибрат) или рыбьего жира [20]. При неэффективности этой комбинации могут использоваться ингибиторы абсорбции холестерина, в частности эзетимиб, как в монотерапии, так и в комбинации со статинами.

Перерыв в приеме лорлатиниба требуется, если уровень холестерина превышает 500 мг/дл и (или) уровень триглицеридов 1 мг/дл, несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию. Возобновлять таргетную терапию лорлатинибом следует только при снижении холестерина и (или) триглицеридов до 1–2-й степени. При

рецидивирующей дислипидемии 4-й степени необходима редукция дозы лорлатиниба (табл. 2) [18].

Пациентов необходимо информировать о возможных нежелательных явлениях лорлатиниба, о рисках развития дислипидемии и возможности назначения статинов. Кроме того, пациенты должны знать, что необходим мониторинг уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови до и во время курса лечения лорлатинибом.

Нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы

Спектр нарушений ЦНС достаточно широк. Такие нежелательные явления, как ухудшение когнитивной функции, изменения настроения и речи, были зарегистрированы у 39,7% пациентов, получавших лорлатиниб, при этом у 11,9% пациентов было два и более подобных осложнения. Сложность заключается в дифференциальной диагностике, особенно это касается пациентов с метастатическим поражением головного мозга, многие из которых имели в анамнезе лучевую терапию на головном мозге и нейрохирургическое вмешательство. В данном исследовании метастазы в ЦНС были у 71,8% из 117 пациентов с осложнениями со стороны ЦНС, 26,2% из них ранее была проведена лучевая терапия на весь объем головного мозга.

Нежелательные явления со стороны ЦНС, как правило, были невыраженными и контролировались редукцией дозы и перерывом в лечении. 24 из 117 пациентов с нежелательными явлениями со стороны ЦНС потребовалась модификация дозы, при этом для 15 (62,5%) пациентов этого оказалось достаточно для полной коррекции осложнений. Среднее время до их разрешения составило 12,5 дня. Повторное развитие нежелательных явлений случилось при сохранении прежней дозы у 25% пациентов и на редуцированной дозе у 29%. Общие рекомендации по модификации дозы изложены в табл. 3 [18].

Приостановка таргетной терапии целесообразна при выявлении подобных нежелательных явлений даже 1-й степени, прием препарата следует возобновить либо в прежней дозе или, при необходимости, в более низкой при нормализации состояния пациента. Отмена лорлатиниба рекомендуется при развитии нежелательных явлений со стороны ЦНС 4-й степени. Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинструктированы о возможных осложнениях и необходимости сообщать о любых изменениях в когнитивных функциях, настроении или речи своему лечащему врачу.

Аффективные расстройства (раздражительность, тревога, депрессия) были отмечены у 21% пациентов в среднем через 1–1,5 мес. после начала приема лорлатиниба и были, как правило, незначительными. В исследовании проводились дополнительные оценки настроения, суицидальных мыслей и поведения. В сводных данных Beck Depression Inventory II и шкалы оценки тяжести самоубийства Колумбийского университета не выявили тенденций, позволяющих предположить ухудшение симптомов и заметный сдвиг в суицидальных мыслях или поведении во время лечения лорлатинибом.

Влияние на настроение следует обсудить с пациентами до назначения лорлатиниба. Это особенно важно для

● **Таблица 2.** Рекомендации по модификации дозы при гиперлипидемиях, связанных с лорлатинибом, в зависимости от степени тяжести [18]

● **Table 2.** Guidelines for dose modification in lorlatinib-related hyperlipidaemias according to the degree of severity [18]

Степень тяжести	Рекомендации
Легкая (1-я): холестерин ВГН 300 мг/дл или триглицериды 150–300 мг/дл	• начать или модифицировать гиполипидемическую терапию; • продолжать прием лорлатиниба в той же дозе
Средняя (2-я): холестерин >300–400 мг/дл или триглицериды >300–500 мг/дл	
Тяжелая (3-я): холестерин >400–500 мг/дл или триглицериды >500–1000 мг/дл	• начать гиполипидемическую терапию, или увеличить дозу проводимой гиполипидемической терапии, или перейти на новую гиполипидемическую терапию; • продолжать прием лорлатиниба в той же дозе без перерыва
Угрожающая жизни (4-я): холестерин >500 мг/дл или триглицериды >1000 мг/дл	• начать гиполипидемическую терапию, или увеличить дозу проводимой гиполипидемической терапии, или перейти на новую гиполипидемическую терапию; • приостановить прием лорлатиниба до снижения гиперлипидемии 1–2-й степени тяжести, прежде чем возобновить прием в той же дозе при максимальной гиполипидемической терапии; • в случае рецидивирующей гиперлипидемии, несмотря на максимальную гиполипидемическую терапию, уменьшить дозу лорлатиниба на один уровень дозы (на 25 мг)

● **Таблица 3.** Рекомендации по модификации дозы при нежелательных явлениях со стороны центральной нервной системы [18]

● **Table 3.** Guidelines for dose modification in adverse central nervous system events [18]

Степень тяжести	Рекомендации
Легкая (1-я)	Рассмотреть возможность приостановки приема лорлатиниба до восстановления состояния до исходного уровня, затем можно возобновить прием лорлатиниба в прежней или при необходимости в более низкой дозе*
Средняя (2-я) или тяжелая (3-я)	Приостановить прием лорлатиниба до уменьшения тяжести токсической реакции до 1-й степени или ниже, затем возобновить терапию препаратом со снижением дозы на 1 уровень (на 25 мг)*,**
Угрожающее жизни состояние / показано неотложное вмешательство (4-я)	Полностью отменить лорлатиниб***

* Постоянное прекращение приема препарата рекомендуется, если пациент не переносит лорлатиниб в дозе 50 мг перорально 1 раз в сутки.

** На основе CTCAE v4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – общие терминологические критерии нежелательных явлений).

пациентов с имеющимися психическими нарушениями или отягощенной наследственностью.

Когнитивные нарушения были зарегистрированы у 23,1% пациентов. Чаще всего это проявлялось ухудшением памяти и когнитивным расстройством в течение первых 2 мес. лечения, как правило, в пределах 1–2-й степени. Пациенты сами описывали эти нарушения как «вялое мышление», «туманность», трудности с многозадачностью и поиском правильных слов, проблемы с кратковременной памятью, в тяжелых случаях – спутанность сознания и галлюцинации. Отдельно проводилась оценка когнитивной функции, при которой изучали вербальное обучение, психо моторную функцию, задержку воспоминаний, внимание и рабочую память. Анализ выявил только незначительное снижение когнитивных функций, связанное с лорлатинибом.

Пожилой возраст (более 65 лет) не влиял на частоту аффективных расстройств и когнитивных нарушений. Однако было отмечено, что эти осложнения чаще встречались у представителей европеоидной расы.

Когнитивные расстройства были одними из наиболее частых нежелательных явлений, потребовавших перерыва в лечении (3,7%) и снижения дозы (2,7%). Два пациента прекратили прием лорлатиниба. Невыраженные речевые расстройства в виде дизартрии и медленной речи были зафиксированы у 9,5% пациентов.

Увеличение массы тела

Данное нежелательное явление пациенты отмечали уже в течение 2 мес. после начала приема лорлатиниба. У 1/3 пациентов наблюдалось увеличение исходной массы тела на 10–20%, а у 13,5% – более чем на 20%. Тем не менее увеличение массы тела как нежелательное явление было зарегистрировано только у 61 пациента (20,7%). Некоторые пациенты сообщали об увеличении аппетита. Часто прибавка в массе сопровождалась периферическими отеками. Двум пациентам потребовался перерыв в лечении, еще в двух случаях доза препарата была редуцирована.

Консультирование по вопросам питания, выполнение рекомендаций диетолога и физические упражнения могут быть эффективными стратегиями управления массой тела. До начала таргетной терапии лорлатинибом пациентов следует проинформировать о возможной прибавке массы тела, это поможет им заранее внести некоторые коррективы в образ жизни.

Более чем у половины пациентов (в 51,2% случаев) прием лорлатиниба сопровождался отеками. Они появлялись в течение первых 2 мес., в основном были в пределах 1–2-й степени и только у 2,4% пациентов были выраженными (3-й степени). Отеки были наиболее частой причиной приостановки приема препарата (5,8%) и редукиции дозы (6,1%). Прежде чем модифицировать дозу лорлатиниба, следует рекомендовать пациенту ношение компрессионного белья, физические упражнения и ограничение потребления соли в рационе. Эти консервативные меры в сочетании с диуретиками (обычно фуросемидом) показали свою эффективность при лечении умеренно выраженных отеков. При рефрактерности к монотерапии фуросемидом возможно добавление спиронолактона. При назначении

диуретиков следует контролировать электролиты. Однако если отеки сохраняются или усугубляются, рекомендована временная отмена лорлатиниба и в ряде случаев снижение дозы при его возобновлении. Особое внимание при выявлении у пациента асимметричных отеков нижних конечностей следует уделить исключению тромбоза глубоких вен. Алгоритмы ведения пациентов с отечным синдромом прописаны и могут быть взяты на вооружение [21].

Интересное предположение было сделано в ходе доклинических исследований лорлатиниба о том, что и когнитивные нарушения, и увеличение массы тела может быть вызвано блокадой рецептора тропомиозинкиназы B в ЦНС [15].

Периферическая нейропатия

Связанная с лорлатинибом периферическая нейропатия была зарегистрирована у 43,7% пациентов, среднее время до ее манифестации составило 77 дней. Проявлялась она в виде парестезий, покалывания, онемения, ночных болей в конечностях и мышечной слабости 1–2-й степени. У подавляющего большинства пациентов была в пределах 1–2-й степени. Очень часто периферическая нейропатия сочеталась с другими нежелательными явлениями: увеличением массы тела и (или) отеками у 71,3% пациентов. Перерыв в лечении и снижение дозы потребовались 4,1% пациентов. Осложнение было обратимым и хорошо поддавалось терапии. Витамины B₁ и B₆, габапентин или прегабалин были весьма эффективны. При сочетании периферической нейропатии с отеками, в первую очередь верхних конечностей, применение диуретиков может не только контролировать отечность, но и уменьшить симптомы нейропатии.

У 10,8% пациентов, получавших лорлатиниб, было отмечено повышение липазы, только у одного человека в исследовании развился панкреатит.

Проявления гастроинтестинальной токсичности, такие как запор и диарея 1–2-й степени, наблюдались у 14,2 и 17,6% пациентов соответственно, модификация режима не требовалась.

Удлинение интервала QT – характерное для тирозинкиназ, но достаточно редкое нежелательное явление. Для лорлатиниба оно не имело клинического значения.

В более поздних исследованиях лорлатиниба не было зафиксировано новых нежелательных явлений. Хотелось бы также отметить, что в рандомизированном исследовании III фазы CROWN прекращение лечения вследствие развития нежелательных явлений потребовалось 7% пациентов, получавших лорлатиниб, и 10% – кризотиниб [22].

СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОРЛАТИНИБА

В рамках программы расширенного доступа к лорлатинибу в нашей клинике были пролечены 39 пациентов. Самые частые побочные эффекты, которые мы фиксировали, – это гиперхолестеринемия, отеки и прибавка массы тела. Повышение уровня холестерина было отмечено у 84,6% пациентов, 3–4-й степени – у 20,5%. Как правило, отклонения в биохимическом анализе крови выявлялись

при первом же контроле – через 2–4 нед. от начала приема лорлатиниба. Пациенты 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, в 5% случаев – 3-й степени. Прибавка массы тела 1–2-й степени была отмечена у 43,6% пациентов.

Редукция дозы лорлатиниба потребовалась 5 пациентам (12,8%) из-за выраженного отека синдрома, пульмонита 2-й степени, удлинения интервала QTc (у пациента с сопутствующей кардиальной патологией).

Одна пациентка, имевшая отягощенный анамнез, прекратила прием лорлатиниба из-за осложнений со стороны ЦНС. Интересно, что после отмены таргетной терапии достигнутая частичная регрессия сохранялась у нее в течение 6 мес.

Практически все нежелательные явления реализовались в первые месяцы приема препарата, мы не отмечали кумулятивной токсичности, несмотря на длительный период наблюдения за нашими пациентами. В среднем длительность приема лорлатиниба составила 41,6 мес. (4–75 мес.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание основных нежелательных явлений лорлатиниба позволяет своевременно их диагностировать, формировать группы риска пациентов, нуждающихся в более тщательном наблюдении.

До начала терапии следует проконтролировать анализы крови – клинический и биохимический с обязательным определением уровня холестерина и триглицеридов, липазы и амилазы, затем повторить липидный профиль через 2, 4 и 8 нед., далее – по клиническим показаниям или при оценке эффекта. Перед назначением лорлатиниба, а затем ежемесячно рекомендуют снимать электрокардиограмму, особенно при наличии кардиологических факторов риска. Особое внимание стоит уделить сбору анамнеза, отягощенной наследственности (психические нарушения у близких родственников), узнать о сопутствующей терапии. Было бы целесообразно на исходном уровне провести оценки когнитивной функции, например, с помощью краткой шкалы оценки психического статуса или сокращенной шкалы оценки умственных способностей, записать точную массу тела.

Грамотная сопроводительная терапия – важная составляющая безопасного длительного и успешного противоопухолевого лечения. Консультация кардиолога для назначения гиполипидемических препаратов необходима большинству пациентов.

Наш небольшой клинический опыт применения лорлатиниба подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата. Модифицируя при необходимости дозовый режим, мы можем продолжать потенциально эффективное лечение до прогрессирования опухолевого процесса.



Поступила / Received 27.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

- Koivunen J.P., Mermel C., Zejnullahu 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. 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>.
- Kim D.W., Tiseo M., Ahn M.J., Reckamp K.L., Hansen K.H., Kim S.W. et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(22):2490–2498. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.5904>.
- 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>.
- Soria J.C., Tan D.S.W., Chiari R., Wu Y.L., Paz-Ares L., Wolf J. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917–929. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X).
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2-1):41–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
- Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Dengina N.V. Practical recommendations for the drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors.* 2022;12(3s2-1):41–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
- 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).
- Katayama R., Shaw A.T., Khan T.M., Mino-Kenudson M., Solomon B.J., Halmos B. et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med.* 2012;4(120):120ra17. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003316>.
- Shaw A.T., Gandhi L., Gadgeel S., Riely G.J., Cetnar J., West H. et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234–242. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00488-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00488-X).
- Shaw A.T., Kim D.W., Mehra R., Tan D.S., Felip E., Chow L.Q. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1189–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311107>.
- 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>.
- 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(11):4720–4744. <https://doi.org/10.1021/jm500261q>.
- 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).
17. 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).
 18. 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>.
 19. Neuvonen P.J., Niemi M., Backman J.T. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):565–581. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2006.09.003>.
 20. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G., Graham I., Taskinen M.R., Wiklund O. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>.
 21. Емелина Е.И. Ведение больных с отеком синдромом. *РМЖ.* 2015;(5):259–266. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Vedenie_bolnyh_s_otecnym_sindromom/.
 22. 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**

Концепция и дизайн исследования – **К.К. Лактионов, Е.В. Реутова**

Написание текста – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**

Сбор и обработка материала – **Е.В. Реутова, Е.Ю. Антонова**

Обзор литературы – **Е.В. Реутова**

Перевод на английский язык – **Е.В. Реутова**

Анализ материала – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов, Е.Ю. Антонова, Ю.К. Авакянц, Г.А. Ткаченко**

Статистическая обработка – **Е.В. Реутова, Е.Ю. Антонова**

Редактирование – **К.К. Лактионов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов, Е.Ю. Антонова, Ю.К. Авакянц, Г.А. Ткаченко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**

Study concept and design – **Konstantin K. Laktionov, Elena V. Reutova**

Text development – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**

Collection and processing of material – **Elena V. Reutova, Elena Yu. Antonova**

Literature review – **Elena V. Reutova**

Translation into English – **Elena V. Reutova**

Material analysis – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov, Elena Yu. Antonova, Julia K. Avakyants, Galina A. Tkachenko**

Statistical processing – **Elena V. Reutova, Elena Yu. Antonova**

Editing – **Konstantin K. Laktionov**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov, Elena Yu. Antonova, Julia K. Avakyants, Galina A. Tkachenko**

Информация об авторах:

Реутова Елена Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; evreutova@rambler.ru
Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №3, 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

Антонова Елена Юрьевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; elenaantonova5@mail.ru

Авакянц Юлия Константиновна, заведующая отделением функциональной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; avakyantsjulia@gmail.com

Ткаченко Галина Андреевна, медицинский психолог, Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; доцент кафедры психиатрии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента России; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19; mitg71@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Reutova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Oncological Medicinal Methods of Treatment No. 3 (Chemotherapeutic), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; evreutova@rambler.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapeutic) No. 3, 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; lkoskos@mail.ru

Elena Yu. Antonova, Oncologist of the Department of Oncological Medicinal Methods of Treatment No. 3 (Chemotherapeutic), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; elenaantonova5@mail.ru

Julia K. Avakyants, Head of the Department of functional diagnostics, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; avakyantsjulia@gmail.com

Galina A. Tkachenko, Medical Psychologist, Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs; 15, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Associate Professor of the Department of Psychiatry, Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs; 19, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; mitg71@mail.ru

Трастузумаб дерукстекан – новая эпоха терапии метастатического рака молочной железы

Е.В. Лубенникова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Е.В. Артамонова^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>, artamonovae@mail.ru

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

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

Трастузумаб дерукстекан – конъюгат «антитело-цитостатик» нового поколения, тропный к рецептору Her2. Уникальная структура молекулы, инновационные фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата позволяют расширять его действие не только на клетки-мишени, но и на близлежащие опухолевые клетки, вызывая их гибель. Данный феномен приобрел название «эффект свидетеля», благодаря ему препарат демонстрирует эффективность вне зависимости от степени экспрессии Her2. В клинических исследованиях при Her2-положительном раке молочной железы, терапия трастузумабом дерукстеканом значительно превосходила по эффективности стандартные опции терапии. Так, для пациентов, ранее получивших несколько линий лечения, включая трастузумаб эмтанзин, медиана времени до прогрессирования составила 17,8 мес. против 6,9 мес. в контрольной группе, получавшей комбинацию капецитабина с анти-Her2 агентами (ОР 0,36, 95% ДИ 0,28–0,45). Что транслировалось в значительное продление жизни пациентов. Медиана общей выживаемости достигла 39,2 мес., тогда как в контрольной группе осталась на значении 26,5 мес. (ОР 0,6575; 95% ДИ 0,5023–0,8605; $p = 0,0021$). При прямом сравнении терапия трастузумабом дерукстеканом превосходила эффективность трастузумаба эмтанзина, значительно увеличив медиану выживаемости без прогрессирования в 4 раза: 28,8 мес. против 6,8 мес. (ОР 0,33, 95% ДИ 0,26–0,43). Также имела преимущества относительно частоты объективных ответов, показателей качества жизни и общей выживаемости. Трастузумаб дерукстекан продемонстрировал высокую эффективность в терапии опухолей с низкой экспрессией Her2 (Her2-low мРМЖ), превзойдя по всем оцениваемым показателям стандартные опции химиотерапии у предлеченных пациентов. В данной публикации представлены результаты основных клинических исследований трастузумаба дерукстекана, дополнительно рассмотрена эффективность при метастатическом поражении ЦНС, освещены вопросы безопасности применения препарата.

Ключевые слова: трастузумаб дерукстекан, конъюгат, рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, Her2-позитивный рак молочной железы, Her2-Low рак молочной железы, метастатическое поражение ЦНС, лекарственный пневмонит

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Артамонова Е.В. Трастузумаб дерукстекан – новая эпоха терапии метастатического рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2023;17(11):26–32. <https://doi.org/10.21518/ms2023-192>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Trastuzumab deruxtecan heralds new era in the treatment of metastatic breast cancer

Elena V. Lubennikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Elena V. Artamonova^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7728-9533>, artamonovae@mail.ru

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

² Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Trastuzumab deruxtecan is a new generation Her2-directed antibody-cytostatic conjugate. The unique structure of the molecule, innovative pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drug allows its effect to be extended not only to the target cells, but also to nearby tumour cells, causing their death. This phenomenon has become known as the abscopal effect, due to which the drug demonstrates effectiveness regardless of the degree of Her2 expression. In clinical trials,

trastuzumab deruxtecan therapy significantly outperformed the standard treatment options in patients with Her2-positive breast cancer. Thus, the median time to progression was 17.8 months in patients who were exposed to multiple lines of therapy, including trastuzumab-emtansine, vs 6.9 months in the control group treated with the combination of capecitabine and anti-Her2 agents (RR 0.36, 95% CI 0.28–0.45), which has resulted in a significant prolongation of patients' lives. The median overall survival reached 39.2 months, while it remained at the level of 26.5 months in the control group (RR 0.6575; 95% CI 0.5023–0.8605; $p = 0.0021$). In a direct comparison of treatment, trastuzumab deruxtecan was superior to trastuzumab emtansine, significantly increasing the median progression-free survival by 4 times: 28.8 vs. 6.8 months (RR 0.33, 95% CI 0.26–0.43). It also had advantages in terms of objective response rates, quality of life measures, and overall survival. Trastuzumab deruxtecan demonstrated high efficacy in the treatment of HER2-low tumours (Her2-low mBC), surpassing the standard chemotherapy options in all evaluated parameters in pre-treated patients. This article presents the results of the main clinical trials of trastuzumab deruxtecan, additionally discusses its efficacy in CNS metastatic lesions, highlights the safety issues of the drug.

Keywords: trastuzumab deruxtecan, conjugate, breast cancer, metastatic breast cancer, Her2-positive breast cancer, Her2-low breast cancer, CNS metastatic disease, drug-induced pneumonitis

For citation: Lubennikova E.V., Artamonova E.V. Trastuzumab deruxtecan heralds new era in the treatment of metastatic breast cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-192>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Современные алгоритмы лечения метастатического рака молочной железы (МРМЖ) базируются на определении молекулярно-биологического подтипа опухоли. Выделяют 3 основных варианта: Her2-позитивный, люминальный Her2-негативный и трижды негативный подтип. Наилучшие результаты лечения достигнуты в группе Her2-позитивных опухолей, внедрение таргетной анти-Her2-терапии изменило биологически-агрессивное течение болезни, значимо улучшив показатели выживаемости [1–3].

Имеющаяся классификация суррогатных подтипов РМЖ предполагает полярное деление на Her2-положительный и Her2-отрицательный варианты. Примерно 20% случаев РМЖ относятся к Her2-положительным, это опухоли с гиперэкспрессией рецептора Her2 на 3+ при окраске иммуногистохимическим методом (ИГХ) или с окраской на 2+ и выявленной амплификацией при гибридизации *in situ*. Именно гиперэкспрессия Her2 определяет чувствительность таргетной терапии и является определяющим диагностическим тестом к ее назначению.

Her2-негативные опухоли же представляют собой разнородную группу. От полного отсутствия экспрессии рецептора (окраска 0 при ИГХ) до достаточно выраженной экспрессии – 2+ при ИГХ в отсутствие амплификации Her2. По данным исследований, до 60% опухолей, классифицируемых как Her2-отрицательные, экспрессируют рецепторы Her2 в различной степени, они относятся к Her2-Low подтипу. Лишь 9–14% опухолей имеют нулевой уровень экспрессии Her2 [4, 5]. Классические варианты таргетной анти-Her2-терапии не эффективны для лечения Her2-Low опухолей, однако результаты клинических исследований trastuzumaba дерукстекана продемонстрировали высокую эффективность конъюгата и в этой когорте больных.

ТРАСТУЗУМАБ ДЕРУКСТЕКАН, ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТА

Трастузумаб дерукстека (T-Dxd, Энхерту) – конъюгат «антитело-цитостатик» третьего поколения. Используемое в препарате антитело – трастузумаб, который распознает и связывается с экстрацеллюлярным доменом рецептора Her-2 на опухолевой клетке. В составе конъюгата трастузумаб реализует не только свое основное действие – ингибирование димеризации рецептора и нарушение стимуляции нижележащего ERBB-зависимого сигнального пути, но и запускает механизм погружения комплекса конъюгата внутрь клетки через эндоцитоз. Под действием протеолиза эндосома, содержащая комплекс конъюгата, расщепляется, и действие препарата-нагрузки реализуется непосредственно внутри опухолевой клетки. В качестве цитостатического агента в T-Dxd использован ингибитор топоизомеразы I типа (ТОР01), производное экзотекана, аналога комтотекана, механизм действия которого направлен на нарушение репарации одно- и двухцепочечных разрывов ДНК. Благодаря современным технологиям биоинжиниринга полезная нагрузка в T-Dxd увеличена до 8 молекул цитостатика на одно антитело, для сравнения, в конъюгате предыдущего поколения – трастузумабе эмтанзине – данное соотношение 4 : 1 [6].

Важную роль в реализации эффекта препарата играет линкер, обеспечивающий надежную связь антитела с цитостатиком. Различают 2 основных варианта, расщепляемый и нерасщепляемый. В отличие от своего предшественника трастузумаба эмтанзина (T-DM1, Кадсила), новый препарат обладает уникальным расщепляемым тетрапептидным линкером, который не допускает освобождения цитостатика вне клетки-мишени, а, разрушаясь под действием внутриклеточных протеаз, обеспечивает быстрое высвобождение цитостатического агента и реализацию его эффектов на внутриклеточных мишенях [7].

Компоненты нового конъюгата позволяют распространить его действие не только на клетки-мишени, но и на близлежащие опухолевые клетки. Данный феномен приобрел название «эффект свидетеля». Молекулы цитостатика, освобожденные внутри клетки-мишени, способны проникнуть через мембрану в межклеточное пространство и далее поразить соседние клетки, включая те, на поверхности которых нет рецептора Her2 для фиксации трастузумаба дерукстекана. Таким образом фактор гетерогенности опухоли перестает иметь значение [7, 8]. Именно «эффектом свидетеля» обосновывают беспрецедентную эффективность трастузумаба дерукстекана при метастатическом раке молочной железы, вне зависимости от молекулярно-биологического подтипа.

В исследование II фазы DAISY trial включались пациенты с метастатическим и местно-распространенным РМЖ вне зависимости от Her2-статуса [9, 10]. Ожидается, лучший ответ на терапию трастузумабом дерукстеканом имели пациенты с Her2-положительными опухолями. Тем не менее препарат оказался эффективным и при опухолях с низкой экспрессией Her2, и в случаях полного отсутствия экспрессии рецептора. Дополнительный анализ продемонстрировал корреляцию эффективности с расстоянием между клетками-носителями рецептора Her2. Эффективность лечения снижалась при увеличении данного расстояния.

ТРАСТУЗУМАБ ДЕРУКСТЕКАН ПРИ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОМ МРМЖ

Препарат был ускоренно одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в декабре 2019 г. «для терапии Her2-позитивного рака молочной железы» на основании ошеломляющих результатов исследования II фазы DESTINY-Breast 01 [7]. Исследование предполагало 2 этапа, первый – подбор оптимальной дозы, второй – оценка эффективности и безопасности лечения у больных метастатическим Her2-положительным РМЖ, ранее получавших терапию трастузумабом эмтанзином. Несмотря на значимую предлеченность, медиана предшествующих линий терапии составила 6, медиана выживаемости без прогрессирования (мВБП) достигла 19,4 мес. (95% ДИ, 12,7 to not reached) [11, 12] с частотой объективных ответов в 61,4% и клинической эффективностью у 97,3% больных. Медиана общей выживаемости (мОВ) превысила 2 года.

Высокая эффективность трастузумаба дерукстекана при Her2-положительном мРМЖ подтверждена для различных когорт больных в клинических исследованиях III фазы.

ИССЛЕДОВАНИЕ DESTINY-BREAST 02

Результаты исследования DESTINY-Breast 01 нашли подтверждение в рандомизированном исследовании III фазы – DESTINY-Breast 02, куда так же включались пациенты, ранее получившие терапию T-DM1.

608 пациентов были рандомизированы 2 : 1 в исследовательскую группу терапии трастузумабом дерукстеканом в дозе 5,4 мг/кг и группу терапии по выбору врача: трастузумаб + капецитабин или лапатиниб + капецитабин [13, 14].

Даже в поздних линиях лечения медиана ВБП превзошла ожидания и составила 17,8 мес. в группе терапии трастузумабом дерукстеканом против 6,9 мес. в контрольной группе, снизив риск прогрессирования болезни на 64% (ОР 0,36, 95% ДИ 0,28–0,45). Объективный ответ так же значимо чаще фиксировался в исследовательской группе, отмечен у 69,7% больных против 29,2% на стандартных режимах лечения.

Успех терапии транслировался и в значительное продление жизни пациентов. Медиана ОВ больных когорты трастузумаба дерукстекана достигла 39,2 мес., тогда как в контрольной группе осталась на значении 26,5 мес. (ОР 0,6575; 95% ДИ 0,5023–0,8605; $p = 0,0021$).

ИССЛЕДОВАНИЕ DESTINY-BREAST 03

Трастузумаб эмтанзин долгое время оставался стандартом II линии терапии. Эффективность и безопасность 2 конъюгатов напрямую сравнили в исследовании III фазы DESTINY-Breast 03 [15]. 524 пациента, ранее получивших терапию трастузумабом +/- пертузумабом в комбинации с таксанами, рандомизировались на терапию трастузумабом дерукстеканом или трастузумабом эмтанзином в стандартных режимах. В среднем до включения в исследование пациенты успели получить 2 линии терапии по поводу метастатической болезни, допускалось включение больных, имевших прогрессию через 6 и более месяцев от окончания адъювантной / неоадъювантной терапии, однако таких пациентов оказалось менее 1%. Комбинации с пертузумабом ранее получали 60% больных.

Отмечено значимое увеличение медианы выживаемости без прогрессирования более чем в 4 раза: 28,8 мес. в группе терапии трастузумабом дерукстеканом против 6,8 мес. в контрольной группе (ОР 0,33, 95% ДИ 0,26–0,43). Объективный ответ на терапию так же значимо чаще фиксировался у пациентов, получавших трастузумаб дерукстеканом: 79% против 35% в контрольной группе. В 21% на фоне терапии новым препаратом зафиксирована и подтверждена централизованно полная регрессия метастатических очагов.

На медиане наблюдения в 28,4 мес. (интервал 0,0–46,9 мес.) медиана ОВ не достигнута ни в одной из групп, однако зафиксировано значимое снижение риска смерти в исследовательской группе на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,47–0,87). Так, 2-летняя выживаемость в группе T-DXd составила 77,4% (95% ДИ 71,7–82,1), а в группе T-DM1 – 69,9% (63,7–75,2).

Переносимость терапии была сопоставима в 2 группах, нежелательные явления 3-й и более степеней фиксировались у 56% пациентов когорты трастузумаба дерукстекана и у 52% контрольной группы. Различия отмечены по частоте возникновения лекарственного пульмонита,

который гораздо чаще развивался на терапии T-DXd, отмечался в 15% против 3% в группе T-DM1, однако ни в одной из групп не превысил 3-й степени.

Анализ показателей качества жизни продемонстрировал преимущество терапии трастузумабом дерукстеканом. На основании опросника EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire) лечение исследуемым препаратом значимо превосходило и позволяло отсрочить ухудшение основных оцениваемых показателей по сравнению с терапией трастузумабом эмтанзином [16].

На основании результатов исследований III фазы рекомендации NCCN назвали терапию трастузумабом дерукстеканом приоритетной опцией второй линии терапии метастатического Her2-положительного РМЖ.

В настоящее время изучается эффективность терапии трастузумабом дерукстеканом в первой линии терапии Her2-положительного мРМЖ, а также комбинации с химиопрепаратами, таргетными препаратами и иммунотерапией.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАСТУЗУМАБА ДЕРУКСТЕКАНА ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ЦНС

Гиперэкспрессия Her2 является прогностическим фактором метастатического поражения центральной нервной системы (ЦНС), которая диагностируется у 50% больных на различных этапах болезни [17]. Поражение головного мозга (ГМ) сопряжено со снижением показателей выживаемости, качества жизни и эффективности терапии. Ведущую роль в лечении метастатического поражения ЦНС отводят локальным методам: хирургическому и радиологическому [18, 19]. Ограниченную эффективность системной терапии связывают с гематоэнцефалическим барьером и низкими концентрациями препаратов в тканях головного мозга.

Несмотря на высокую частоту поражения ЦНС при Her2-положительном РМЖ, мы располагаем ограниченными данными об эффективности лекарственной терапии для данной когорты больных. Такие пациенты обычно не допускаются в клинические исследования или должны иметь стабильную клиническую картину после проведенного локального лечения.

В исследование DESTINY-Breast 01 было рандомизировано 24 пациентки с поражением головного мозга, 5 из них (20,8%) не подвергались локальному лечению, остальные в анамнезе имели хирургическое и/или радиологическое воздействие на интракраниальные очаги [20]. Результаты лечения трастузумабом дерукстеканом в данной группе не отличались от таковых у больных без поражения ЦНС, мВБП составила 18,1 мес. (в общей популяции исследования – 16,4 мес.). У пациентов с измеряемыми очагами в ГМ частота объективных ответов на терапию составила 47,1%.

Исследование DESTINY-Breast 03 также предполагало включение пациентов со стабильными очагами в ГМ, всего было включено 82 таких больных [21]. Терапия трастузумабом дерукстеканом снижала риск прогрессирования или смерти в когорте больных на 75% по сравнению

с терапией T-DM1. Частота объективных ответов среди пациентов с метастазами в ГМ составила 67,4 и 20,5% в группах лечения T-DXd и T-DM1, соответственно медиана продолжительности ответа – 12,9 и 7,2 мес. Объективный ответ по интракраниальным очагам зафиксирован у 63,8% в группе терапии T-DXd и у 33,3% больных в контрольной группе. Полная регрессия очагов в ГМ отмечена у 27,8% пациентов, получавших T-DXd, против 2,8% среди пациентов, получавших T-DM1.

Важно отметить, что оба исследования включали пациентов со стабильными очагами в ГМ. В 2022 г. были опубликованы первые результаты исследования II фазы DEBBRAH [22], целью которого является изучить эффективность терапии трастузумабом дерукстеканом у больных с метастатическим поражением ЦНС при Her2-положительном и Her2-Low РМЖ. Оценены результаты лечения у 21 больной с Her2-положительным метастатическим РМЖ. У 8 больных со стабильными очагами в ГМ после проведенного локального лечения 16-недельная ВБП составила 87,5% (95% ДИ 47,3–99,7; $p < 0,001$). Для пациенток с бессимптомными очагами без локальной терапии в анамнезе ($n = 4$) и для больных, ранее получивших локальное лечение с зафиксированным прогрессированием по очагам в ГМ ($n = 9$), конечной точкой была частота объективного ответа по интракраниальным проявлениям болезни, показатели составили 50,5 и 44,4% соответственно. Что свидетельствует о высокой эффективности терапии трастузумабом дерукстеканом у больных Her2-положительным мРМЖ с метастатическим поражением ЦНС.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАСТУЗУМАБА ДЕРУКСТЕКАНА ПРИ HER2-LOW ОПУХОЛЯХ

Упомянутые ранее исследования ранних фаз продемонстрировали эффективность терапии и при низкой экспрессии Her2, и даже в отсутствие экспрессии рецептора. Вероятно, именно «эффект свидетеля» обеспечивает ответ в данных когортах больных. Иницирован ряд исследований эффективности трастузумаба дерукстекана при опухолях с низкой экспрессией Her2 [23, 24].

В настоящее время мы уже располагаем результатами исследования III фазы DESTINY-Breast 04. Целью исследования III фазы было оценить эффективность и безопасность применения трастузумаба дерукстекана у больных мРМЖ с низкой экспрессией Her2, ранее получавших эндокринотерапию и химиотерапию. Пациенты рандомизировались в пропорции 2 : 1 на терапию T-DXd или монокимиотерапию по выбору врача: капецитабином, эрибулином, гемцитабином, паклитакселом и наб-паклитакселом [25]. Допускалось включение в исследование пациентов с любым уровнем экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона. Однако в качестве первичной конечной точки была определена выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с гормон-рецептор положительными (ГР+) опухолями. Оценка выживаемости без прогрессирования в общей популяции исследования оценивалась как ключевая вторичная конечная точка.

Общая выживаемость в когорте GR+ и общей популяции так же были отнесены к вторичной ключевой цели.

Важно уточнить, что в исследование DESTINY-Breast 04 включались только пациенты с низкой экспрессией Her2, определяемой при ИГХ на 1+ или 2+ в отсутствие амплификации при ISH-исследовании. Не допускалось включение больных с ультранизкой экспрессией, определяемой при ИГХ как 0, т.е. экспрессии рецептора на менее 10% опухолевых клеток.

В исследование рандомизировано 557 больных. Абсолютное большинство пациентов имели люминальный вариант опухоли – 88,7%, трижды негативный суррогатный подтип определялся лишь у 11,3% популяции исследования. Пациенты успели получить до 9 линий химиотерапии, медиана составила 3,70% больных с GR+ опухолями, которые ранее получали комбинированную с ингибиторами CDK4/6 терапию. Данный фактор учитывался как стратификационный.

В исследовании получены позитивные результаты. Медиана ВБП в когорте больных с GR+ опухолями, получавших трастузумаб дерукстеканом, составила 10,1 мес. против 5,4 мес. в группе больных, получавших химиотерапию по выбору врача (ОР 0,51, 95% ДИ 0,40–0,64), медиана ОВ в этой же когорте составила 23,9 против 17,5 мес. соответственно, достигнув статистически значимых различий (ОР 0,64, 95% ДИ 0,48–0,86). В группе больных с трижды негативным мРМЖ различия в показателях выживаемости так же достигли достоверности. Так, мВБП составила 8,5 мес. в группе T-Dxd против 2,9 мес. в контрольной группе (ОР 0,46; 95% ДИ 0,24–0,89). Медианы ОВ составили 18,2 мес. против 8,3 мес. соответственно (ОР 0,48; 95% ДИ 0,24–0,95). Несмотря на значимую предпочтительность рандомизированных пациентов, объективный ответ на фоне терапии трастузумабом дерукстеканом зафиксирован в 52,3%, тогда как стандартная химиотерапия позволила достичь объективного ответа лишь у 16,3% больных.

На основании результатов исследования DESTINY-Breast 04 в августе 2022 г. FDA одобрило терапию трастузумабом дерукстеканом для больных с метастатическим Her2-low РМЖ.

Продолжаются клинические исследования эффективности трастузумаба дерукстекана при опухолях с низкой экспрессией Her2 в различных линиях терапии и в различных комбинациях с химио- и эндокринотерапией. Иницированы исследования при опухолях с ультранизкой экспрессией Her2 (слабое неполное окрашивание >0 <10% опухолевых клеток).

БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ТРАСТУЗУМАБОМ ДЕРУКСТЕКАНОМ

Профиль безопасности нового препарата оказался в целом благоприятным и управляемым. Чаще всего отмечалась гематологическая и гастроинтестинальная токсичность. Частота и выраженность нежелательных явлений была схожа в различных клинических исследованиях трастузумаба дерукстекана при мРМЖ [7, 15, 25].

Тошнота отмечалась у 72–77% больных, но редко достигала 3-й и более степени – 4,5–7%. Рвота развивалась у 34–52% пациентов, из них 3-й и более степени – 1,1–2%. Число нейтропений достигло 31–42,8%, до 16% отмечалась нейтропения 3-й и более степеней, части пациентам проводилась терапия Г-КСФ. Число анемий и тромбоцитопений было примерно равное и варьировало от 31 до 37%, частота анемии 3-й и более степени доходила до 13%, тромбоцитопений 3-й и более степени – до 8%. Снижение фракции выброса отмечалось крайне редко, частота в исследованиях не превысила 3%.

Нежелательным явлением (НЯ) для трастузумаба дерукстекана стало развитие лекарственно-индуцированного пульмонита. Обобщенный анализ 9 исследований I и II фаз продемонстрировал достаточно высокую частоту развития пульмонита на монотерапии трастузумабом дерукстеканом – 15,4% [26]. В абсолютном большинстве случаев нежелательное явление было 1–2-й степеней – в 77,4%, однако в ряде наблюдений привело к летальным исходам – 2,2%. Факторами риска развития пульмонита определены: возраст моложе 65 лет, доза T-Dxd выше 6,4 мг/кг, время постановки диагноза более 4 лет и исходный уровень сатурации кислорода менее 95%, НЯ так же значимо чаще отмечались среди пациентов из Японии.

В исследовании II фазы DESTINY-Breast 01 частота развития пульмонита составила 15,8% (29 пациентов из 184), у 5 больных (2,7%) НЯ привело к летальному исходу [7]. В исследованиях III фазы частота развития и степень пульмонита были уже ниже. Так, в исследовании DESTINY-Breast 04 данное НЯ зафиксировано у 12,1% пациенток, привело к летальному исходу 3 больных (0,8%) [25]. В исследовании DESTINY-Breast 03 пульмонит отмечен в 10,5%, ни один из эпизодов не привел к смерти пациента [15]. Снижение частоты развития пульмонитов в более поздних исследованиях можно объяснить несколькими факторами: расширением диагностических мероприятий, разработкой рекомендаций по лечению пульмонита и показаний к отсрочке и завершению терапии T-Dxd [27–29], менее предпочтительной популяцией пациентов, рандомизированных в исследования III фазы.

Лекарственный пульмонит преимущественно развивается в течение первого года терапии, медиана в исследованиях при мРМЖ составила 5,6 мес. (интервал 1,1–20,8 мес.) [28, 30]. Патогенез поражения легких до сих пор не раскрыт и продолжает изучаться [31].

В 2022 г. ESMO опубликовало рекомендации по профилактике и коррекции НЯ терапии трастузумабом дерукстеканом, где подробно описан алгоритм действия при развитии пульмонита [32]. Что также позволило снизить частоту развития и летальных осложнений данного НЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трастузумаб дерукстеканом – конъюгат нового поколения с уникальным механизмом действия. Проявил высокую эффективность при различных солидных опухолях и в настоящее время, помимо лечения

мРМЖ, одобрен для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим Her2-положительным раком желудка или аденокарциномой желудочно-пищеводного перехода, ранее получавших терапию трастузумабом; для лечения пациентов с Her2-mut нерезектабельным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого; рядом рекомендаций допускается использование при Her2-экспрессирующем метастатическом колоректальном раке.

Терапия трастузумабом дерукстеканом значимо превзошла стандартные опции терапии для предлеченных пациентов с Her2-положительным мРМЖ, в разы увеличив медианы выживаемости (ВБП и ОВ), сохранив высокое качество жизни. При опухолях с Her2-Low экспрессией данная терапия превзошла в эффективности стандартные

режимы химиотерапии, также продемонстрировав преимущества в показателях выживаемости во второй и последующих линиях терапии. Профиль безопасности на сегодняшний день хорошо изучен и благодаря разработанным рекомендациям поддается коррекции.

Трастузумаб дерукстекал меняет практику лечения метастатического рака молочной железы. Благодаря уникальной структуре молекулы, инновационным фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам препарат демонстрирует эффективность вне зависимости от степени экспрессии Her2, меняя современные представления о суррогатных подтипах РМЖ.



Поступила / Received 02.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.05.2023

Принята в печать / Accepted 29.05.2023

Список литературы / References

- Baselga J., Cortés J., Kim S.B., Im S.A., Hegg R., Im Y.H. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109–119. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113216>.
- Swain S.M., Baselga J., Kim S.B., Ro J., Semiglazov V., Campone M. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724–734. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>.
- Nicolò E., Zagami P., Curigliano G. Antibody–drug conjugates in breast cancer: the chemotherapy of the future? *Curr Opin Oncol.* 2020;32(5):494–502. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000656>.
- Schettini F., Chic N., Brasó-Maristany F., Paré L., Pascual T., Conte B. et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPI Breast Cancer.* 2021;7(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>.
- Tarantino P., Hamilton E., Tolane S.M., Cortes J., Morganti S., Ferraro E. et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1951–1962. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>.
- Nakada T., Sugihara K., Jikoh T., Abe Y., Agatsuma T. The latest research and development into the antibody–drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxatecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy. *Chem Pharm Bull.* 2019;67(3):173–185. <https://doi.org/10.1248/cpb.c18-00744>.
- Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.-B., Tamura K. et al. Trastuzumab Deruxatecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–621. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>.
- Ogitani Y., Hagihara K., Oitate M., Naito H., Agatsuma T. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody–drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016;107(7):1039–1046. <https://doi.org/10.1111/cas.12966>.
- Mosele M.F., Lusque A., Dieras V., Deluche E., Ducoulombier A., Pistilli B. et al. LBA1 Unraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxatecan (T-DXd): biomarker analyses from patients from DAISY trial. *Ann Oncol.* 2022;33:S123. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.03.277>.
- Diéras V., Deluche E., Lusque A., Pistilli B., Bachelot T., Pierga J.Y. et al. Abstract PD8-02: Trastuzumab deruxatecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: a phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Research.* 2022;82(4 Suppl):PD8–02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-02>.
- Manich C.S., Modi S., Krop I., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K. et al. 279P trastuzumab deruxatecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol.* 2021;32:S485–S486. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.562>.
- Saura Manich C., Modi S., Krop I., Park Y.H., Kim S., Tamura K. et al. Trastuzumab deruxatecan (T-DXd) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC): Updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01). *Ann Oncol.* 2021;32(5 Suppl):S485–S486. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.562>.
- André F., Hee Park Y., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G. et al. Trastuzumab deruxatecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1773–1785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00725-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00725-0).
- André F., Shahidi J., Lee C., Wang K., Krop I.E. Trastuzumab deruxatecan (DS-8201a) vs investigator's choice of treatment in subjects with HER2-positive, unresectable and/or metastatic breast cancer who previously received T-DM1: A randomized, phase 3 study. *Cancer Research.* 2019;79(4):OT2-07-02. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-OT2-07-02>.
- Hurvitz S.A., Hegg R., Chung W.-P., Im S.-A., Jacot W., Ganju V. et al. Trastuzumab deruxatecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10371):105–117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5).
- Curigliano G., Dunton K., Rosenlund M., Janek M., Cathcart J., Liu Y. et al. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxatecan or trastuzumab emtansine in the phase 3 DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2023;(23):00677–4. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.04.516>.
- García-Alvarez A., Papakonstantinou A., Oliveira M. Brain metastases in HER2-positive breast cancer: current and novel treatment strategies. *Cancers.* 2021;13(12):2927. <https://doi.org/10.3390/cancers13122927>.
- Watake C., Shiino S., Shimoi T., Noguchi E., Kaneda T., Yamamoto Y. et al. Breast cancer brain metastasis – overview of disease state, treatment options and future perspectives. *Cancers.* 2021;13(5):1078. <https://doi.org/10.3390/cancers13051078>.
- Bailleux C., Eberst L., Bachelot T. Treatment strategies for breast cancer brain metastases. *Br J Cancer.* 2021;124(1):142–155. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01175-y>.
- Jerusalem G., Park Y.H., Yamashita T., Hurvitz S.A., Modi S., André F. et al. Trastuzumab Deruxatecan in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases: a DESTINY-Breast01 subgroup analysis. *Cancer discovery.* 2022;12(12):2754–2762. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0837>.
- Jacobson A. Trastuzumab Deruxatecan Improves Progression-Free Survival and Intracranial Response in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Brain Metastases. *Oncologist.* 2022;27(Suppl 1):S3–S4. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac009>.
- Pérez-García J.M., Vaz Batista M., Cortez P., Ruiz-Borrego M., Cejalvo J.M., de la Haba-Rodríguez et al. Trastuzumab deruxatecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: the DEBBRAH trial. *Neuro Oncol.* 2023;25(1):157–166. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac144>.
- Tarantino P., Hamilton E., Tolane S.M., Cortes J., Morganti S., Ferraro E. et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1951–1962. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>.
- Ogitani Y., Aida T., Hagihara K., Yamaguchi J., Ishii C., Harada N. et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Preclinical Efficacy of DS-8201a, a Novel HER2-Targeting ADC.* *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097–5108. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2822>.
- Modi S., Jacot W., Yamashita T., Sohn J., Vidal M., Tokunaga E. et al. Trastuzumab deruxatecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>.

26. Powell C.A., Modi S., Iwata H., Takahashi S., Smit E.F., Siena S. et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open*. 2022;7(4):100554. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100554>.
27. Tarantino P., Modi S., Tolane S.M., Cortés J., Hamilton E.P., Kim S.B. et al. Interstitial lung disease induced by anti-ERBB2 antibody-drug conjugates: a review. *JAMA Oncol*. 2021;7(12):1873–1881. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3595>.
28. Powell C.A., Modi S., Iwata H., Takahashi S., Smit E.F., Siena S. et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease (ILD) in 8 single-arm trastuzumab deruxtecan (T-DXd) studies. *ESMO Open*. 2022;7(4):100554. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100554>.
29. Conte P., Ascierto P.A., Patelli G., Danesi R., Vanzulli A., Sandomenico F. et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO open*. 2022;7(2):100404. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100404>.
30. Powell C.A., Modi S., Iwata H., Takahashi S., Nie K., Qin A. et al. Analysis of study drug-related interstitial lung disease (ILD) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC) treated with trastuzumab deruxtecan (T-DXd). *Ann Oncol*. 2021;32:S61–S62. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.106>.
31. Kumagai K., Aida T., Tsuchiya Y., Kishino Y., Kai K., Mori K. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab–drug conjugate, in monkeys. *Cancer Sci*. 2020;111(12):4636–4645. <https://doi.org/10.1111/cas.14686>.
32. Rugo H.S., Bianchini G., Cortes J., Henning J.W., Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100553>.

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; lubennikova@yandex.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117; заведующий 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; заведующий отделением лекарственных методов лечения №1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Medicinal Methods of Treatment №1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lubennikova@yandex.ru

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; Head of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Head of the Department of Medicinal Methods of Treatment №1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; artamonovae@mail.ru

Таргетная терапия *MET*-позитивного немелкоклеточного рака легкого

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>, evreutova@rambler.ru

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

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

Резюме

С каждым годом расширяются возможности в лечении больных метастатическим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Одна из новых опций – таргетная терапия, направленная на онкоген *MET*. Генетические нарушения, а именно мутация в виде пропуска 14 экзона *MET* (*METex14*) встречается с частотой 3–4%, амплификация гена *MET* – в 2–4% случаев НМРЛ. Есть данные, что эти генетические aberrации коррелируют с плохим прогнозом. В то же время мутация *METex14* и высокий уровень амплификации являются потенциальными маркерами-предикторами для ответа на таргетную терапию ингибиторами тирозинкиназ *MET*. Расширение спектра таргетируемых генетических aberrаций диктует необходимость изменения диагностических подходов. Для молекулярно-генетического тестирования оптимальным представляется секвенирование следующего поколения, метод, позволяющий выявлять множественные в том числе редкие нарушения. Капматиниб представляет собой низкомолекулярный селективный обратимый ингибитор *MET*, показавший в доклинических исследованиях свою эффективность в отношении различных типов активации сигнального пути *MET*. Клинические исследования подтвердили его высокую противоопухолевую активность. В исследовании GEOMETRY mono1 у пациентов с мутацией *METex14* объективный эффект капматиниба в качестве первой линии составил 68%, у предлеченных больных – 41%, с медианой длительности ответа 12,6 и 9,7 мес. соответственно. Препарат продемонстрировал высокую интракраниальную активность, независимо от того, проводилась ранее лучевая терапия или нет. Объективный противоопухолевый ответ на таргетную терапию капматинибом реализуется достаточно быстро. Результаты, полученные в ходе клинического исследования, были воспроизведены в рутинной практике. Препарат имеет приемлемый профиль токсичности. Капматиниб – первый и пока единственный препарат в РФ, одобренный для лечения больных с мутацией гена *MET*.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация *METex14*, амплификация *MET*, капматиниб, интракраниальная активность

Для цитирования: Лактионов К.К., Реутова Е.В. Таргетная терапия *MET*-позитивного немелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2023;17(11):34–39. <https://doi.org/10.21518/ms2023-194>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Targeted therapy for *MET*-positive non-small cell lung cancer

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>, evreutova@rambler.ru

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

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

Abstract

Opportunities in the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) are expanding every year. New targets are emerging for molecular-directed antitumor therapy, the so-called targeted therapy. One of such promising targets is damage to the *MET* gene. Taking into account the large number of active targets in NSCLC, the time factor and the limited amount of tumor material, conducting extensive genomic testing using NGS is preferable to routine diagnostic methods. Mutation in the form of omission of the 14 exon of *MET* (*METex14*) occurs with a frequency of 3–4%, amplification of the *MET* gene – in 2–4% of cases. There is evidence that these disorders correlate with a poor prognosis. At the same time, the *METex14* mutation and a high level of copyness are potential predictor markers for the response to capmatinib. For molecular genetic testing, the next-generation sequencing method is optimal, which makes it possible to detect multiple, including rare disorders. Capmatinib is a low molecular weight selective reversible *MET* inhibitor. In preclinical studies, the drug proved effective against various types of activation of the *MET* signaling pathway. Clinical studies have confirmed its high antitumor activity. In the GEOMETRY mono1 study, the objective response (OR) in patients with the *METex14* mutation as the first line was among 68%, in pretreated patients – 41%, with a median response duration of 12.6 months and 9.7 months, respectively. The drug demonstrated high intracranial activity, regardless of whether radiation therapy was previously performed or not. Objective antitumor

response and clinical improvement to targeted therapy with capmatinib are realized fairly quickly. The results obtained during the clinical trial were reproduced in routine practice. The drug has an acceptable toxicity profile. Capmatinib is the first and so far the only drug in the Russian Federation approved for the treatment of patients with a mutation of the *MET* gene.

Keywords: non-small cell lung cancer, *METex14* mutation, *MET* amplification, capmatinib, intracranial activity

For citation: Laktionov K.K., Reutova E.V. Targeted therapy for *MET*-positive non-small cell lung cancer. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(11):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-194>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Онкоген *MET* (mesenchymal epithelial transition factor) кодирует тирозинкиназный рецептор, который, связываясь с лигандом HGF (hepatocyte growth factor), активирует множественные сигнальные пути, контролирующие пролиферацию, выживание, миграцию и инвазию клеток, и является потенциальной терапевтической мишенью для противоопухолевой терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [1]. Нарушение регуляции *MET*-пути при раке легкого происходит посредством различных механизмов, включая генную мутацию *MET* с утратой 14 экзона (*METex14*), амплификацию и гиперэкспрессию белка, реаранжировку. Реаранжировка гена *MET* редко встречается при раке легкого. Гиперэкспрессия *MET* коррелирует со стадией опухолевого процесса и ассоциирована с негативным прогнозом, являясь предиктивным биомаркером плохого ответа на таргетную терапию [2]. Амплификации *MET* обнаруживаются в 2–4% нелеченых опухолей НМРЛ [3]. Кроме того, амплификация гена *MET* – одна из причин вторичной резистентности к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК) *EGFR*, которая наблюдается у 20% больных [4].

В этом случае амплификация *MET* поддерживает активацию *PI3K/AKT*-сигнального пути в обход блокировки *EGFR*. Изменения *METex14* не ассоциированы с приобретенной резистентностью мутантных по *EGFR* опухолей легких к терапии ТКИ *EGFR* [2]. Амплификация и мутация *METex14* являются факторами плохого прогноза у пациентов с НМРЛ. Мутации *METex14* выявляются в 3–4% образцов аденокарцином, но значительно чаще в саркоматоидных карциномах легких, очень агрессивной и рефрактерной к лечению форме НМРЛ. До 20–30% саркоматоидных карцином имеют подобный генетический дефект [5–8]. Мутации *METex14* являются взаимоисключающими с другими драйверами рака легкого, такими как мутации *KRAS*, *EGFR* и *ERBB2*, реаранжировки с участием *ALK*, *ROS1* или *RET*. Но изменения *METex14* могут сочетаться с амплификацией *MET* и *MDM2* [9].

Тестирование на точечные мутации, вставки или делеции, как правило, проводится на основе ДНК, извлеченной из зафиксированной формалином и залитой парафином ткани. Для быстрого тестирования могут быть применены многочисленные методы – полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование по Сэнгеру, аллель-специфическая ПЦР, ПЦР в реальном времени и другие. Поиск амплификации и/или реаранжировка

генов чаще осуществляется с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Альтернативно экспрессия гена, оцененная с помощью ИГХ, может быть использована в качестве суррогата для тестирования слияния.

Первым препаратом, продемонстрировавшим длительный объективный эффект при активации сигнального пути *MET*, был кризотиниб [10–12].

За последнее десятилетие было разработано несколько ингибиторов *MET*, включая ИТК, моноклональные антитела (mAb) и конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC). Низкомолекулярные ИТК *MET* подразделяются на мультикиназные и селективные ингибиторы. К мультикиназным ингибиторам относят кризотиниб, кабозантиниб, MGCD265, AMG208, альтиратиниб и гольватиниб, к селективным – капматиниб, тепотиниб и тивантиниб [9].

Наш обзор будет посвящен новому препарату, селективному ингибитору *MET* рецептора – капматинибу.

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

В доклинических исследованиях капматиниб показал активность в отношении различных типов активации сигнального пути *MET* [13, 14]. Предварительные клинические данные демонстрируют незначительные токсические эффекты и многообещающую эффективность монотерапии капматинибом у пациентов с метастатическим НМРЛ [15–18].

Мы подробнее остановимся на результатах клинического исследования GEOMETRY mono-1 [15]. Это было проспективное международное открытое многокогортное исследование второй фазы для оценки безопасности и эффективности капматиниба у пациентов с прогрессирующим НМРЛ с мутацией *METex14* или амплификацией *MET*. В исследование были включены пациенты как уже получавшие ранее противоопухолевое лекарственное лечение, так и нелеченые. Основные критерии включения – возраст старше 18 лет, IIIB или IV стадии НМРЛ любого гистологического подтипа, не имеющие активирующих мутаций в гене *EGFR* и транслокации в гене *ALK*, наличие как минимум одного измеряемого очага в соответствии с критериями RECIST 1.1. Определение статуса *MET* проводилось в центральной лаборатории. Разрешалось включать пациентов с метастатическим поражением головного мозга в стабильном состоянии. Пациенты были разделены на когорты в зависимости от предшествующего лечения и вида генетического нарушения. Всего было 7 когорт.

Одна или две линии предшествующей терапии в анамнезе:

- Когорта 1a – *MET* амплификация, количество копий гена ≥ 10 (n = 69).
- Когорта 1b – *MET* амплификация, количество копий гена 6–9 (n = 42).
- Когорта 2 – *MET* амплификация, количество копий гена 4–5 (n = 54).
- Когорта 3 – *MET* амплификация, количество копий гена (n = 30).
- Когорта 4 – мутации *METex14* (n = 69).

Одна линия предшествующей терапии:

- Когорта 6 – *MET* амплификация, количество копий гена (n = 34).

Без предшествующего лечения:

- Когорта 5a – *MET* амплификация, количество копий гена ≥ 10 (n = 15).
- Когорта 5b – мутации *METex14* (n = 28).
- Когорта 7 – мутации *METex14* (n = 63).

Капматиниб назначался внутрь в дозе 400 мг натошак дважды в день в 1–5 когортах и независимо от приема пищи в 6 и 7 когортах.

Главная цель исследования – оценить объективный ответ (полный или частичный), вторичные задачи – длительность ответа, время до прогрессирования, контроль за болезнью, профиль безопасности и фармакокинетика капматиниба.

Всего в исследование было включено 364 пациента. В когортах 1–5 у 97 пациентов была мутация *MET*, у 210 – амплификация. Больные в 1–4 когортах получили ранее от одной до четырех линий терапии, в 5-ю когорту вошли нелеченные пациенты. Средний возраст больных с мутацией *MET* составил 71 год, они оказались несколько старше, чем больные с амплификацией (60–70 лет), среди больных с мутацией в гене *MET* было больше женщин и некурящих. В 6-й когорте было 34 пациента: 3 с амплификацией *MET* с количеством копий гена не менее 10 и 31 пациент с мутацией *METex14*, получавший ранее одну линию терапии. В 7-ю когорту вошло 23 пациента, все с мутацией *MET*, не получавшие ранее лекарственного лечения.

Эффективность капматиниба у больных с MET мутацией

По оценке независимого комитета, объективный ответ у 69 предлеченных больных составил 41% и у 28 нелеченных пациентов – 68%. Медиана длительности ответа была 9,7 и 12,6 мес. соответственно. Противоопухолевый эффект капматиниба реализовался быстро: у 82% получавших ранее лечение и у 68% нелеченных он был зарегистрирован уже при первой оценке эффекта. Все пациенты отметили клиническое улучшение. Медиана времени без прогрессирования была определена независимым комитетом как 5,4 мес. у предлеченных и 12,4 мес. у нелеченных пациентов. Результаты оценки исследователей были схожими.

Метастазы в головной мозг исходно определялись у 14 больных с мутацией *METex14*. Эффективность была оценена независимым нейрорадиологическим комитетом

у 13 больных (10 из них получали ранее лечение, а 3 – нет). У 7 достигнут объективный интракраниальный ответ при первом же контрольном обследовании, включая 4 полных эффекта. У 3 из этих 7 пациентов в анамнезе было облучение головного мозга. Локальный контроль за болезнью был у 12 больных.

Эффективность у больных с MET амплификацией

Определяющим предиктивным фактором было количество копий гена. При количестве копий 4–5 и 6–9 объективный ответ составил по независимой оценке 9 и 12% соответственно. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) была одинаковой – 2,7 мес. Эти когорты были закрыты при промежуточном анализе. Активность капматиниба при количестве копий гена не менее 10 оказалась невысокой – объективный эффект (ОЭ) 29% у 69 предлеченных пациентов и 40% у 15 нелеченных пациентов, результаты были ниже заранее определенного порога значимости. Медиана длительности ответа была 8,3 и 7,5 мес., медиана времени без прогрессирования 4,1 и 4,2 мес. соответственно.

Переносимость капматиниба

Длительность терапии капматинибом в когортах варьировала от 6,6 до 48,2 нед. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени была зарегистрирована у 67% пациентов. Наиболее частыми осложнениями, развившимися вследствие исследуемой терапии как минимум у 10% больных, были периферические отеки, тошнота и рвота, повышение сывороточного креатинина. Серьезные нежелательные явления отмечены у 48 из 364 пациентов (13%), частота их была ниже в когортах 1b, 2 и 3, где продолжительность терапии капматинибом была меньше. Отмена терапии потребовалась 11% пациентов. Этот показатель почти совпадал во всех когортах. 83 пациентам (23%) потребовалась редукция дозы.

Летальный исход был у 13 больных (4%), но только в одном случае исследователи не исключили влияние капматиниба (пневмонит). Другие причины смерти – фибрилляция предсердий, гепатит, пневмония, дыхательная недостаточность, сепсис, септический шок, внезапная смерть.

Назначение капматиниба независимо от приема пищи (в когортах 6 и 7) коррелировало со снижением частоты гастроинтестинальных осложнений.

По результатам данного исследования капматиниб получил ускоренную регистрацию Управлением по безопасному применению продуктов питания и медикаментов США (US FDA) в мае 2020 г. для пациентов с метастатическим НМРЛ с мутацией в виде потери 14 экзона.

Наши питерские коллеги, принимавшие участие в исследовании GEOMETRY topo-1, опубликовали анализ результатов российской группы [19]. В него включены 13 пациентов (4 мужчины и 9 женщин) в возрасте от 59 до 82 лет с метастатическим НМРЛ с мутацией *METex14*. У пациентов, получавших капматиниб в первой линии (n = 6), ОЭ составил 50% и контроль за болезнью 100%, а во второй линии (n = 7) ОЭ равен 14,3%, контроль за болезнью – 71,4%. Медиана длительности

ответа независимо от линии терапии составила 5,7 мес. Медиана ВБП при назначении капматиниба в первой линии составила 21,3 мес., а во второй линии – 3,5 мес. Медиана общей выживаемости (ОВ) в зависимости от линии терапии была в первой – 21,3 мес., а во второй – 24,6 мес. Терапия сопровождалась хорошей переносимостью, наиболее частыми нежелательными явлениями, обусловленными лечением, были периферические отеки (69,2%), гипокальциемия (53,8%), повышение креатинина (46,2%), большинство из них – 1–2-й степени токсичности. Необычных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Мы представили данные клинического исследования, но хотим также познакомить читателя с результатами применения капматиниба у больных НМРЛ с мутацией в гене *METex14* с метастатическим поражением головного мозга в условиях реальной клинической практики [20]. Следует отметить, что частота метастазов в головной мозг у больных с подобным генетическим нарушением сопоставима с частотой в популяции больных с НМРЛ [21].

Ретроспективно было проанализировано 68 историй болезни пациентов, начавших лечение капматинибом в 2020–2021 гг. Средний возраст пациентов составил 64,6 года, большинство из них были мужчины (60,3%), подавляющее большинство никогда не курили (91,2%). Все больные получили ранее 1 линию системной терапии по поводу метастатического НМРЛ. Четверть из них получили 2 линии и более. Облучение головного мозга было выполнено 64,7% пациентов. У 55 пациентов, получивших капматиниб в качестве первой линии после появления метастазов в головной мозг, ОЭ составил 90,9%, интракраниальный – 87,3%, медиана времени до прогрессирования была 14,1 мес. У больных, не получавших ранее лучевую терапию (ЛТ) на головной мозг, капматиниб был эффективен в 85,0% случаев, медиана времени без прогрессирования была так же 14,1 мес. Одногодичная ОВ составила 83,5% для всех пациентов и 95% для больных, не получавших ЛТ. Не было значимых различий в ответе у больных с симптомными и бессимптомными интракраниальными метастазами. Отдельно была проанализирована подгруппа пациентов, получавших после появления метастазов в головной мозг режимы, содержащие иммуноонкологические препараты, время без прогрессирования в этом случае было 5,1 мес., что существенно меньше, чем при назначении капматиниба на этом же этапе (т. е. в первой линии после появления интракраниальных метастазов) – 14,1 мес.

Хотелось бы упомянуть еще об одном исследовании 2-й фазы по оценке эффективности капматиниба после терапии кризотинибом. По аналогии с *ALK*-позитивным НМРЛ, где последовательное назначение ИТК с большей противоопухолевой активностью, в том числе и интракраниальной, дает драматическое улучшение отдаленных результатов терапии, исследователи попытались экстраполировать эту модель на группу пациентов с *MET*-позитивным НМРЛ. Капматиниб показал скромную активность у больных, предлеченных кризотинибом,

возможно, из-за появления механизмов перекрестной резистентности. Эти данные только подтверждают приоритетное назначение капматиниба в первой линии при мутации *METex14*. Проведенный анализ циркулирующей опухолевой ДНК показал, что приобретенная устойчивость к капматинибу обусловлена вторичными мутациями *MET* и активацией сигнального пути *MAPK*, и это основные мишени для последующих линий таргетной терапии [22].

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время действующие национальные и международные руководства по лечению больных НМРЛ рекомендуют тестирование на онкогенные мишени, такие как мутация *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *RET*, *MET* и *HER2* [23–25]. Растущее число целевых онкогенных подтипов НМРЛ поддерживает широкое геномное тестирование. Как правило, в большинстве российских лабораторий исследования выполняются последовательно, начиная с поиска мутации в гене *EGFR* как наиболее частой, и далее идет поиск остальных вариантов генетических нарушений, это занимает nepозволительно много времени, лишая возможности пациента получить таргетную терапию в первую линию, когда ответ на нее максимальный. Помимо временного фактора при проведении молекулярно-генетического тестирования мы часто сталкиваемся с проблемой малого количества опухолевого материала. С этими же проблемами сталкиваются наши зарубежные коллеги [26]. Секвенирование следующего поколения, позволяющее одновременно обнаруживать множественные генетические изменения, включая точечные мутации, вставки и делеции, и в некоторых случаях изменения числа копий, слияния генов и другие структурные варианты, является оптимальным выбором для диагностики и определения лечебной тактики [27, 28].

Мутация *MET* в виде выпадения 14 экзона рассматривается как потенциальная онкогенная мишень для ингибиторов *MET*. Мы располагаем убедительными данными о высокой противоопухолевой активности капматиниба у пациентов с данной мутацией. Лучшие результаты препарат демонстрирует в первой линии терапии – у 68% пациентов достигнут объективный ответ, с контролем роста опухоли более чем у 90% и медианой длительности ответа более года. У предлеченных больных капматиниб также эффективен, превосходя режимы, содержащие иммуноонкологические препараты и стандартные химиотерапевтические опции. Возможно, это связано с низкой мутационной нагрузкой в опухолях с мутацией *MET14ex* [5]. Было обнаружено, что высокий уровень амплификации также определяет показания к таргетной терапии. Капматиниб показал ограниченную активность при количестве копий гена менее 10. Частое присутствие других генетических нарушений при низких или умеренных уровнях амплификации *MET* не позволяет рассматривать ее как драйвер онкогенеза по сравнению с высокой амплификацией *MET*, при которой комутации встречаются редко [29].

В российской популяции уже есть положительный опыт применения капматиниба [19].

Важно, что и в условиях реальной клинической практики капматиниб подтвердил свою эффективность и показал обнадеживающие результаты у больных с метастатическим поражением головного мозга независимо от того, проводилась ли ранее ЛТ или нет. Как известно, стандартная лекарственная противоопухолевая терапия у этой категории больных малоэффективна.

Таргетная терапия капматинибом заслуживает особого внимания, поскольку *MET*-позитивные пациенты – это, как правило, люди пожилого возраста, с более высокими рисками токсичности от комбинированных схем первой линии, которая зачастую оказывается неэффективной.

Продолжается изучение капматиниба и в терапии *EGFR*-позитивного НМРЛ [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Капматиниб является первым и пока единственным в РФ препаратом, одобренным для лечения взрослых пациентов старше 18 лет с метастатическим немелкоклеточным раком легкого с мутацией *METex14*. Таким образом, у нас появился новый стандарт лечения этой подгруппы больных НМРЛ, и это уже нашло отражение в Практических рекомендациях Российского общества клинической онкологии в 2022 г. [20]. Внедрение капматиниба в клиническую практику открывает перспективы улучшения результатов лечения для прогностически неблагоприятной когорты больных с *METex14*. 

Поступила / Received 10.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2023

Принята в печать / Accepted 31.05.2023

Список литературы / References

- Finocchiaro G., Toschi L., Gianoncelli L., Baretta M., Santoro A. Prognostic and predictive value of *MET* deregulation in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2015;3(6):83. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.43>.
- Drilon A., Cappuzzo F., Ou S.I., Camidge D.R. Targeting *MET* in lung cancer: will expectations finally be met? *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):15–26. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.10.014>.
- Liu X., Jia Y., Stoopler M.B., Shen Y., Cheng H., Chen J. et al. Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma reveals high frequency of actionable *MET* gene mutations. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):794–802. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.0674>.
- Byers L.A., Diao L., Wang J., Saintigny P., Girard L., Peyton M. et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to *EGFR* and *PI3K* inhibitors and identifies *Axl* as a therapeutic target for overcoming *EGFR* inhibitor resistance. *Clin Cancer Res*. 2013;19(1):279–290. <https://doi.org/10.1158/1078-0432>.
- Tong J.H., Yeung S.F., Chan A.W., Chung L.Y., Chau S.L., Ming Lung R.W. et al. *MET* amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016;22(12):3048–3056. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2061>.
- Wolf J., Baik C., Heist R.S., Neal J.W., Mansfield A.S., Buettner R. et al. Natural history, treatment (tx) patterns, and outcomes in *MET* dysregulated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). Presented at the EORTC-NCI-AACR Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Dublin, November 13–16, 2018. Available at: <https://stanfordhealthcare.org/publications/507/507112.html>.
- Sabari J.K., Leonardi G.C., Shu C.A., Umeton R., Montecalvo J., Ni A. et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with *MET* exon 14 altered lung cancers. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2085–2091. <https://doi.org/10.1093/annonc/ndy334>.
- Reis H., Metznermacher M., Goetz M., Savvidou N., Darwiche K., Aigner C. et al. *MET* expression in advanced non-small-cell lung cancer: effect on clinical outcomes of chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(4):e441–e463. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.03.010>.
- Шнейдер О.В., Камиллова Т.А., Голота А.С., Сарана А.М., Щербак С.Г. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):74–94. <https://doi.org/10.36425/rehab63268>.
- Shneider O.V., Kamilova T.A., Golota A.S., Sarana A.M., Scherbak S.G. Biomarkers and Target Therapy for Lung Cancer. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*. 2021;3(1):74–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.36425/rehab63268>.
- Wang S.X.Y., Zhang B.M., Wakelee H.A., Koontz M.Z., Pan M., Diehn M. et al. Case Series of *MET* Exon 14 Skipping Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancers with Response to Crizotinib and Cabozantinib. *Anticancer Drugs*. 2019;30(5):537–541. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000765>.
- Waqar S.N., Morgensztern D., Sehn J. *MET* Mutation Associated with Responsiveness to Crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):e29–e31. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000478>.
- Drilon A., Clark J.W., Weiss J., Ou S.-H.I., Camidge D.R., Solomon B.J. et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a *MET* exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020;26(1):47–51. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0716-8>.
- Liu X., Wang Q., Yang G., Marando C., Koblish H.K., Hall L.M. et al. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-*MET*-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with *EGFR* and *HER-3*. *Clin Cancer Res*. 2011;17(22):7127–7138. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1157>.
- Baltschuk S., Engstler B.S., Huang A., Hao H.-X., Tam A., Wang H.Q. et al. Capmatinib (INC280) is active against models of non-small cell lung cancer and other cancer types with defined mechanisms of *MET* activation. *Clin Cancer Res*. 2019;25(10):3164–3175. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2814>.
- Wolf J., Seto T., Han J.-Y., Reguart N., Garon E., Groen H.J.M. et al. Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or *MET*-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Engl J Med*. 2020;383(10):944–957. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002787>.
- Heist R.S., Seto T., Han J.-Y., Reguart N., Garon E.B., Groen H.J.M. et al. Capmatinib (INC280) in *MET*Exon14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase 2 GEOMETRY mono-1 study. *Neuro Oncol*. 2019;21(6 Suppl):vi56. <https://doi.org/10.1093%2Fneuroonc%2Fnoz175.223>.
- Shih K., Falchook G.S., Becker K., Battiste J., Pearlman M., Shastry M., Burris H. A phase Ib study evaluating the c-*MET* inhibitor INC280 in combination with bevacizumab in glioblastoma multiforme (GBM) patients. *Neuro Oncol*. 2016;18(6):vi11–vi12. <https://doi.org/10.1093/neuroonc/now212.043>.
- Schuler M., Berardi R., Lim W.-T., de Jonge M., Bauer T.M., Azaro A. et al. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a phase I trial. *Ann Oncol*. 2020;31(6):789–797. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.293>.
- Орлов С.В., Мусаелян А., Кочесоква Д.Л., Одинцова С.В., Загребин Ф.А., Тюрин В.И. и др. Капматиниб у пациентов с *MET*-положительным распространенным немелкоклеточным раком легкого: анализ российской группы в исследовании GEOMETRY MONO-1. *Вопросы онкологии*. 2022;68(6):758–768. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-758-767>.
- Orlov S.V., Musaelyan A., Kochesokova D.L., Odintsova S.V., Zagrebina F.A., Tyurin V.I. et al. Capmatinib in patients with *MET*-positive advanced non-small cell lung cancer: analysis of the Russian cohort in the Geometry mono-1 study. *Voprosy Onkologii*. 2022;68(6):758–768. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-758-767>.
- Paik P.K., Goyal R.K., Cai B., Price M.A., Davis K.L., Ansquer V.D. et al. Real-world outcomes in non-small-cell lung cancer patients with *MET* Exon 14 skipping mutation and brain metastases treated with capmatinib. *Future Oncol*. 2023;19(3):217–228. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-1133>.
- Awad M.M., Leonardi G.C., Kravets S., Dahlberg S.E., Drilon A., Noonan S.A. et al. Impact of *MET* inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring *MET* exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019;133:96–102. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.011>.
- Dagogo-Jack I., Moonsamy P., Gainor J.F., Lennzer J.K., Piotrowska Z., Lin J.J. et al. A Phase 2 Study of Capmatinib in Patients With *MET*-Altered Lung Cancer Previously Treated With a *MET* Inhibitor. *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):850–859. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.1605>.
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Горбунова В.А., Демидова И.А., Деньгина Н.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Экологические опухоли*. 2022;12(3s2-1):41–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.

- Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., Gorbunova V.A., Demidova I.A., Dengina N.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):41–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
24. Kalemkerian G.P., Narula N., Kennedy E.B., Biermann W.A., Donington J., Leighl N.B. et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):911–919. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.7293>.
 25. Wu Y.L., Planchard D., Lu S., Sun H., Yamamoto N., Kim D.W. et al. Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small cell lung cancer; a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019;30(2):171–210. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy554>.
 26. Gutierrez M.E., Choi K., Lanman R.B., Licita E.J., Skrzypczak S.M., Pe Benito R. et al. Genomic profiling of advanced non-small cell lung cancer in community settings: gaps and opportunities. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):651–659. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.04.004>.
 27. Miller T.E., Yang M., Bajor D., Friedman J.D., Chang R.Y.C., Dowlati A. et al. Clinical utility of reflex testing using focused next-generation sequencing for management of patients with advanced lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2018;71(12):1108–1115. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2018-205396>.
 28. Ferry-Galow K.V., Datta V., Makhlof H.R., Wright J., Wood B.J., Levy E. et al. What Can Be Done to Improve Research Biopsy Quality in Oncology Clinical Trials? *J Oncol Pract*. 2018;14(11):JOP1800092. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00092>.
 29. Noonan S.A., Berry L., Lu X., Gao D., Barón A.E., Chesnut P. et al. Identifying the appropriate FISH criteria for defining MET copy number-driven lung adenocarcinoma through oncogene overlap analysis. *J Thorac Oncol*. 2016;11(8):1293–1304. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.033>.
 30. Wu Y.-L., Zhang L., Kim D.-W., Liu X., Lee D.H., Yang J.C.-H. et al. Phase Ib/II study of capmatinib (INC280) plus gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated, MET factor-dysregulated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):3101–3109. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.7326>.

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., заведующий отделением онкологических лекарственных методов лечения №17 (химиотерапевтическое), 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 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 authors:

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; lkoskos@mail.ru

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 фулвестранта в лечении больных метастатическим люминальным Her2-негативным раком молочной железы

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

Гормонотерапия в монорежиме или в комбинации с таргетными агентами (ингибиторы CDK4/6, алпелисиб, эверолимус) является на сегодняшний день стандартом лечения метастатического люминального Her2-отрицательного рака молочной железы. Ингибиторы ароматазы и фулвестрант – основные препараты гормонотерапии. Фулвестрант относится к особому классу антиэстрогенов – селективным дегрейдерам рецепторов эстрогена (SERD), и не обладает агонистической активностью в отношении рецепторов эстрогенов в отличие от тамоксифена. Кроме того, эффективность фулвестранта не зависит от наличия ESR1 мутации в опухоли. Комбинация ингибиторов ароматазы с ингибиторами CDK4/6 является стандартом первой линии лечения у больных с гормоночувствительными опухолями, т. е. при прогрессировании более 1 года после окончания адъювантной гормонотерапии. В то время как фулвестрант ± ингибиторы CDK4/6 применяется при прогрессировании болезни на фоне адъювантной гормонотерапии в первой линии или в качестве второй линии при прогрессировании на терапии ингибиторами ароматазы по поводу метастатического рака. Сложным является вопрос выбора тактики лечения для больных с мутацией PIK3CA при прогрессировании на первой линии терапии фулвестрантом с ингибитором CDK4/6. В данной статье приведен клинический пример использования комбинации фулвестранта и алпелисиба у больной с вторичной гормонорезистентностью (прогрессирование на фоне адъювантной терапии ингибиторами ароматазы) и прогрессированием на фоне терапии первой линии фулвестрантом и палбоциклибом. Проведение терапии фулвестрантом и алпелисибом в качестве второй линии обеспечило длительную, в течение 14 месяцев, стабилизацию опухолевого процесса.

Ключевые слова: гормоночувствительный рак молочной железы, фулвестрант, селективные дегрейдеры рецепторов эстрогена, ESR1 мутации, PIK3CA мутации, алпелисиб

Для цитирования: Фролова М.А., Стенина М.Б. Место фулвестранта в лечении больных метастатическим люминальным Her2-негативным раком молочной железы. *Медицинский совет*. 2023;17(11):41–46. <https://doi.org/10.21518/ms2023-189>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of fulvestrant in the treatment of patients with metastatic luminal Her2-negative breast cancer

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

Hormone therapy alone or in combination with targeted agents (CDK4/6 inhibitors, alpelisib, everolimus) is currently the standard treatment of metastatic luminal Her2-negative breast cancer. Aromatase inhibitors and fulvestrant are the main hormone therapy agents. Fulvestrant belongs to a special class of antiestrogens – selective estrogen receptor degraders (SERD) and does not have estrogen receptor agonist activity, unlike tamoxifen. In addition, the efficacy of fulvestrant does not depend on the presence of ESR1 mutations in the tumor. The combination of aromatase inhibitors with CDK4/6 inhibitors is the standard first-line treatment in patients with hormone-sensitive tumors, that is, with progression of more than 1 year after the end of adjuvant hormone therapy. Whereas fulvestrant ± CDK4/6 inhibitors are used for disease progression on adjuvant hormonal therapy in the 1st line or as 2nd line for progression on aromatase inhibitor therapy for metastatic cancer. The choice of treatment for patients with a PIK3CA mutation with progression on the 1st line of fulvestrant with a CDK4/6 inhibitor is difficult. This article presents a clinical example of the use of a combination of fulvestrant and alpelisib in a patient with secondary hormone resistance (progression on the adjuvant therapy with aromatase inhibitors) and progression on the first-line therapy with fulvestrant and palbociclib. Carrying out therapy with fulvestrant and alpelisib as the 2nd line provided a long-term (for 14 months) stabilization of the tumor process.

Keywords: hormone-sensitive breast cancer, fulvestrant, selective estrogen receptor degraders, ESR1 mutations, PIK3CA mutations, alpelisib

For citation: Frolova M.A., Stenina M.B. Place of fulvestrant in the treatment of patients with metastatic luminal Her2-negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):41–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-189>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (ПМЖ) с экспрессией рецепторов эстрогенов (ER) и/или прогестерона составляет >70% всех случаев метастатического ПМЖ [1]. Эстрадиол связывается с рецептором эстрогена (ER α) и активирует его, что обеспечивает ядерную транслокацию ER α , привлечение коактиваторных комплексов и регуляцию транскрипции сотни генов, которые важны для клеточного роста и выживания [2].

На протяжении десятилетий тамоксифен, конкурентный антагонист эстрадиола, оставался основным вариантом гормонотерапии люминального метастатического ПМЖ. Конкурентное связывание тамоксифена с ER α ингибирует активность эстрадиола. Однако тамоксифен имеет частичную эстрогенную активность, что может приводить к различным тамоксифен-ассоциированным состояниям эндометрия, а также к повышенному риску тромбозов. Механизмы резистентности к тамоксифену изучались в серии исследований Gottardis и Jordan. В моделях ксенотрансплантата на клеточных линиях MCF-7 воздействие тамоксифена увеличивало экспрессию ER [3]. На изолированном варианте ткани этой клеточной линии MCF-7TAM был показан тамоксифен-зависимый рост, возможно, как раз из-за его частичной эстрогенной активности [4]. Эта модель сыграла ключевую роль в разработке новых антиэстрогенов, в частности фулвестранта, которые имеют чистую антиэстрогенную активность и демонстрируют ингибирование тамоксифен-индуцированной стимуляции как MCF-7TAM, так и клеточных линий карциномы эндометрия [5–8].

Фулвестрант является селективным дегрейдером (разрушителем) рецепторов эстрогена. Он конкурентно связывается с ER с более высоким сродством, чем тамоксифен [8]. Существует множество механизмов, посредством которых фулвестрант оказывает антиэстрогенное действие. При связывании с цитоплазматическим ER фулвестрант ингибирует ядерную транслокацию ER [9, 10], тем самым блокируя конформационные изменения, необходимые для связывания ER с коактиваторами, такими как AF1 и AF2, и связывает ДНК [11]. Этот механизм отличается от тамоксифена, где гомодимер «ER-тамоксифен» имеет постоянное взаимодействие с AF1, что и объясняет его агонистическую активность [12]. Важно отметить, что комплекс «фулвестрант – ER» нестабилен, что приводит к ускоренной деградации белка ER [13]. Этот механизм позволяет отнести фулвестрант к особому классу антиэстрогенов – селективным дегрейдерам ER (SERD). После внутримышечного введения фулвестранта в дозе 250 мг максимальные концентрации достигаются между 2-м и 19-м днем, после чего концентрация в плазме медленно снижается в течение 28 дней [14]. При ежемесячном введении 250 мг для достижения устойчивой концентрации требуется от 3 до 6 месяцев [15], что

представляется субоптимальным. В связи с этим был разработан режим введения фулвестранта в дозе 500 мг на 1-й, 15-й, 29-й дни, затем – каждые 28 дней (High Dose – HD), что позволило достигать устойчивых концентраций в течение 1 месяца [16, 17]. Такой режим дозирования не привел к увеличению токсичности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ФУЛВЕСТРАНТОМ

Изначально фулвестрант был одобрен в качестве препарата второй линии в 2002 г. на основании результатов 2 рандомизированных многоцентровых исследований III фазы, которые сравнивали эффективность фулвестранта в дозе 250 мг каждые 28 дней с анастрозолом 1 мг в день. Исследование 0020 проводилось в Европе [18], а исследование 0021 – в Северной Америке [19]. Оба исследования включали постменопаузальных женщин с люминальным метастатическим или местно-распространенным ПМЖ с прогрессированием в процессе эндокринотерапии, в первую очередь – на тамоксифене, и не включали пациентов, ранее принимавших ингибиторы ароматазы (ИА). В обоих исследованиях время до прогрессирования статистически значимо не отличалось между группами (5,4 против 3,5 мес. – в исследовании 0021 и 5,5 против 5,2 мес. – в исследовании 0020). Данные этих исследований подтвердили не меньшую эффективность фулвестранта по сравнению с анастрозолом.

Вопросы относительно дозирования фулвестранта возникли, когда он оказался менее эффективным по сравнению с тамоксифеном в первой линии лечения метастатического ПМЖ [20]. Это и побудило к дальнейшим исследованиям, оценивающим режим HD. Исследование III фазы CONFIRM изучало преимущества режима HD по сравнению со стандартным режимом у пациентов с распространенным ПМЖ во второй линии терапии и показало более длительную медиану времени без прогрессирования (ВБП) (6,5 против 5,5 мес., ОР 0,80 [0,68–0,94]) [21]. Последующий анализ результатов исследования CONFIRM показал статистически значимое преимущество в общей выживаемости (ОВ) с ОР 0,81 [22]. Это послужило основанием для одобрения FDA режима HD в 2010 г. для женщин в постменопаузе с метастатическим ER-положительным ПМЖ при прогрессировании в течение 12 мес. после предшествующей антиэстрогенной терапии.

Фулвестрант в режиме HD сравнивался с анастрозолом в первой линии лечения метастатического люминального ПМЖ в исследованиях II фазы FIRST и III фазы FALCON [23, 24]. В исследовании FALCON медиана ВБП была статистически значимо выше в группе фулвестранта по сравнению с анастрозолом (16,6 против 13,8 мес.), однако различий в частоте достижения клинической

пользы и ОВ отмечено не было [23, 24]. Наибольший выигрыш при лечении фулвестрантом был отмечен в группе больных с отсутствием висцеральных метастазов, в то время как при их наличии медиана ВБП была одинаковой. Важно отметить, что ключевым критерием участия в этих исследованиях было отсутствие в анамнезе какой-либо предшествующей гормонотерапии по поводу РМЖ. Поскольку все больные ER-положительным РМЖ в настоящее время получают адъювантную гормонотерапию, группа больных, у которых можно ожидать преимущество фулвестранта, это больные *de novo* метастатическим РМЖ без висцеральных метастазов.

Добавление ингибиторов CDK4/6 к ИА продемонстрировало существенное увеличение ВБП в нескольких исследованиях III фазы [25–27]. Это привело к тому, что комбинация ИА с ингибиторами CDK4/6 стала стандартом первой линии терапии метастатического ER-положительного Her-2-негативного РМЖ. Поскольку у ряда больных прогрессирование болезни наблюдается во время или в течение 1-го года после окончания адъювантной терапии ИА, а также во время терапии ИА при метастатической болезни, были инициированы исследования III фазы, которые изучали CDK4/6 ингибиторы в комбинации с фулвестрантом у больных, получавших ранее гормонотерапию тамоксифеном или ИА. Фулвестрант использовался в сочетании с палбоциклибом в исследовании PALOMA-3, с рибоциклибом в исследовании MONALEESA-3 и с абемациклибом – в исследовании MONARCH-2 [28–30]. Все 3 исследования сравнивали комбинированную терапию с монотерапией фулвестрантом и показали значимое увеличение ВБП на 4,9–7,7 мес. [28–30]. Медианы ВБП в исследуемой и контрольной группах были ниже в исследовании PALOMA-3 (9,5 против 4,6 мес.), что можно объяснить включением в данное исследование прогностически менее благоприятной группы пациентов (допускалось наличие в анамнезе одной линии химиотерапии по поводу метастатического рака и неограниченного количества линий гормонотерапии). В исследовании MONALEESA-3 медианы ВБП были выше (20,5 против 12,8 мес.) в связи с тем, что в это исследование допускалось включение больных, которые ранее получили не больше одной линии гормонотерапии по поводу метастатического рака, а также с *de novo* метастатическим раком, т. е. были менее предлеченные. В целом эти данные говорят о важности назначения CDK4/6 ингибиторов в первых линиях лечения, до назначения химиотерапии.

На основании полученных данных комбинация фулвестранта с CDK4/6 ингибиторами (палбоциклибом, рибоциклибом или абемациклибом) была одобрена для пациентов с распространенным РМЖ после прогрессирования на тамоксифене или ИА. Таким образом, исходя из вышесказанного, комбинация ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом может применяться в первой линии лечения при прогрессировании на адъювантной терапии ИА и во второй линии при прогрессировании на ИА, 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 предпочтительнее в первой линии лечения назначать комбинацию ингибиторов CDK4/6 с ИА.

В исследовании PARSIFAL сравнивалась эффективность комбинации палбоциклиба с летрозолом и палбоциклиба с фулвестрантом в качестве первой линии лечения метастатического РМЖ [31]. Не было продемонстрировано преимущества комбинации «палбоциклиб + фулвестрант» по сравнению с комбинацией «ИА + фулвестрант», медиана ВБП в группе с ИА составила 32,8 мес., в группе фулвестранта 27,9 мес. (ОР 1,13; [0,89–1,45]). Относительное преимущество комбинации с ИА в первой линии терапии было продемонстрировано во всех подгруппах больных, в том числе 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. Возможно, это связано с тем, что фулвестрант сохраняет активность при наличии мутаций в гене ESR1, которые развиваются вследствие длительного воздействия ИА. В исследовании SoFEA пациенты, ранее чувствительные к нестероидным ИА, были рандомизированы в 3 группы: «фулвестрант + анастрозол», «фулвестрант + плацебо» или стероидного ИА эксместана [32]. В этой когорте пациентов мутации ESR1 были обнаружены в целом в 39,1% (63/161) цДНК больных. Больные с мутацией ESR1, получавшие эксместан, имели наименьшие показатели ВБП по сравнению с пациентами, у которых не обнаруживались мутации ESR1 (2,6 против 8,0 мес.), в то время как фулвестрант продемонстрировал эффективность независимо от наличия или отсутствия мутации ESR1 (ВБП 5,7 мес. – при наличии мутаций и 5,4 мес. – для ER дикого типа). Подгрупповой анализ исследования PALOMA-3 показал улучшение ВБП при добавлении палбоциклиба к фулвестранту независимо от мутационного статуса ESR1 [33]. Таким образом, эти данные обосновывают целесообразность назначения в первой линии терапии именно ИА (в комбинации с ингибиторами CDK4/6), а не фулвестранта, который в дальнейшем при прогрессировании и появлении мутаций ESR1 может эффективно справиться с резистентностью с ИА. Еще одним аргументом в пользу такой тактики является возможность назначения во второй линии (после ИА и ингибиторов CDK4/6) фулвестранта в комбинации с алпелисибом при мутации PIK3CA.

В настоящей статье мы приводим результаты собственного клинического наблюдения применения фулвестранта у больной метастатическим люминальным РМЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной П., 49 лет, в 2016 г. был установлен диагноз «рак левой молочной железы cT4bN2M0». Выполнена биопсия. При гистологическом исследовании: инвазивная карцинома высокой степени злокачественности. ИГХ: РЭ 90%, РП 50%, Her2 0, Ki67-25%. В Германии проведена неоадъювантная химиотерапия по схеме: 3 курса эпирубина, затем 3 курса наклитаксела, затем 3 курса циклофосфамида с положительным эффектом. 29.12.16 выполнена

радикальная мастэктомия слева. При гистологическом исследовании: в молочной железе опухоль с признаками умеренно выраженного лекарственного патоморфоза с поражением 2 лимфоузлов. Проведена адъювантная лучевая терапия. Далее получала адъювантную гормонотерапию тамоксифеном с 2016 по 2018 г., с 2018 г. переведена на анастрозол. При молекулярно-генетическом исследовании (NGS) мутаций в генах BRCA1/2 не обнаружено. Во время госпитализации по поводу коронавирусной пневмонии в декабре 2020 г. при КТ органов грудной клетки (ОГК) выявлено опухолевое поражение легких (метастазы? вторая опухоль?). Направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина», где при КТ ОГК 01.02.21 подтверждены изменения в легких, которые следует дифференцировать между метастатическим поражением легких и периферическим раком верхней доли правого легкого с метастатическим поражением внутригрудных лимфоузлов. В феврале 2021 г. выполнена трансбронхиальная биопсия лимфоузлов средостения. Цитологическое исследование: рак, больше данных за метастатическое поражение. С учетом анамнеза, результатов КТ и цитологического исследования состояние расценено как прогрессирование РМЖ. Начата комбинированная гормонотерапия по схеме: фулвестрант 500 мг в/м в 1-й, 15-й, 29-й дни, затем – по 500 мг в/м каждые 4 недели в комбинации с ингибитором CDK4/6 палбоциклибом 125 мг/сут. внутрь ежедневно в 1–21 дни, интервал 7 дней. При молекулярном исследовании выявлена мутация в экзоне 9 гена PIK3CA. На фоне лечения – небольшая положительная динамика в рамках стабилизации. При КТ ОГК 02.12.21: по сравнению с данными предыдущей КТ 14.04.2021, контрольное узловое уплотнение (метастаз) в S3 верхней доли правого легкого на границе со средней долей по-прежнему остается без динамики 1,6 × 1,3 см, дистальнее его сохраняются субсегментарные ателектазы; без динамики остаются и другие (дополнительные контрольные) очаги в легких (в верхних отделах S1 верхней доли правого легкого очаг 1,0 см, узловое уплотнение в S10 нижней доли левого легкого 1,3 × 1,1 см, другие множественные более мелкие (не контрольные) метастатические очаги размерами от 0,3 до 1,0 см). Появления новых узловых и инфильтративных изменений в легких не отмечено. Со стороны контрольных лимфоузлов в средостении отмечается следующая динамика: бифуркационные лимфоузлы незначительно сократились (с 3,6 × 1,5 до 3,2 × 1,5 см), два сливающихся между собой правых паратрахеальных лимфоузла без динамики – 2,6 × 1,8 см, аорто-пульмональный лимфоузел сократился с 2,5 × 0,8 до 1,9 × 0,8 см; лимфоузлы в корне правого легкого остаются без динамики – 1,1 × 0,75 см, в корне левого легкого – 1,2 × 0,5 см. В декабре 2021 г. появились жалобы на боли в правом бедре. При МРТ костей 26.01.2022: метастазы в верхней трети диафиза правой бедренной кости, шейке левой бедренной кости и костях таза. Сканирование костей 31.01.2022: множественные очаги в костях. При рентгенографии костей 07.02.22: в черепе определяются очаги литической деструкции (метастазы) с четко-нечеткими контурами; в ребрах очаги деструкции отчетливо не определяются. При

пересмотре КТ ОГК от 02.12.2021 в заднем отрезке 1-го ребра справа и в переднем отрезке 4-го ребра справа определяются мелкие очаги литической деструкции (метастазы); в костях таза без четких признаков костной деструкции, корковый слой прослеживается; в меж- и подвздошной области правой бедренной кости определяется участок литической деструкции с четко-нечеткими контурами, корковый слой в подвздошной области истончен (метастаз с угрозой патологического перелома). В остальных отделах без видимой деструкции. Проведен курс дистанционной лучевой терапии метастатического очага в правой бедренной кости в РД 7 Гр до СД 28 Гр, 4 фракции с 22.02.22 по 25.05.22. С учетом мутации в гене PIK3CA принято решение о проведении терапии по схеме: фулвестрант 500 мг в/м 1 раз в 28 дней + алпелисиб 300 мг в сутки внутрь ежедневно постоянно, терапия начата 17.02.22. По месту жительства начата терапия деносумабом 120 мг п/к 1 раз в 4 нед. При контрольной КТ 17.05.22 отмечается положительная динамика. Терапия продолжена. При контрольном обследовании в августе 2022 г.: при КТ ОГК и ОБП за период с мая 2022 г. отмечается незначительное сокращение отдельных метастатических очагов в легких, большинство очагов в легких остаются без динамики; сократились отдельные лимфоузлы средостения. Данных за метастатическое поражение органов брюшной полости и органов малого таза не выявлено. Метастаз в левой подвздошной кости с признаками вторичного остеосклероза. КТ костей при сравнении с исследованием от 17.05.2022: картина ранее выявленных очагов смешанной деструкции с четкими склерозированными контурами в крыльях обеих подвздошных костей, в горизонтальной ветви правой лонной кости и в теле L5 позвонка (мелкий ~5 мм) остается без существенной динамики (прежнее количество и размеры), корковый слой не нарушен, внекостных компонентов нет, новых очагов не выявлено; в бедренных костях при сравнении с исследованием от 17.05.2022 отмечается уменьшение плотности опухолевого узла в межвертельной области правой бедренной кости, появление более четких контуров деструкции и уменьшение внекостного компонента по передней и медиальной поверхностям кости, отмечается частичное восстановление тонкого фрагментированного коркового слоя – положительная динамика. В сентябре 2022 г. произошел патологический перелом верхней трети правой бедренной кости. 24.10.22 выполнена резекция проксимального сегмента правой бедренной кости с замещением дефекта эндопротезом тазобедренного сустава. При контрольном обследовании в декабре 2022 г. (КТ ОГК, ОБП, ОМТ): множественные очаговые уплотнения в легких (в зоне имевшихся метастазов), лимфоузлах в корнях легких и средостения остаются без динамики. Данных за метастатическое поражение органов брюшной полости и органов малого таза не выявлено. Метастазы с признаками вторичного остеосклероза в левой подвздошной кости остаются без динамики. Терапия продолжена. Проходит курсы реабилитации по поводу эндопротезирования правого тазобедренного сустава. Передвигается с помощью костыля с опорой под локоть. При контрольной КТ 04.04.23: за период

с 22.12.2022 множественные очаговые уплотнения в легких (в зоне имевшихся метастазов), лимфоузлах корней легких и средостения остаются без динамики. Без динамики остаются очаги пластической деструкции в теле правой и левой подвздошных костей (зоны имевшегося метастатического поражения с признаками вторичного остеосклероза). Отмечается появление метастатического узла в медиальных отделах S5 правой доли печени. При МРТ ОБП от 15.04.23: печень не увеличена, контуры ее ровные и четкие. В С6 метастаз 3 × 2,0 см, не исключен еще один мелкий подкапсульный метастаз; в нижних отделах С4 очаг 0,8 см в диаметре. Пациентке назначена гормонотерапия третьей линии по схеме эксеместан + эверолимус.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы предпочтение в лечении метастатического гормонозависимого РМЖ отдается малотоксичным, удобным в применении режимам. Комбинация гормонотерапии с ингибиторами CDK4/6 позволила увеличить не только ВБП, но и общую продолжительность жизни и не уступает по частоте достижения объективных эффектов ни одному из режимов химиотерапии [34, 35]. В связи с этим данная опция является стандартом первых линий терапии. Важным является вопрос выбора комбинаторного препарата гормонотерапии, последовательности назначения режимов комбинированной гормонотерапии, опций лечения после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6. Фулвестрант наряду с ингибиторами ароматазы является одним из основных препаратов гормонотерапии для лечения больных метастатическим люминальным РМЖ. Фулвестрант был одобрен для использования в комбинации со всеми тремя ингибиторами CDK4/6. В нашем наблюдении у пациентки имелось прогрессирование заболевания через 4 года после первичного лечения на фоне адъювантной гормонотерапии ИА. В данной ситуации оптимальным является назначение фулвестранта с ингибитором CDK4/6, что и было сделано. Длительность лечения составила около 1 года, что согласуется с результатами исследований в данной клинической ситуации. С учетом мутации в гене PIK3CA закономерно встал вопрос о назначении алпелисиба (в комбинации с фулвестрантом) во второй линии терапии, несмотря на то, что пациентка уже получала фулвестрант. Напомним, что в исследовании SOLAR-1 было продемонстрировано преимущество комбинации

алпелисиба с фулвестрантом (медиана ВБП 11,0 мес.) над фулвестрантом в монорежиме (5,7 мес.) у больных с мутацией PIK3CA в опухоли при прогрессировании на предшествующих линиях гормонотерапии [36]. Все больные в этом исследовании не принимали ранее фулвестрант и только 20 больных получали ранее ингибиторы CDK4/6. Информацию о целесообразности продолжения приема фулвестранта со сменой ингибитора CDK4/6 на алпелисиб мы можем почерпнуть из исследования ByLieve [37]. Это несравнимое исследование II фазы, изучающее эффективность комбинации алпелисиба и эндокринотерапии (фулвестранта или летроззола) у больных, ранее получавших ингибиторы CDK4/6. Больные были разделены на 3 когорты: в когорте А больные получали ранее комбинацию ингибиторов CDK4/6 с ИА, в когорте В – комбинацию ингибиторов CDK4/6 с фулвестрантом и в когорте С – любую эндокринотерапию или химиотерапию. В каждую когорту было включено по 112 больных. В рамках исследования больные когорты А и С получали фулвестрант с алпелисибом, больные когорты В – алпелисиб с летрозолом. Медиана ВБП в когорте С у больных, которые имели прогрессирование на терапии фулвестрантом в монорежиме (32% больных) или фулвестранте с ингибиторами CDK4/6 (23% больных), составила 5,4 мес. Это, конечно, меньше, чем медиана ВБП на терапии фулвестрантом и алпелисибом после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 с ИА, которая составила 7,3 мес. (когорты А исследования ByLieve), но все же позволяет использовать данную линию терапии. Это и было сделано в нашем клиническом наблюдении, что позволило добиться длительной, в течение 14 мес., стабилизации опухолевого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фулвестрант является одним из основных препаратов для гормонотерапии метастатического люминального РМЖ. Он показал свою эффективность в различных клинических ситуациях и в комбинации с различными таргетными препаратами. Наш клинический случай продемонстрировал возможность успешного использования фулвестранта в комбинации с алпелисибом после прогрессирования на терапии фулвестрантом и ингибитором CDK4/6. 

Поступила / Received 03.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2023

Принята в печать / Accepted 29.05.2023

Список литературы / References

1. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>.
2. Osborne C.K., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:233–247. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070909-182917>.
3. Gottardis M.M., Jordan V.C. Development of tamoxifen-stimulated growth of MCF-7 tumors in athymic mice after long-term antiestrogen administration. *Cancer Res*. 1988;48(18):5183–5187. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3409244/>.
4. Gottardis M.M., Wagner R.J., Borden E.C., Jordan V.C. Differential ability of antiestrogens to stimulate breast cancer cell (MCF-7) growth in Vivo and in Vitro. *Cancer Res*. 1989;49(17):4765–4769. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2758410/>.
5. Gottardis M.M., Jiang S.-Y., Jeng M.-H., Jordan V.C. Inhibition of tamoxifen-stimulated growth of an MCF-7 tumor variant in athymic mice by novel steroidal antiestrogens. *Cancer Res*. 1989;49(15):4090–4093. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2743303/>.
6. Gottardis M.M., Ricchio M.E., Satyaswaroop P.G., Jordan V.C. Effect of steroidal and nonsteroidal antiestrogens on the growth of a tamoxifen-stimulated human endometrial carcinoma (EnCa101) in athymic mice. *Cancer Res*. 1990;50(11):3189–3192. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2334915/>.
7. Bowler J., Lilley T.J., Pittam J.D., Wakeling A.E. Novel steroidal pure antiestrogens. *Steroids*. 1989;54(1):71–99. [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(89\)90076-7](https://doi.org/10.1016/0039-128x(89)90076-7).
8. Wakeling A.E., Dukes M., Bowler J.A. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer Res*. 1991;51(15):3867–3873. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1855205/>.

9. Dauvois S, White R, Parker M.G. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. *J Cell Sci*. 1993;106(Pt 4):1377–1388. <https://doi.org/10.1244/jcs.106.4.1377>.
10. Osborne C.K., Wakeling A., Nicholson R.I. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer*. 2004;90(1 Suppl.):S2–S6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601629>.
11. Howell A., Osborne C.K., Morris C., Wakeling A.E. ICI 182,780 (Faslodex): development of a novel, "pure" antiestrogen. *Cancer*. 2000;89(4):817–825. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000815\)89:4<817::aid-cnrcr14>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000815)89:4<817::aid-cnrcr14>3.0.co;2-6).
12. Tzukerman M.T., Esty A., Santiso-Mere D., Danielian P., Parker M.G., Stein R.B. et al. Human estrogen receptor transactivational capacity is determined by both cellular and promoter context and mediated by two functionally distinct intramolecular regions. *Mol Endocrinol*. 1994;8(1):21–30. <https://doi.org/10.1210/mend.8.1.8152428>.
13. Nicholson R.I., Gee J.M., Manning D.L., Wakeling A.E., Montano M.M., Katzenellenbogen B.S. Responses to pure antiestrogens (ICI 164384, ICI 182780) in estrogen-sensitive and -resistant experimental and clinical breast cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;761:148–163. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb31376.x>.
14. Harrison M., Laight A., Clarke D., Giles P., Yates Y. Pharmacokinetics and metabolism of fulvestrant after oral, intravenous and intramuscular administration in healthy volunteers. *EJC*. 2003;1(5):S171. [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(03\)90596-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(03)90596-9).
15. Robertson J.F., Harrison M.P. Equivalent single-dose pharmacokinetics of two different dosing methods of prolonged-release fulvestrant (Faslodex) in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(4):346–348. <https://doi.org/10.1007/s00280-003-0643-7>.
16. McCormack P., Sapunar F. Pharmacokinetic profile of the fulvestrant loading dose regimen in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8(4):347–351. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.040>.
17. Ohno S., Rai Y., Iwata H., Yamamoto N., Yoshida M., Iwase H. et al. Three dose regimens of fulvestrant in postmenopausal Japanese women with advanced breast cancer: results from a double-blind, phase II comparative study (FINDER1). *Ann Oncol*. 2010;21(12):2342–2347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq249>.
18. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J., Aschermannova A., Mauriac L., Kleeberg U.R. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3396–3403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.057>.
19. Osborne C.K., Phippen J., Jones S.E., Parker L.M., Ellis M., Come S. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3386–3395. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.10.058>.
20. Howell A., Robertson J.F., Abram P., Lichinitser M.R., Elledge R., Bajetta E. et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1605–1613. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.02.112>.
21. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4594–4600. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.8415>.
22. Di Leo A., Jerusalem G., Petruzella L., Torres R., Bondarenko I.N., Khasanov R. et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt337. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt337>.
23. Robertson J.F., Llombart-Cussac A., Rolski J., Feltl D., Dewar J., Macpherson E. et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4530–4535. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1136>.
24. Robertson J.F., Bondarenko I.N., Trishkina E., Dvorkin M., Panasci L., Manikhas A. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10063):2997–3005. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
25. Goetz M.P., Toi M., Campone M., Sohn J., Paluch-Shimon S., Huober J. et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–3646. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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).
30. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentis 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>.
31. Llombart-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>.
32. Johnston S.R., Kilburn L.S., Ellis P., Dodwell D., Cameron D., Hayward L. et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):989–998. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70322-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70322-X).
33. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L., Hrebien S., Garcia-Murillas I., Beaney M. et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2961–2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3061>.
34. 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).
35. 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>.
36. 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>.
37. Rugo H.S., Neven P., Saffie I., Park Y.H., De Laurentis M., Lerebours F. et al. Alpelisib + fulvestrant in patients with PIK3CA-mutated, HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC) who received chemotherapy or endocrine therapy (ET) as immediate prior treatment: BYLieve Cohort C primary results and exploratory biomarker analyses. *Cancer Res*. 2022;82(4):PD13–05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD13-05>.

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

Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии рака мочевого пузыря: опыт применения авелумаба

А.А. Грицкевич^{1,2}, Т.П. Байтман^{1,2✉}, bit.t@mail.ru, С.В. Мишугин³, А.Ю. Попов¹, Д.М. Ягудаев^{2,4}, Л.А. Фалалеева⁵, И.Г. Русаков⁶

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

² Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

⁴ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2

⁵ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

⁶ Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

Резюме

Ингибиторы иммунных контрольных точек произвели революцию в лечении уротелиальной карциномы. В настоящее время они входят в стандарты лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы. Поддерживающая терапия авелумабом признана наиболее эффективной по сравнению с другими ингибиторами иммунных контрольных точек. На данный момент платиносодержащая химиотерапия с последующей поддерживающей терапией авелумабом – единственный режим, достоверно увеличивший общую выживаемость больных распространенным раком мочевого пузыря. В статье представлен опыт поддерживающей терапии авелумабом на примере 3 клинических наблюдений пациентов с неоперабельными формами уротелиальной карциномы. Ретроспективно проанализирован опыт лечения 3 пациентов, достигших стабилизации при стандартной химиотерапии и получивших поддерживающую терапию авелумабом. Возраст пациентов составил от 66 до 79 лет, в исследование вошли двое мужчин и одна женщина. В двух случаях первично верифицирован мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, в одном – прогрессирование через 7 лет после начала лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Лишь в одном из случаев объемное образование мочевого пузыря было радикально удалено, при этом отдаленные метастазы выявлены через 20 мес. после операции, остальные пациенты не получали радикального лечения. Общее состояние позволило всем пациентам получить полный курс платиносодержащей химиотерапии (по схеме «гемцитабин + цисплатин» или «гемцитабин + карбоплатин»), достигнута частичная ремиссия. Поддерживающая иммунотерапия авелумабом была начата в течение месяца после завершения химиотерапии. Продолжительность поддерживающей терапии в настоящее время составляет от 3 до 17 мес., во всех случаях достигнута стабилизация онкологического процесса. Ни в одном из случаев не отмечено клинически значимых нежелательных побочных эффектов. Представленный нами опыт поддерживающей иммунотерапии авелумабом соответствует мировой практике и иллюстрирует эффективность и безопасность данного препарата.

Ключевые слова: авелумаб, ингибиторы контрольных точек, поддерживающая иммунотерапия, рак мочевого пузыря, уротелиальная карцинома, метастатический рак

Для цитирования: Грицкевич А.А., Байтман Т.П., Мишугин С.В., Попов А.Ю., Ягудаев Д.М., Фалалеева Л.А., Русаков И.Г. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии рака мочевого пузыря: опыт применения авелумаба. *Медицинский совет.* 2023;17(11):48–55. <https://doi.org/10.21518/ms2023-244>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immune checkpoint inhibitors in bladder cancer therapy: the experience with avelumab

Alexander A. Gritskevich^{1,2}, Tatiana P. Baitman^{1,2✉}, bit.t@mail.ru, Sergei V. Mishugin³, Anatoly Yu. Popov¹, Daniel M. Yagudaev^{2,4}, Lidiya A. Falaleeva⁵, Igor G. Rusakov⁶

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

² RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

⁴ Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2, Budaevskaya St., Moscow, 129128, Russia

⁵ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

⁶ Pletnev City Clinical Hospital; 32, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Immune checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of urothelial carcinoma. They are now part of the standard of care for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Maintenance therapy with avelumab has been found to be the most effective compared to other immune checkpoint inhibitors. To date, platinum-containing chemotherapy followed by maintenance therapy with avelumab is the only regimen that has significantly improved overall survival in patients with

advanced bladder cancer. The article presents the experience of maintenance therapy with avelumab on the example of 3 clinical cases of patients with inoperable forms of urothelial carcinoma. The experience of treating 3 patients who achieved stabilization with standard chemotherapy and received maintenance therapy with avelumab was retrospectively analyzed. The age of the patients ranged from 66 to 79 years, the study included two men and one woman. In two cases, muscle-invasive bladder cancer was initially verified, in one – progression 7 years after the start of treatment for non-muscle-invasive bladder cancer. Only in one of the cases, the volumetric formation of the bladder was radically removed, while distant metastases were detected 20 months after the operation, the rest of the patients did not receive radical treatment. The general condition allowed all patients to receive a full course of platinum-containing chemotherapy (gemcitabine + cisplatin or gemcitabine + carboplatin), partial remission was achieved. Maintenance immunotherapy with avelumab was started within a month of completion of chemotherapy. The duration of maintenance therapy currently ranges from 3 to 17 months; stabilization of the oncological process has been achieved in all cases. No clinically significant adverse side effects were noted in any of the cases. Our experience of maintenance immunotherapy with avelumab corresponds to world practice and illustrates the efficacy and safety of this drug.

Keywords: avelumab, checkpoint inhibitors, maintenance immunotherapy, bladder cancer, urothelial carcinoma, metastatic cancer

For citation: Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V., Popov A.Y., Yagudaev D.M., Falaleeva L.A., Rusakov I.G. Immune checkpoint inhibitors in bladder cancer therapy: the experience with avelumab. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):48–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-244>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В России заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) в 2021 г. составила 2,7% среди всех онкологических заболеваний, заняв 11-е место в структуре онкозаболеваемости обоих полов. Стандартизированный показатель заболеваемости РМП составил 5,6 (11,3 – у мужчин и 2,0 – у женщин) на 100 000 населения. Средний возраст заболевших составлял 67,4 года [1]. Мировая статистика в целом сходится с данными по РФ: стандартизированный показатель заболеваемости 5,6 (9,5 – у мужчин и 2,4 – у женщин) на 100 000 населения. По данным мировой статистики, в 2020 г. РМП занял 10-е место в общей структуре онкологической заболеваемости и 13-е – в структуре смертности от онкологических заболеваний¹. Риск развития РМП возрастает с увеличением возраста пациентов: более 90% диагнозов приходится на людей старше 55 лет² [2, 3]. Пятилетняя выживаемость для РМП в целом составляет 95,8%, однако при метастатическом поражении этот показатель не превышает 5% [2].

ХИМИОТЕРАПИЯ НА ОСНОВЕ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ

В настоящее время в качестве 1-й линии терапии при местнораспространенных и диссеминированных формах РМП рекомендованы многокомпонентные режимы, основанные на цисплатине: гемцитабин/цисплатин (GC); метотрексат, цисплатин, винбластин с доксорубицином или без него (MCV или MVAC) (рис. 1) [4, 5]. Терапия на основе цисплатина характеризуется относительно высокой частотой объективного ответа (ЧОО) и медианой общей выживаемости (ОВ): 45–50% и 15 мес. соответственно [6–8]. При этом цисплатинсодержащая терапия весьма токсична, что является причиной ряда значимых ограничений при назначении подобных схем лечения.

Около 50% пациентов с метастатическим РМП (мРМП) исходно не могут получать цисплатин: в связи с низким соматическим статусом (ECOG $\geq$ 2), сопутствующими

заболеваниями (снижение слуха или периферическая полинейропатия $\geq$ II степени) или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин) [9, 10]. Терапия карбоплатином является стандартной альтернативой, однако, помимо меньшей токсичности, ее отличает низкая эффективность [10, 11]. Кроме того, пациенты считаются непригодными для любой ХТ на основе платины как для цисплатина, так и для карбоплатина при Performance Status (общем состоянии, PS) $>$ 2, СКФ $<$ 30 мл/мин или при сочетании PS = 2 и СКФ $>$ 30 мл/мин, но $<$ 60 мл/мин, поскольку доказано, что клинический исход в этой группе неблагоприятен вне зависимости от применения препаратов платины [11].

Длительной ремиссии удастся достичь лишь у 10% пациентов, получающих ХТ на основе цисплатина [12]. Практически у всех больных мРМП, получающих в качестве первой линии цисплатинсодержащую ХТ, со временем происходит прогрессирование основного заболевания. Эффективность стандартной цитотоксической терапии второй линии невелика: общая ЧОО менее 10%, медиана ОВ – 7 мес. [13].

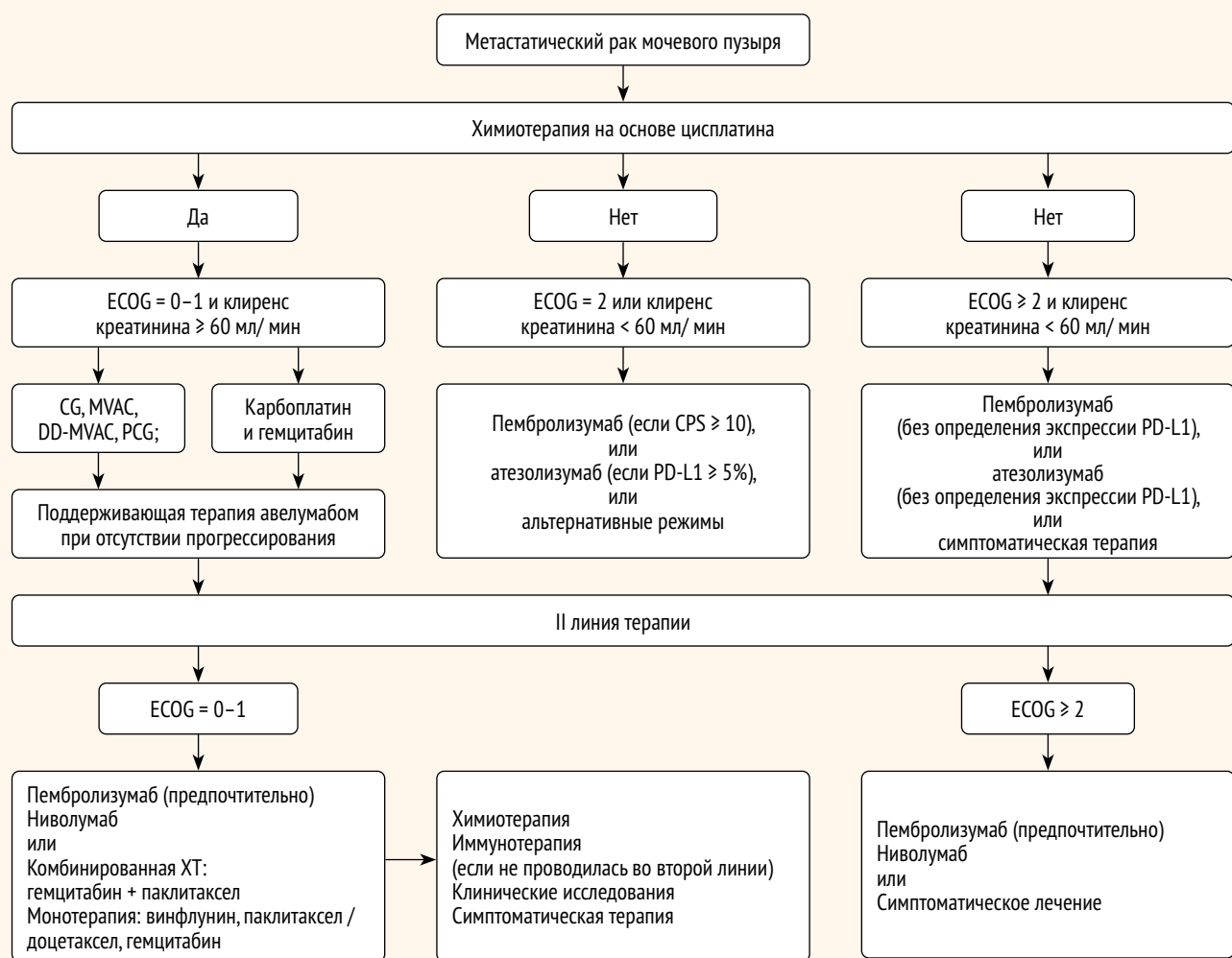
ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), впервые одобренные для лечения распространенного РМП в 2016 г., показали 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 [14]. Эти препараты являются гуманизированными моноклональными антителами из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом. Они связываются непосредственно с лигандом программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1) и блокируют его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1, таким образом, способствуя прекращению опосредованного PD-L1/PD-1-подавления иммунного ответа и вызывая реактивацию противоопухолевого иммунитета. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению опухоли [15–22].

¹ <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>.

² Там же.

- **Рисунок 1.** Алгоритм лечения больных метастатическим раком мочевого пузыря [4]
 ● **Figure 1.** Algorithm for the treatment of patients with metastatic bladder cancer [4]



В последние годы иммунотерапия ингибиторами иммунных контрольных точек (ИКТ) стала альтернативным вариантом лечения и способствовала улучшению результатов лечения мРМП. В 2016 г. 5 ингибиторов ИКТ (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, ниволумаб и пембролизумаб) были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Одобрение пембролизумаба было основано на исследовании 3-й фазы KEYNOTE-045, подтвердившей превосходство пембролизумаба над ХТ в отношении ОВ и продолжительности ответа на терапию [23]. Прочие ингибиторы ИКТ были одобрены для терапии мРМП на основании предварительных однокрупных исследований. При этом дурвалумаб и атезолизумаб были исключены из стандарта в 2021 г., поскольку не прошли по критериям постмаркетинговых требований FDA. Атезолизумаб и пембролизумаб получили ускоренное одобрение FDA и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) в качестве препаратов первой линии лечения мРМП у PD-L1-положительных пациентов, не подходящих для терапии цисплатином. В 2020 г. была доказана эффективность поддерживающей терапии авелумабом: выявлено улучшение ОВ у пациентов без прогрессирования заболевания после ХТ первой линии [24].

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Несмотря на преимущества иммунотерапии, для многих пациентов терапия ингибиторами ИКТ недостаточно эффективна. Исследования последних лет верифицировали многочисленные потенциальные терапевтические мишени при РМП, что дало несколько новых направлений таргетной терапии мРМП. Эрдафитиниб, пероральный ингибитор рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), был одобрен для лечения больных мРМП с поврежденными FGFR на основании исследования фазы 2, в котором частота ответов на препарат (ЧО) достигла 40% [25]. К сожалению, этот препарат допустим к применению менее 20% больными мРМП, кроме того, еще не получены результаты 3-й фазы исследования [26].

КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

Конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) были разработаны для «избирательной доставки» сильнодействующих цитотоксических препаратов к антигенэкспрессирующим опухолевым клеткам путем связывания цитотоксинов с моноклональными антителами. Это новая,

многообещающая терапевтическая опция для пациентов с мРМП. Энфортумаб ведотин (EV) представляет собой ADC с разрушающим микротрубочки агентом: монометилаури-статин E (MMAE), соединенный посредством протеазарас-щепляемого линкера с моноклональным антителом к нектину-4, белку, высоко экспрессируемому при РМП [27]. В настоящее время EV одобрен для лечения мРМП при неэффективности ХТ препаратами платины и ИКТ³.

Сацитумаб говитекан (SG) представляет собой конъюгат моноклонального антитела к Trog-2, ингибитор топо-изомеразы SN-38 и гидролизующий линкер. Препарат показал значительную эффективность в ходе 1-й и 2-й фаз исследования и был в ускоренном порядке одобрен FDA для лечения мРМП в апреле 2021 г. [28].

Помимо нектин-4 и Trog-2, в настоящее время несколько других антител (в частности HER-2 и SLITRK6) представляются многообещающими и находятся в стадии разработки в текущих исследованиях [26].

АВЕЛУМАБ

Авелумаб представляет собой внутривенно вводимое человеческое моноклональное антитело IgG1 (mAb), которое блокирует взаимодействие PD-L1 с его рецепторами PD-1 и B7.1 на Т-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках. Этот препарат воздействует как на адаптивную, так и на врожденную иммунную функцию [29].

Авелумаб был одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации в качестве монотерапии в первой линии при РМП не так давно – в сентябре 2021 г. На сегодняшний день авелумаб входит в стандарты лечения метастатической карциномы Меркеля и местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы, однако его терапевтические возможности не исчерпаны. Изучение препарата активно продолжается: в настоящее время проводится 133 клинических исследования авелумаба при различных заболеваниях, в моно- и комбинированной терапии (по состоянию на 24.04.2023 г.)⁴.

Несмотря на активное развитие других направлений терапии мРМП, иммунотерапия ингибиторами ИКТ остается одним из наиболее изученных и эффективных подходов.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Наш опыт поддерживающей терапии авелумабом представлен 3 клиническими наблюдениями пациентов с уротелиальной карциномой.

Пациентка 1, 66 лет, РМП впервые выявлен в 2013 г. Выполнена трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР МП), верифицирован РМП pT1aN0M0 умеренной дифференцировки. В течение 2 лет находилась под наблюдением, в 2015 и 2016 гг. – местные рецидивы, по поводу чего выполнены ТУР МП. В 2020 г. выявлено прогрессирование РМП до мышечно-инвазивной формы, в связи с чем 06.08.2020 выполнена передняя экзентерация малого таза

с формированием мочевого резервуара по Брикеру. При контрольной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) через 20 мес. после операции выявлены вторичные изменения парааортальных и аортокавальных лимфатических узлов, утолщение средней трети левого мочеточника. При диагностической пункции парааортального лимфатического узла верифицирован метастаз уротелиальной карциномы умеренной дифференцировки, по данным позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) изменения левого мочеточника признаны доброкачественными, постоперационными. В мае 2022 г. начата ХТ по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² + цисплатин 70 мг/м²», проведено 6 циклов. При контрольной МСКТ органов брюшной полости отмечено уменьшение размеров и изменение структуры ранее определяемых изменений лимфоузлов (максимальный размер при контрольном исследовании – 22 x 12 мм, до начала ХТ – 41 x 27 мм). По данным контрольных МСКТ органов грудной клетки и магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза – без признаков прогрессирования. По завершении ХТ назначена поддерживающая терапия авелумабом 800 мг в/в капельно 1 раз в 14 суток до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. При контрольном обследовании через 3 мес. после начала поддерживающей терапии определена стабилизация онкологического процесса, терапия авелумабом продолжена.

Пациент 2, 79 лет, РМП верифицирован в 2016 г., по данным гистологического исследования материала, полученного при ТУР, верифицирована папиллярная уротелиальная мышечно-неинвазивная карцинома высокой дифференцировки, без опухолевого роста в дне и краях резекции. Проведена внутривезикулярная терапия (ВПХТ) доксорубицином 50 мг, 1 раз в неделю в течение 5 нед. В связи с отказом пациента от радикальной цистэктомии продолжено динамическое наблюдение, при контрольных цистоскопиях от 2016–2019 г. – без признаков рецидива, в течение 2020 г. не обследовался. По данным ПЭТ-КТ от июня 2021 г. выявлены участки патологической метаболически активной ткани неопластического характера в образовании правой стенки мочевого пузыря, мелких подпочечных лимфоузлах слева, медиастинальном лимфоузле, множественных лимфоузлах забрюшинного пространства и малого таза. При цитологическом исследовании мочи на атипичные клетки, а также гистологическом исследовании материала биопсии подпочечных лимфоузлов верифицирована низкодифференцированная уротелиальная карцинома. В июле 2021 г. начата ХТ по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² + цисплатин 30 мг/м²». При контрольной ПЭТ-КТ после 3 циклов ХТ выявлена частичная ремиссия: отмечено уменьшение образования правой стенки мочевого пузыря, уменьшение размеров и регресс патологического метаболизма радиофармакологического препарата (РФП) подпочечных и забрюшинных лимфатических узлов. При контрольном обследовании после завершения курса ХТ не выявлено значимой динамики. С декабря 2021 г. начата иммунотерапия авелумабом. На данный момент проведено 30 курсов иммунотерапии, по данным ПЭТ-КТ от 19.03.23 г. сохраняется стабилизация онкологического процесса.

³ <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-21-24-february-2022>.

⁴ <https://clinicaltrials.gov/>.

Пациент 3, 76 лет, ТУР МП выполнена в июле 2022 г. При гистологическом исследовании выявлена папиллярная уротелиальная карцинома низкой дифференцировки с инвазивным ростом в собственную и мышечную пластинки мочевого пузыря. По данным МРТ органов малого таза от 30.07.22 г., по передней, задней, левой боковой стенкам мочевого пузыря определяется объемное образование с ограничением диффузии на ADC-карте. Отмечено увеличение внутренних и наружных подвздошных лимфатических узлов, преимущественно слева (до 13 мм). В костях таза (правой половине крестца, обеих подвздошных костях), вертельной области правой бедренной кости определяется пять участков замещения костного мозга метастатическими очагами с низкой интенсивностью МР-сигнала на T1ВИ, размерами до 9 мм. При МСКТ органов грудной клетки патологических изменений не выявлено. По данным МРТ органов брюшной полости обнаружены парааортальные и паракавазные лимфатические узлы размерами до 13 мм, левосторонняя пиелозктазия. С августа по декабрь 2022 г. проведено 6 циклов ХТ по схеме «гемцитабин 1000 мг/м² + карбоплатин 300 мг/м²». Лечение сопровождалось гематологической токсичностью 1–2-й степени. При контрольной МРТ органов брюшной полости после окончания курса ХТ выявлен регресс забрюшинной лимфаденопатии (с 13 до 7 мм), уменьшение пиелозктазии, слабopоложительная динамика в отношении метастазов в костную ткань (с 65 x 15 мм до 50 x 15 мм). При контрольном обследовании через месяц после завершения ХТ не отмечено выраженной динамики, пациенту рекомендована поддерживающая иммунотерапия (авелумаб 800 мг в/в каждые 14 сут.). При контрольном обследовании через 4 мес. после начала иммунотерапии стабилизация онкологического процесса подтверждена.

Обобщим данные по рассмотренной группе пациентов. Возраст составил 66–79 (66, 76, 79) лет, в исследование

вошли двое мужчин и одна женщина. В двух случаях первично верифицирован мышечно-инвазивный РМП, в одном – в течение 7 лет до прогрессирования имело место наблюдение за пациентом с немышечно-инвазивным РМП. Лишь в одном из случаев объемное образование мочевого пузыря было радикально удалено, при этом отделенные метастазы выявлены через 20 мес. после операции, остальные пациенты не получали радикального лечения. Общее состояние позволило всем пациентам получить полный курс платиносодержащей ХТ (по схеме «гемцитабин + цисплатин» или «гемцитабин + карбоплатин»), достигнута частичная ремиссия. Поддерживающая иммунотерапия авелумабом была начата в течение месяца после завершения ХТ. Продолжительность поддерживающей терапии в настоящее время составляет 3–17 (3, 4, 17) мес., во всех случаях достигнута стабилизация онкологического процесса. Ни в одном из случаев не отмечено клинически значимых нежелательных побочных эффектов.

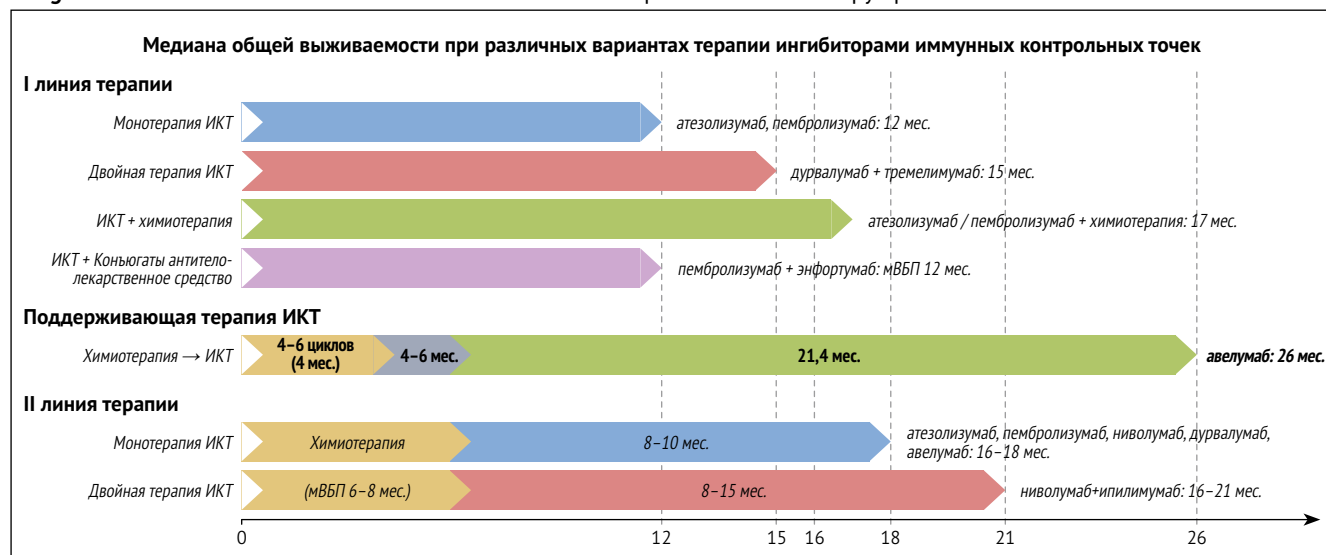
ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время авелумаб входит в стандарты лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы. Поддерживающая терапия авелумабом признана наиболее эффективной по сравнению с другими ИКТ (рис. 2).

Отличительной особенностью авелумаба, по сравнению с большинством одобренных в настоящее время моноклональных антител, является то, что он обладает антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью за счет сохранения нативной Fc-области [30, 31]. Что немаловажно, антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность авелумаба не вызывает лизис иммунных клеток, несмотря на экспрессию последними PD-L1. Как доклинические модели, так и клинические исследования

● **Рисунок 2.** Оценка медианы ОВ при различных вариантах терапии ИКТ

● **Figure 2.** Median OS estimates with different immune checkpoint inhibitor therapy options



Примечание: В первой линии: ОВ около 12 мес. при монотерапии ИКТ; ОВ 15–17 мес. при лечении комбинацией анти-PD1/PD-L1 с ХТ или анти-CTLA-4 (статистически не значимо в исследованиях). Применение пембролизумаба с энфортумабом ведением не позволило достичь медианы ОВ, однако медиана ВБП составила 12 мес., что указывает на значимость продолжения исследования данной комбинации препаратов. Поддерживающая терапия авелумабом добавляет 21,4 мес. mOS к 4–6 мес. химиотерапии первой линии у пациентов, достигших стабилизации или ответивших на ХТ, что на сегодняшний день представляет собой самую продолжительную выживаемость для пациентов с мРМП. Во второй линии: ИКТ добавляют 8–15 мес. к ОВ после ХТ, при этом ОВ составляет 16–21 мес. [29].

доказали отсутствие значимого опосредованного авелумабом лизиса PD-L1+ иммунных клеток, что, вероятно, связано с более низкой плотностью PD-L1 на иммунных клетках по сравнению с опухолевыми клетками [29, 31].

Наиболее значимым среди исследований этого препарата является многоцентровое рандомизированное открытое параллельное комплексное исследование JAVELIN Bladder.

В ходе исследования Ib-фазы JAVELIN 249 больных уротелиальной карциномой получали авелумаб в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. PD-L1-положительными считали пациентов, уровень экспрессии PD-L1 у которых достигал $\geq 5\%$. Среди пациентов с прогрессированием на терапии препаратами платины ЧОО составила 17% [31]. У 42 пациентов, получавших авелумаб по поводу местнораспространенного РМП, удалось достичь ЧОО 18,2% (95% ДИ, 8,2–32,7%), средняя ВБП составила 11,6 нед., а медиана ОВ – 13,7 мес. (95% ДИ). Уровень выживаемости в течение 1 года составил 54,3%. При этом положительный ответ имел место независимо от экспрессии PD-L1, однако у пациентов с экспрессией PD-L1 ОВ и ВБП были выше. Нежелательные побочные эффекты (НПЭ) 3-й и более степени имели место в 6,8% случаев: наиболее частыми из них были слабость, реакция на инфузию, тошнота [22]. Через 2 года наблюдения медиана ОВ составила 7 мес. (95% ДИ, 5,9–8,5 мес.), двухлетняя ОВ – 20,1% (95% ДИ, 15,2–25,4%) со средней продолжительностью ответа 20,5 мес. (95% ДИ). Более длительная ОВ достигнута у пациентов, давших положительный ответ на лечение в первые 3 мес. терапии (95% ДИ, 18,9 мес., против 7,1 мес., 95% CI 5,2–9,0 мес.) [32].

В ходе III фазы исследования JAVELIN Bladder 100, пациенты, достигшие частичного или полного ответа или стабилизации после терапии первой линии (цисплатин или карбоплатин, гемцитабин, не менее 4 курсов), были рандомизированы 1:1 для сравнения оптимальной поддерживающей терапии и комбинации авелумаба с оптимальной поддерживающей терапией после интервала без терапии, составившего 4–10 нед. В исследование были включены 700 пациентов. В группе пациентов, получавших авелумаб, медиана ОВ составила 21,4 мес. против 14,3 мес. у пациентов, получавших стандартную терапию (ОР = 0,69; 95% ДИ, 0,56–0,86; $p = 0,001$) [24]. Поддерживающая терапия авелумабом добавила 21,4 мес. медианы ОВ к 4–6 мес. у пациентов, получавших ХТ первой линии и достигших стабилизации или положительной динамики. В общей сложности это 25–27 мес., что на сегодняшний день представляет собой самую продолжительную ОВ для пациентов с мРМП [33].

При этом доля пациентов, получивших терапию последующих ступеней, была выше в группе, которая проходила

терапию с авелумабом (53% против 9%). Нежелательные побочные эффекты (НПЭ) были зарегистрированы у 17% пациентов из группы авелумаба и не зарегистрированы в контрольной группе, наиболее частым из них было повышение уровня ферментов поджелудочной железы [24, 34]. Таким образом, в ходе III фазы JAVELIN Bladder 100 было подтверждено, что монотерапия авелумабом в режиме поддерживающей терапии достоверно увеличивает ОВ у пациентов с местнораспространенным или метастатическим РМП без признаков прогрессирования после завершения платиносодержащей терапии первой линии. JAVELIN Bladder 100 стало первым исследованием, в рамках которого был изучен и доказал свою эффективность подход поддерживающей терапии иммуноонкологическим препаратом у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РМП. При этом на сегодняшний день другие иммуноонкологические препараты, исследовавшиеся в первой линии терапии у пациентов с местнораспространенным или мРМП, не продемонстрировали увеличение ОВ [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный нами опыт поддерживающей иммунотерапии авелумабом соответствует мировой практике и иллюстрирует эффективность и безопасность данного препарата. В настоящее время авелумаб входит в стандарты лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы. Поддерживающая терапия авелумабом признана наиболее эффективной по сравнению с другими ИКТ, добавляя 21,4 мес. медианы ОВ к 4–6 мес. у пациентов, получавших ХТ первой линии и достигших стабилизации или положительной динамики. На данный момент платиносодержащая ХТ с последующей поддерживающей терапией авелумабом – единственный режим, достоверно увеличивший ОВ пациентов с распространенным РМП. В целом ИКТ значительно изменили парадигму лечения мРМП, значимо увеличив продолжительность жизни пациентов. Положительное влияние поддерживающей иммунотерапии по сравнению с ХТ второй линии доказано, однако результаты моноиммунотерапии или иммунотерапии в комбинации с ХТ в качестве первой линии лечения значимо хуже стандартной ХТ первой линии. Сегодня активно изучаются комбинации ИКТ и конъюгатов антител, а также определяются новые биомаркеры эффективности иммунотерапии. 

Поступила / Received 16.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2022. 252 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%98%D0%A1%202021%D0%98%D0%BB.%20%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F.pdf.
- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Schachzadova O.A. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2022. 252 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%98%D0%A1%202021%D0%98%D0%BB.%20%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F.pdf.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Теплов А.А., Грицкевич А.А., Степанова Ю.А., Мирошкина И.В., Пьянкин С.С., Дунаев С.А. и др. Первично-множественный рак переходноклеточного эпителия: диагностика и особенности течения заболевания. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2018;(4):22–28. Режим

- доступна: <https://ecuro.ru/en/article/primary-multiple-cancer-translational-epithelium-diagnostics-and-peculiarities-disease>.
 Teplov A.A., Gritskevich A.A., Stepanova Yu.A., Miroshkina I.V., Pyanikin S.S., Dunaev S.A. et al. Primary-multiple cancer of transitional epithelium: diagnostics and peculiarities of the disease. *Experimental and Clinical Urology* 2018;(4):22–28. (In Russ.) Available at: <https://ecuro.ru/en/article/primary-multiple-cancer-translational-epithelium-diagnostics-and-peculiarities-disease>.
4. 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*. 2022;12(3s2-1):589–606. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606>
 Gladkov O.A., Zukov R.A., Matveev V.B., Mitin T., Nosov D.A., Popov A.M. Practical recommendations for the drug treatment of bladder cancer. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):589–606. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-589-606>.
 5. Грицкевич А.А., Попов А.Ю., Русаков И.Г., Возный Э.К., Макаров В.А., Гриднев Д.И. и др. Вторая линия терапии метастатической уротелиальной карциномы. Клинический случай применения препарата винфлунина. *Медицинский совет*. 2022;16(9):95–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-95-103>.
 Gritskevich A.A., Popov A.Yu., Rusakov I.G., Vozniy E.K., Makarov V.A., Gridnev D.I. et al. Second line therapy for metastatic urothelial carcinoma. Clinical case of vinflunine use. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):95–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-95-103>.
 6. 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>.
 7. 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>.
 8. 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>.
 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>.
 10. 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).
 11. 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.2011.373571>.
 12. Loeferer 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>.
 13. Gómez De Liaño A., Durán 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>.
 14. 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. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-58-64>.
 Gritskevich A.A., Baitman T.P., Mishugin S.V., Popov A.Yu., Oganyan V.A., Rusakov I.G., Kostin A.A. Atezolizumab (Tecentriq) 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>.
 15. 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>.
 16. 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).
 17. 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).
 18. 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).
 19. 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).
 20. Massard C., Gordon M.S., Sharma S., Raffi 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>.
 21. 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).
 22. 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>.
 23. Fradet Y., Bellmunt J., Vaughn D.J., Lee J.L., Fong L., Vogelzang N.J. et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(6):970–976. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz127>.
 24. 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>.
 25. Loriot Y., Necchi A., Park S.H., Garcia-Donas J., Huddart R., Burgess E. et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;381(4):338–348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817323>.
 26. Padua T.C., Moschini M., Martini A., Pederzoli F., Nocera L., Marandino L. et al. Efficacy and toxicity of antibody-drug conjugates in the treatment of metastatic urothelial cancer: A scoping review. *Urol Oncol*. 2022;40(10):413–423. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.07.006>.
 27. Hoffman-Censits J.H., Lombardo K.A., Parimi V., Kamanda S., Choi W., Hahn N.M. et al. Expression of Nectin-4 in bladder urothelial carcinoma, in morphologic variants, and nonurothelial histotypes. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2021;29(8):619–625. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000938>.
 28. Tagawa S.T., Balar A.V., Petrylak D.P., Kalebastary A.R., Loriot Y., Flechon A. et al. TROPY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*. 2021;39(22):2474–2485. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03489>.
 29. Heery C.R., O'Sullivan-Coyne G., Madan R.A., Cordes L., Rajan A., Rauckhorst M. et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):587–598. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30239-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30239-5).
 30. Grenga I., Donahue R.N., Lepone L.M., Richards J., Schlom J. A fully human IgG1 anti-PD-L1 MAb in an in vitro assay enhances antigen-specific T-cell responses. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(5):e83. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.27>.
 31. Boyerinas B., Jochems C., Fantini M., Heery C.R., Gulley J.L., Tsang K.Y., Schlom J. Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity of a novel anti-pd-l1 antibody avelumab (MSB0010718C) on human tumor cells. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(10):1148–1157. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0059>.
 32. Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaity R. et al. Avelumab in Metastatic Urothelial Carcinoma after Platinum Failure (JAVELIN Solid Tumor): Pooled Results from Two Expansion Cohorts of an Open-Label, Phase 1 Trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):51–64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30900-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30900-2).
 33. Apolo A.B., Ellerton J.A., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M.S., Aljumaity R. et al. Avelumab as Second-Line Therapy for Metastatic, Platinum-Treated Urothelial Carcinoma in the Phase Ib JAVELIN Solid Tumor Study: 2-Year Updated Efficacy and Safety Analysis. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001246. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001246>.
 34. Maiorano B.A., De Giorgi U., Ciardiello D., Schinzari G., Cisternino A., Tortora G., Maiello E. Immune-Checkpoint Inhibitors in Advanced Bladder Cancer: Seize the Day. *Biomedicines*. 2022;10(2):411. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020411>.
 35. Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Valderrama B.P., Gurney H. et al. Maintenance Avelumab + Best Supportive Care (BSC) versus BSC Alone after Platinum-Based First-Line (1L) Chemotherapy in Advanced Urothelial Carcinoma (UC): JAVELIN Bladder 100 Phase III Interim Analysis. *J Clin Oncol*. 2020;38:1BA1. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA1.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Грицкевич, Д.М. Ягудаев, И.Г. Русаков

Концепция и дизайн исследования – Т.П. Байтман, С.В. Мишугин, А.Ю. Попов

Написание текста – Т.П. Байтман

Сбор и обработка материала – Т.П. Байтман, С.В. Мишугин

Обзор литературы – Т.П. Байтман

Перевод на английский язык – Т.П. Байтман

Анализ материала – Т.П. Байтман, А.Ю. Попов

Статистическая обработка – Л.А. Фалалеева

Редактирование – А.А. Грицкевич, А.Ю. Попов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Грицкевич, А.Ю. Попов, И.Г. Русаков

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander A. Gritskevich, Daniel M. Yagudaev, Igor G. Rusakov

Study concept and design – Tatiana P. Baitman, Sergei V. Mishugin, Anatoly Yu. Popov

Text development – Tatiana P. Baitman

Collection and processing of material – Tatiana P. Baitman, Sergei V. Mishugin

Literature review – Tatiana P. Baitman

Translation into English – Tatiana P. Baitman

Material analysis – Tatiana P. Baitman, Anatoly Yu. Popov

Statistical processing – Lidiya A. Falaleeva

Editing – Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov

Approval of the final version of the article – Alexander A. Gritskevich, Anatoly Yu. Popov, Igor G. Rusakov

Информация об авторах:

Грицкевич Александр Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением хирургического лечения урологических заболеваний, 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 хирургического лечения урологических заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ассистент 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/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Мишугин Сергей Владимирович, к.м.н., заведующий онкоурологическим отделением, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <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

Ягудаев Даниэль Меерович, д.м.н., профессор кафедры эндоскопической урологии и ультразвуковой диагностики, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заведующий отделением онкоурологии, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будаевская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Фалалеева Лидия Александровна, врач-онколог, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-2315-6457>; lidochka924@yandex.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

Information about the authors:

Alexander A. Gritskevich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical treatment of urological Diseases, 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, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5160-925X>; grekaa@mail.ru

Tatiana P. Baitman, Researcher of the Department of Surgical treatment of urological Diseases, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; Assistant of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3646-1664>; bit.t@mail.ru

Sergei V. Mishugin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncourological Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, 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

Daniel M. Yagudaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endoscopic Urology and Ultrasound Diagnostics, RUDN University; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Oncourology Department, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2, Budaevskaya St., Moscow, 129128, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Lidiya A. Falaleeva, Oncologist, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2315-6457>; lidochka924@yandex.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

Дискуссионная статья: понимаем ли мы роль локальных методов лечения после олигопрогрессирования рака яичников на ингибиторах PARP?

А.А. Румянцев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

А.К. Заренкова², <https://orcid.org/0000-0002-3095-0088>, nastua-zar@mail.ru

В.Ю. Кирсанов³, <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>, kivladislav@yandex.ru

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

² Подольская областная клиническая больница; 142110, Россия, Московская область, Подольск, ул. Кирова, д. 38

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Появление ингибиторов PARP (поли-(АДФ-рибозы)-полимеразы) – самое значительное событие в лечении распространенного рака яичников за последние десятилетия, первым препаратом этого класса стал олапариб. Препарат продемонстрировал свою эффективность на многих этапах лечения различных онкологических заболеваний, но максимальную клиническую эффективность он демонстрирует в первоначальном лечении BRCA-ассоциированного или HRD-позитивного рака яичников. В клинических исследованиях III фазы SOLO1 (n = 391) и PAOLA-1 (n = 806) олапариб позволил снизить относительный риск прогрессирования заболевания на 67 и 59%, риска смерти – на 45 и 38% соответственно. В то же время лечение пациенток с прогрессированием после терапии ингибиторами PARP вызывает обоснованные сложности у клиницистов, что связано со многими аспектами, в первую очередь – отсутствием отдельных разработанных подходов к лечению этой категории пациенток. В рамках данной дискуссионной статьи на примере лечения конкретной пациентки обобщены современные данные об особенностях течения опухолевого процесса после прогрессирования на ингибиторах PARP и возможные пути к решению проблемы лекарственной резистентности у таких пациенток. В обсуждаемом клиническом случае у женщины 50 лет с метастатическим первично-множественным BRCA-ассоциированным опухолями (2005 г. – рак молочной железы, 2018-й – рак яичников) поддерживающая терапия олапарибом после комбинированного лечения обеспечила 2-летнюю ремиссию опухолевого процесса, после чего было отмечено олигопрогрессирование рака яичников. По данным ПЭТ-КТ отмечено метастатическое поражение лимфатического узла в левой подвздошной области, без других прогрессирующих проявлений заболевания, по поводу чего выполнена лапароскопическая подвздошная лимфаденэктомия слева с последующим продолжением терапии олапарибом до прогрессирования или непереносимой токсичности. Срок терапии олапарибом от выполнения локального лечения на момент публикации этой статьи составляет 23 мес. В статье приведено подробное обоснование выбранной нестандартной тактики лечения и приведены результаты последних исследований, поддерживающих принятые решения.

Ключевые слова: олапариб, рак яичников, BRCA, HRD, SOLO1, PAOLA-1, олигопрогрессирование, вторичная циторедукция

Для цитирования: Румянцев А.А., Заренкова А.К., Кирсанов В.Ю. Дискуссионная статья: понимаем ли мы роль локальных методов лечения после олигопрогрессирования рака яичников на ингибиторах PARP? *Медицинский совет.* 2023;17(11):56–63. <https://doi.org/10.21518/ms2023-176>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Discussion article: do we understand the role of local treatments after oligoprogression of ovarian cancer on PARP inhibitors?

Alexey A. Rumyantsev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Anastasiya K. Zarenkova², <https://orcid.org/0000-0002-3095-0088>, nastua-zar@mail.ru

Vladislav Yu. Kirsanov³, <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>, kivladislav@yandex.ru

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

² Podolsk Regional Clinical Hospital; 48, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The development of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors has been the most significant breakthrough in the treatment of advanced ovarian cancer over recent decades, with olaparib being the first drug of this class. The drug showed its efficacy at many stages of the treatment of various oncological diseases, but its maximum clinical efficacy is demonstrated in the initial treatment of BRCA-associated or HRD-positive ovarian cancer. In the phase III SOLO1 (n = 391) and PAOLA-1 (n = 806) clinical

trials, treatment with olaparib reduced the relative risk of disease progression by 67% and 59%, and the risk of death by 45% and 38%, respectively. At the same time, the treatment of patients with disease progression after therapy with PARP inhibitors causes reasonable concerns in clinicians, which is associated with many aspects, primarily with the lack of individually developed approaches to the management of this category of patients. This discussion article through the example of the treatment of a particular patient allows to summarize the current data on the features of the tumour process after disease progression on PARP inhibitors and possible ways to resolve the issue of drug resistance in such patients. In the clinical case under discussion, the maintenance therapy with olaparib after combination treatment in a 50-year-old woman with metachronous multiple primary BRCA-associated malignancies (breast cancer in 2005, ovarian cancer in 2018) allowed to achieve a 2-year cancer remission, after which the oligoprogression of ovarian cancer was observed. PET-CT showed a left iliac lymph node metastasis without other progressive manifestations of the disease, after which a left laparoscopic iliac lymphadenectomy was performed, and the olaparib therapy was continued until progression or intolerable toxicity. The duration of olaparib therapy from the date when the local treatment was performed is 23 months as of this writing. The article states the detailed rationale behind choosing the non-standard management and presents the results of recent studies that support the decisions made.

Keywords: olaparib, ovarian cancer, BRCA, HRD, SOLO1, PAOLA-1, oligoprogression, secondary debulking surgery

For citation: Rumyantsev A.A., Zarenkova A.K., Kirsanov V.J. Discussion article: do we understand the role of local treatments after oligoprogression of ovarian cancer on PARP inhibitors? *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-176>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Появление в нашей клинической практике ингибиторов PARP (поли-(АДФ-рибозы)-полимеразы) стало самым значительным событием в лечении распространенного рака яичников (РЯ) за последние десятилетия. Механизм действия PARP-ингибиторов реализуется за счет синтетической летальности – PARP отвечает за поддержание процессов восстановления ДНК в клетках, в условиях нарушения гомологичной рекомбинации (HRD), которое встречается более чем в половине высокозлокачественных опухолей яичников, его функционирование обеспечивает выживание опухолевых клеток. Подавление активности PARP делает процессы репарации ДНК невозможным, что ведет к необратимым повреждениям генетического аппарата злокачественных клеток и их гибели. Наиболее ярко выраженный дефицит гомологичной рекомбинации отмечается при наличии мутаций в генах BRCA1/2.

Первым препаратом класса ингибиторов, продемонстрировавшим клиническую эффективность в лечении BRCA-ассоциированного РЯ, стал олапариб. Первоначально препарат стал применяться при рецидивах РЯ, но в последующем была показана высокая клиническая эффективность олапариба при первоначальном лечении этого заболевания. Результаты плацебоконтролируемого исследования SOLO1, впервые представленные в 2018 г., показали беспрецедентное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне применения олапариба после первоначального лечения РЯ [1]. В этом исследовании приняла участие 391 пациентка с BRCA-мутированным РЯ высокой степени злокачественности. Поддерживающая терапия олапарибом позволила увеличить медиану ВБП с 13,8 до 56 мес. и достоверно снизить относительный риск прогрессирования на 67% по сравнению с группой плацебо (отношение рисков [ОР] 0,33; 95% ДИ 0,24–0,43; $p < 0,01$) [1]. Что крайне важно – в анализе 2022 г. в этом исследовании было продемонстрировано значительное увеличение общей выживаемости (ОВ) пациенток,

получавших олапариб – несмотря на то, что 44,3% пациенток в группе плацебо в последующем получили поддерживающую терапию ингибиторами PARP. При 7-летнем периоде наблюдения медиана ОВ в группе олапариба не была достигнута и составила 75,2 мес. в группе плацебо (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,76; $p = 0,0004$). Несмотря на то что формально заданный пороговый уровень статистической значимости ($p < 0,0001$) преодолен не был, выраженное увеличение общей выживаемости не вызывает сомнений в клинической эффективности и целесообразности применения олапариба [2].

Представленные несколько позже результаты исследования III фазы PAOLA-1 ($n = 806$) позволили значительно расширить популяцию пациенток для назначения олапариба и обосновать применение препарата при других генетических нарушениях, ведущих к дефициту гомологичной рекомбинации [3, 4]. В этом исследовании назначение комбинации олапариба и бевацизумаба в подгруппе HRD-позитивных пациенток достоверно увеличивало медиану ВБП с 19,2 мес. в группе поддерживающей терапии бевацизумабом до 46,8 мес., а относительное снижение риска прогрессирования составило 59% (ОР 0,41; 95% ДИ 0,32–0,54). Показатель 5-летней ОВ в группе олапариба составил 65,5% по сравнению с 48,4% в группе плацебо, а медиана ОВ составила 75,2 и 57,3 мес. соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ 0,45–0,85). Эти различия были получены несмотря на то, что 50,8% пациенток в группе плацебо в последующем получали поддерживающую терапию ингибиторами PARP. Пациентки с мутациями BRCA1/2 получали наибольшее преимущество от назначения олапариба. Таким образом, исследования SOLO1 и PAOLA-1 формируют доказательную базу применения олапариба в первой линии терапии РЯ (табл.). Другие ингибиторы PARP, рукапариб [5], нирапариб [6] и велипариб [7], так же продемонстрировали эффективность в первой линии терапии РЯ, однако на момент написания данной статьи не зарегистрированы на территории Российской Федерации и потому выходят за рамки дискуссии.

● **Таблица.** Основные результаты исследований PAOLA-1 и SOLO1

● **Table.** Key findings of the PAOLA-1 and SOLO1 trials

Исследование	SOLO1 [2]	PAOLA-1 [8]
Дизайн	РКИ, III фаза	РКИ, III фаза
Исследуемая терапия	Олапариб	Олапариб + бевацизумаб
Контрольная группа	Плацебо	Бевацизумаб + плацебо
Первичная конечная точка	ВБП	ВБП
N пациенток	391	806
Биомаркеры	BRCA	HRD*
Медиана наблюдения	88 мес.	62 мес.
Медиана ВБП	56 vs 13,8 мес. (ОР 0,33; 95% ДИ 0,25–0,43)	46,8 vs 17,6 мес. (ОР 0,41; 95% ДИ 0,32–0,54)
Медиана ОВ	Не достигнута vs 75,2 мес. (ОР 0,55; 95% ДИ 0,40–0,76)	75,2 vs 57,3 мес. (ОР 0,62; 95% ДИ 0,45–0,85)
НЯ ≥3 степени по CTCAE	40 vs 20%	57 vs 51%

Примечание. *Также анализировались пациентки без HRD, отсутствие различий в выживаемости в этой категории пациенток; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; НЯ – нежелательные явления.

В то же время лечение пациенток с прогрессированием после терапии ингибиторами PARP вызывает обеспокоенные сложности у клиницистов, что связано со многими аспектами, в первую очередь – отсутствием отдельных разработанных подходов к лечению этой категории пациенток. В рамках данной дискуссионной статьи на примере лечения конкретной пациентки обобщены современные данные об особенностях течения опухолевого процесса после прогрессирования на ингибиторах PARP и возможные пути к решению проблемы лекарственной резистентности у таких пациенток.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка – женщина 50 лет без выраженной сопутствующей патологии. Онкологический анамнез с 2005 г. – диагностирован тройной негативный рак левой молочной железы, T2N0M0. Проведено комплексное лечение – 1 курс неоадьювантной химиотерапии по схеме CAF (циклофосфамид + доксорубин + фторурацил) с последующей радикальной резекцией левой молочной железы, подмышечной лимфодиссекцией. Гистологическая форма опухоли – инфильтративный протоковый рак grade 2, достигнута 2-я степень лечебного патоморфоза, в 13 удаленных лимфатических узлах не выявлено признаков метастатического поражения. После хирургического вмешательства проведено еще 4 курса адьювантной химиотерапии по прежней схеме, а также дистанционная лучевая терапия на область резекции и зоны регионарного лимфооттока. После пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования заболевания.

В конце 2018 г. по поводу новообразования яичников проведено обследование. Диагностирован распространенный рак яичников, по данным КТ выявлен канцероматоз брюшины, метастатическое поражение забрюшинных

лимфатических узлов и большого сальника. Концентрация СА-125 в плазме крови – 3133 Ед/мл. С целью уточнения распространенности опухолевого процесса и верификации диагноза в ноябре 2018 г. выполнена диагностическая лапароскопия, интраоперационная картина соответствовала радиологическим находкам.

Выполнена биопсия, морфологическая картина соответствует серозной аденокарциноме яичников высокой степени злокачественности (high-grade). Для подтверждения диагноза и исключения прогрессирования рака молочной железы дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование. Выявлена типичная иммуноморфологическая картина, характерная для данной формы рака яичников, – позитивная экспрессия WT-1, рецепторов эстрогена (4 балла), рецепторов прогестерона (2 балла), PAX8, гиперэкспрессия p53 (в 90% опухолевых клеток, что соответствует «мутантному» варианту). Не выявлено маркеров, характерных для рака молочной железы, – маммоглобина и GATA3. При скрининговом генетическом тестировании методом ПЦР обнаружена герминальная мутация в гене BRCA1 – 185_186delAG (rs80357914), обладающая известным патогенным значением.

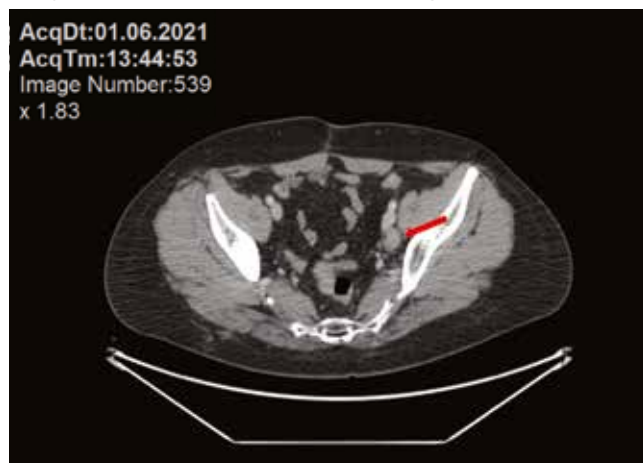
Опухолевый процесс признан потенциально резектабельным, в декабре 2018 г. выполнена первичная циторедукция – лапаротомия, экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника. Полная циторедукция не достигнута, остаточная опухоль – очаги >10 мм по брюшине, в забрюшинных лимфатических узлах. Проведено 6 курсов химиотерапии первой линии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² день 1 + карбоплатин AUC6 день 1 – каждый 21 день, достигнут полный радиографический эффект, надир концентрации СА-125 – 9 Ед/мл. В связи с наличием патогенной мутации в гене BRCA1 пациентке была назначена поддерживающая терапия олапарибом, 300 мг 2 раза в сутки, прием препарата начат с июля 2019 г. Терапия олапарибом переносилась без особенностей, с явлениями тошноты 1-й степени, дисгевзии 1-й степени, которые самостоятельно разрешились в течение первого месяца. Пациентка принимала препарат в полных дозах и без перерывов в лечении.

В мае 2021 г. на фоне продолжения приема олапариба отмечен двукратный рост концентрации СА-125. В июне 2021 г. пациентке было выполнено ПЭТ-КТ, по результатам которого зафиксировано метастатическое поражение лимфатического узла в левой подвздошной области, размеры до 16 x 20 мм (рис.). Других прогрессирующих проявлений заболевания не обнаружено. Таким образом, у пациентки с BRCA1-ассоциированной серозной high-grade аденокарциномой яичников спустя 22 мес. поддерживающей терапии олапарибом выявлено прогрессирование опухолевого процесса.

Дальнейшая тактика лечения пациентки была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме – с учетом характера прогрессирования РЯ, длительного контроля заболевания на фоне терапии олапарибом рекомендовано выполнение лапароскопической подвздошной лимфаденэктомии слева, что и было выполнено в июне 2021 г. При ревизии брюшной полости: тазовая брюшина

● **Рисунок.** Олигометастатическое поражение забрюшинного лимфатического узла

● **Figure.** Retroperitoneal lymph node oligometastasis



уплотнена, утолщена, явных признаков диссеминации опухолевого процесса нет. Выполнено удаление опухолевого измененного лимфатического узла с окружающей клетчаткой. Гистологически подтвержден метастаз серозной аденокарциномы high-grade. После повторного обсуждения на консилиуме было принято решение продолжить проведение терапии олапарибом 300 мг 2 раза в сутки – до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Первоначальный подход к лечению пациентки в полной мере отражает современные стандарты лечения РЯ – раннее BRCA-тестирование, выполнение первичной циторедуктивной операции, последующее проведение платиносодержащей химиотерапии и назначение поддерживающей терапии олапарибом. В свою очередь тактика, выбранная при рецидиве заболевания, у специалиста, знакомого с проблемой лечения распространенного РЯ, неизбежно вызовет некоторые вопросы:

■ Почему было принято решение о выполнении повторной циторедукции вместо проведения химиотерапии?

■ В связи с чем это вмешательство выполнено не в полном объеме, а в варианте лапароскопического удаления выявленного лимфатического узла?

■ По какой причине было решено отказаться от второй линии химиотерапии, а продолжить терапию олапарибом, несмотря на прогрессирование на фоне ее проведения?

В рамках этой дискуссионной статьи мы постарались осветить эти аспекты лечения и аргументировать, почему были приняты именно такие решения по тактике ее лечения больной.

БЫЛИ ЛИ У ПАЦИЕНТКИ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЧАЛА ОЧЕРЕДНОЙ ЛИНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ?

В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) проведение химиотерапии второй линии целесообразно начинать при выявлении роста опухолевых очагов и/или при появлении клинических симптомов рецидива

опухолевого процесса. Раннее начало противоопухолевой терапии не увеличивает продолжительность жизни пациентов, но ухудшает ее качество [9]. Схожая позиция отражена и в рекомендациях NCCN¹.

Эта рекомендация основана на результатах рандомизированного исследования III фазы MRC OV05/EORTC 55955, которое было проведено для оценки целесообразности раннего начала химиотерапии при рецидивах РЯ. Включались пациентки, достигшие полной ремиссии опухолевого процесса в сочетании с нормальной концентрацией СА-125 после завершения первой линии платиносодержащей химиотерапии. Включенные пациентки наблюдались каждые 3 мес. с оценкой концентрации СА-125 в плазме крови. При выявлении роста концентрации указанного маркера ≥ 2 норм пациентки рандомизировались в группу немедленного или отсроченного начала химиотерапии. В первом случае лечащий врач пациентки информировался о выявлении маркерного рецидива и дальнейшее противоопухолевое лечение должно было быть начато как можно раньше, во втором случае – за пациенткой продолжалось дальнейшее наблюдение до клинического или инструментального прогрессирования РЯ. Всего в исследовании приняли участие 1442 пациентки, из которых маркерное прогрессирование РЯ было выявлено у 529. Медиана наблюдения составила 56,9 мес. [10].

По результатам исследования различий в отдаленных результатах лечения пациенток выявлено не было, медиана ОВ в группе немедленного и отсроченного начала лечения составила 25,7 и 27,1 мес. соответственно (ОР 0,98; $p = 0,85$). При этом медиана времени до начала второй линии противоопухолевой терапии составила 0,8 и 5,6 мес. соответственно (ОР 0,29; $p < 0,001$) – т. е. во 2-й группе исследования реальная необходимость в начале химиотерапии возникала приблизительно на 5 мес. позже, чем выявлялся маркерный рецидив заболевания. Качество жизни пациенток при этом было достоверно выше в группе отсроченного начала противоопухолевой терапии [10].

Отметим, что протоколом исследования MRC OV05 была регламентирована только частота визитов для обследования пациенток, а спектр проводимых клинических и инструментальных обследований определялся в соответствии с локальной практикой участвующих центров. Результаты исследования MRC OV05 были представлены в 2010 г., а набор пациенток проводился в период с 1999 по 2005 г. Соответственно, доступность современных методов радиографической визуализации опухолевого процесса была ограничена, наибольшее количество пациенток наблюдалось при помощи физикального осмотра и ультразвукового метода обследования².

В то же время представляется важным оговориться, что в MRC OV05 не участвовали пациентки, получавшие терапию ингибиторами PARP, что не позволяет в полной мере экстраполировать его результаты на всю современную популяцию пациенток с рецидивами РЯ. Тем не менее

¹ NCCN Clinical practice guidelines - Ovarian cancer, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

² MRC Clinical Trials Unit. OV05: Early treatment based on CA125 levels alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators. Available at: <https://www.mrcctu.ucl.ac.uk/studies/all-studies/o/ov05/>.

в обсуждаемом клиническом случае было отмечено появление единичного в виде поражения подвздошного лимфатического узла небольших размеров, характер которого не соответствовал симптомной рецидивной опухоли, а общий статус пациентки на момент принятия решения соответствовал 0 баллов. Отказ от немедленной инициации химиотерапии представлялся безопасным, показания для незамедлительного начала химиотерапии отсутствовали.

ПОЧЕМУ ПРИ РЕЦИДИВЕ НЕ БЫЛА ВЫПОЛНЕНА ПОЛНОЦЕННАЯ ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ОПЕРАЦИЯ?

Повторные циторедуктивные вмешательства при «платиночувствительных» рецидивах РЯ могут увеличивать ОБ пациенток – при соблюдении условий отбора пациенток для их выполнения и достижении полной циторедукции. В соответствии с последним консенсусом группы GIG по лечению РЯ выполнение вторичной циторедукции следует рассматривать у всех пациенток с рецидивами РЯ при соответствии критериям AGO-Score [11]. Эта шкала была разработана для отбора пациенток с рецидивами РЯ на вторичную циторедукцию по результатам исследований DESKTOP I и DESKTOP II [12, 13]. Пациентка считается подходящей для вторичной циторедукции при соответствии всем перечисленным категориям:

- ранее выполненная полная первичная циторедукция;
- длительность бесплатинового интервала >6 мес.;
- общий статус по шкале ECOG 0 баллов;
- отсутствие клинически значимого асцита (>500 мл).

На основании полученных данных было проведено рандомизированное многоцентровое исследование DESKTOP III, которое на сегодняшний день представляет наилучшую доказательную базу для выполнения вторичных циторедуктивных вмешательств при РЯ [14]. Отбор пациенток в это исследование осуществлялся на основании шкалы AGO-Score, включались пациентки с первым «платиночувствительным» рецидивом РЯ. Основным оцениваемым показателем исследования была ОБ пациенток. В DESKTOP III было включено 407 пациенток, 206 из них было рандомизировано в группу циторедуктивной хирургии с последующим проведением химиотерапии, 201 пациентка – в группу химиотерапии. Лекарственный этап лечения проводился на усмотрение лечащего врача. Сформированные группы были хорошо сбалансированы по основным демографическим характеристикам, у 80% пациенток в обеих группах гистотип опухоли соответствовал серозной high-grade аденокарциноме. Медиана наблюдения составила 69,8 мес. Полная циторедукция в группе хирургического лечения была достигнута у 75,5% пациенток.

По результатам исследования медиана ОБ составила 53,7 мес. в группе вторичной циторедукции по сравнению с 46,0 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,75; 95% ДИ 0,59–0,96; $p = 0,02$), что соответствует снижению относительного риска смерти на 25%. Таким образом, первичная конечная точка исследования была достигнута. Медиана ВБП составила 18,4 и 14,0 мес. соответственно (ОР 0,66; 95% ДИ 0,54–0,82), различия были статистически достоверными. При этом преимущество в выживаемости

отмечалось только у тех пациенток, у которых была достигнута полная вторичная циторедукция, пациентки с резидуальной опухолью характеризовались достоверно худшими показателями выживаемости по сравнению с неоперированными пациентками. Отметим, что набор пациенток в исследование DESKTOP III проводился в период с 2010 по 2015 г., т. е. до широкого внедрения BRCA-тестирования и терапии ингибиторами PARP в терапию РЯ [15–17]. Возможности ее экстраполяции на пациенток с прогрессированием РЯ на фоне терапии этими препаратами на данный момент неизвестны.

При этом в другом рандомизированном исследовании GOG-0213 позитивного влияния вторичной циторедукции на отдаленные результаты лечения выявлено не было. Эта работа была посвящена изучению 2 аспектов лечения «платиночувствительных» рецидивов РЯ: позволяет ли выполнение вторичных циторедукций увеличить ОБ пациенток и эффективно ли добавление бевацизумаба к химиотерапии паклитакселом и карбоплатином? Дизайн исследования был составлен соответствующим образом и предусматривал двойную рандомизацию пациенток [18], в контексте этого обсуждения нас интересует хирургическая часть этого исследования [19]. Включались пациентки с «платиночувствительными» рецидивами РЯ, у которых был отмечен полный эффект лечения после первой линии химиотерапии. Критериев отбора для выполнения вторичных циторедукций предусмотрено не было, возможность ее выполнения оценивалась лечащим врачом по субъективным критериям. Подходящие пациентки рандомизировались в группу хирургического лечения с последующей химиотерапией или в группу только химиотерапии. Всего в исследование было включено 485 пациенток.

По результатам исследования полная вторичная циторедукция была достигнута у 146 (64%) пациенток. При медиане наблюдения 48,1 мес. медиана ОБ составила 50,6 мес. в группе хирургического лечения и 64,7 мес. в группе только химиотерапии (ОР 1,29; 95% ДИ 0,97–1,72; $p = 0,08$), а медиана ВБП – 18,9 и 16,2 мес. соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ 0,66–1,01). По сравнению с неоперированными пациентками подгруппа пациенток с полной вторичной циторедукцией характеризовалась значительно более длительной медианой ВБП – 22,4 мес. по сравнению с 16,2 мес. (ОР 0,62; 95% ДИ 0,48–0,80), однако медиана ОБ составила 56,0 и 64,7 мес. соответственно (ОР 1,03; 95% ДИ 0,74–1,46). Исследование GOG-0213 отличается рядом недостатков, обсуждение которых выходит далеко за рамки этой дискуссионной статьи [20], выделим главный из них – отсутствие четких критериев отбора пациенток для выполнения вторичных циторедуктивных операций. Единственный вывод, который можно сделать из этого исследования, – если оперировать непонятно кого, получится непонятно что.

В метаанализе, включившем 36 исследований и объединившем результаты лечения 2805 пациенток, было подтверждено снижение риска смерти пациенток с рецидивами РЯ при выполнении вторичных циторедукций. Данный метаанализ был проведен с использованием оригинальной методологии: включались исследования, опубликованные

в период с 1983 по 2021 г., т.к. большинство работ не включало группу сравнения, идентифицированные исследования анализировались по одному основному параметру – частоте репортированных летальных исходов. По результатам проведенного анализа увеличение частоты выполнения полных циторедукций достоверно ассоциировалось со снижением риска смерти. Более того, авторы репортировали аналогичный эффект и для оптимальных циторедукций, однако отметим, что последнее не подтверждено в рандомизированных исследованиях [21].

Таким образом, в обсуждаемом клиническом случае у пациентки не было показаний для выполнения вторичной циторедукции в классическом понимании этого вмешательства – выполнения лапаротомии с последующей полноценной интраоперационной ревизией брюшной полости, удаления всех явных макроскопических проявлений опухолевого процесса, а также очагов, подозрительных в отношении такового.

ПОЧЕМУ МОЖЕТ БЫТЬ ВАЖНО ПРОВЕДЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ НА ИНГИБИТОРАХ PARP?

Лечение пациенток с прогрессированием РЯ после терапии ингибиторами PARP – нерешенная на сегодняшний день проблема. Результаты подгруппового анализа ($n = 147$) рандомизированного исследования SOLO2 продемонстрировали, что пациентки после терапии олапарибом достоверно хуже отвечают на последующую химиотерапию по сравнению с теми пациентками, кто получал плацебо в рамках этого исследования. Медиана времени до последующего прогрессирования РЯ достоверно снижалась среди пациенток, получавших олапариб, и составила 12,1 мес. в группе олапариба по сравнению с 6,9 мес. в группе плацебо (ОР 2,17; 95% ДИ 1,47–3,19), в первую очередь – за счет снижения эффективности платиносодержащей химиотерапии (ОР 2,89; 95% ДИ 1,73–4,82) [22]. Очевидно, это делает бессмысленным применение термина «платиночувствительный» рецидив в таких клинических ситуациях и указывает на необходимость разработки новых подходов к лечению данной категории пациенток, в том числе – с учетом механизмов развития лекарственной резистентности.

В настоящее время описаны различные механизмы развития приобретенной лекарственной резистентности к ингибиторам PARP [23], включая возникновение «реверсивных» мутаций в генах BRCA1/2, активацию дополнительных механизмов репарации ДНК и «защиты» репликативной вилки [24, 25]. Более того, результаты доклинических исследований демонстрируют существование клональной эволюции опухоли, вследствие которой в различных метастатических очагах могут возникать клоны с уникальными биологическими свойствами, собственными механизмами лекарственной резистентности и различной чувствительностью к ингибиторам PARP [26].

В будущем углубленное понимание этих процессов может стать основой для разработки персонализированных вариантов лекарственной терапии, а в настоящем это

создает предпосылки для обоснования рациональности эрадикации резистентных клонов опухоли путем локального воздействия на зону прогрессирования опухолевого процесса. Рандомизированных исследований, подтверждающих или опровергающих эффективность такого подхода в настоящее время нет, и едва ли приходится ожидать их появления. Тем не менее несколько ретроспективных работ свидетельствуют о потенциальной эффективности локального лечения при олигопрогрессировании РЯ на фоне применения ингибиторов PARP.

В июле 2022 г. E. Paluzzi et al. представили результаты многоцентрового ретроспективного исследования, проведенного в Италии. В исследование было включено 30 пациенток с олигопрогрессированием РЯ на фоне проведения поддерживающей терапии ингибиторами PARP, которым вместо инициации очередной линии системной противоопухолевой терапии было проведено локальное лечение с последующим продолжением терапии PARP-ингибиторами. Медиана возраста пациенток составила 49,5 года, олапариб, нирапариб и рукапариб получали 33, 60 и 7% из них соответственно, 10 (33,4%) пациенткам было проведено хирургическое лечение, остальным 20 (66,6%) – стереотаксическая лучевая терапия. Во всех случаях хирургического лечения была достигнута полная циторедукция, в группе лучевой терапии полный или частичный ответ были достигнуты у 10 (50%) пациенток.

По результатам проведенного исследования такой подход привел к существенному увеличению времени до начала следующих линий терапии – основному оцениваемому показателю данного исследования. При проведении хирургического лечения медиана времени до следующей линии терапии составила 6 мес. в группе хирургического лечения и 10 мес. в группе лучевой терапии ($p = 0,53$), а медиана времени без проведения химиотерапии в данной категории пациенток достигла 32 мес. (95% ДИ 23,8–40,1 мес.). При этом у 15 (50%) пациенток после локального лечения было отмечено последующее прогрессирование заболевания вне зон проведенного локального лечения, которое потребовало последующей отмены ингибиторов PARP и проведения очередной линии системной противоопухолевой терапии. Авторы отмечают, что остальные 15 (50%) пациенток продолжали терапию ингибиторами PARP на момент сбора данных [27].

В 2023 г. T. Gauduchon et al. опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования по изучению эффективности продолжения поддерживающей терапии олапарибом после олигопрогрессирования РЯ на фоне поддерживающей терапии ингибиторами PARP. В исследовании приняли участие 74 пациентки из 20 клиник, медиана возраста включенных пациенток составила 61 год, у 65% были выявлены патогенные мутации в генах BRCA1/2; олапариб, нирапариб и рукапариб получали 61, 32 и 7% пациенток соответственно. Всем включенным в исследование пациенткам при выявлении прогрессирования проводилось локальное лечение на зону прогрессии – лучевая терапия (44%), хирургическое лечение (43%) или иные варианты локальной терапии, включая криоабляцию или радиочастотную абляцию [28].

Медиана наблюдения за пациентками составила 14,8 мес. По результатам исследования медиана ВБП от момента выявления прогрессирования опухолевого процесса составила 11,5 мес. (95% ДИ 7,4–17,2 мес.). Медиана ОВ достигнута не была, а показатель 1-летней ОВ – 90,7% (95% ДИ 79,1–96,0%). Отметим, что данные цифры следует интерпретировать с учетом того факта, что в это исследование включались преимущественно предложенные пациентки – 92% пациенток до включения в исследование получили ≥ 3 линий противоопухолевой терапии. При этом наилучшие показатели выживаемости были отмечены среди тех пациенток, у кого был только один прогрессирующий очаг опухолевого процесса – в данной категории пациенток медиана ВБП составила 14,9 мес. по сравнению с 6,0 мес. среди пациенток с >1 очагом прогрессирования (ОР 2,82; $p = 0,0016$) [28].

Достоверно неизвестно, как часто развивается олигопрогрессирование на фоне терапии ингибиторами PARP. Небольшое ретроспективное исследование ($n = 58$), опубликованное V. Cerda et al. в 2022 г., продемонстрировало, что у примерно трети пациенток прогрессирование было ограничено ≤ 3 анатомическими зонами, что может соответствовать критерию олигопрогрессирования опухолевого процесса. Медиана линий ранее проведенной химиотерапии в этой работе составила 2 линии, медиана наблюдения за пациентками – 48 мес., при этом прогрессирование в процессе поддерживающей терапии олапарибом было зарегистрировано у 32 (55%) пациенток. Из них у 11 (34%) было олигопрогрессирование в соответствии с приведенным критерием. Наиболее частыми анатомическими зонами были тазовые или забрюшинные лимфатические узлы (27%), печень (27%), брюшина (27%), легкие или лимфатические узлы средостения (14%), а также головной мозг (5%). При этом авторы не выявили достоверных различий в показателях выживаемости пациенток с олигометастатическим характером опухолевой прогрессии и системным прогрессированием с точки зрения ОВ ($p = 0,81$) или ВБП ($p = 0,95$) [29]. Существенным ограничением этой работы является выбранный критерий олигопрогрессирования – очевидно, что пациентка с метастатическим поражением одного забрюшинного лимфатического узла и пациентка с появлением метастаза в головном мозге, печени и легких будут характеризоваться разным онкологическим прогнозом. Кроме того, термин «олигопрогрессирование» представляется некорректным применять по отношению к пациенткам с канцероматозом брюшины. Малый размер выборки и ретроспективный характер исследования также ограничивают возможность экстраполяции полученных данных [29].

R. Perez-Lopez et al. в 2017 г. представили результаты ретроспективного исследования по оценке частоты

«смешанных» радиографических ответов на терапии олапарибом. В исследование было включено 113 пациенток с различными солидными опухолями (65 [57,5%] – рак яичников), получавших препарат в рамках клинических исследований. Под смешанным ответом подразумевалось прогрессирование по ≥ 1 очагу, в то время как контроль над остальными проявлениями опухолевого процесса сохранялся. Суммарно у 46 (40,7%) пациенток в процессе терапии PARP-ингибиторами был отмечен смешанный радиографический ответ в соответствии с указанным определением. Такое явление наблюдалось при метастатическом поражении различных анатомических зон, в порядке убывания частоты – брюшина (35,2%), лимфатические узлы (28,5%), печень (13,0%), легкие (6,7%), плевра (6,7%), мягкие ткани (2,6%). Более того, у части пациентов смешанный ответ наблюдался в различных метастатических очагах в одном органе. Такие варианты ответа на терапию ассоциировались с достоверным снижением ВБП (ОР 0,56; $p = 0,027$) и ОВ (ОР 0,49; $p = 0,01$) пациентов [30]. Косвенно эти данные поддерживают гипотезу о возможности «анатомической изоляции» резистентных к ингибиторам PARP опухолевых клонов при РЯ и роли локального воздействия для улучшения результатов лечения РЯ.

ЧЕГО УДАЛОСЬ ДОСТИЧЬ ВЫБРАННОЙ СТРАТЕГИЕЙ ЛЕЧЕНИЯ?

После хирургического этапа лечения пациентка продолжила терапию олапарибом в дозе 300 мг 2 раза в сутки. По данным последнего контрольного обследования в январе 2023 г. – без признаков прогрессирования заболевания. Срок терапии олапарибом от выполнения локального лечения на момент публикации этой статьи составляет 23 мес. Пациентка переносит лечение без значимой токсичности, сохраняет высокое качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере лечения конкретной пациентки с распространенным раком яичников продемонстрированы возможности реализации концепции индивидуализированного лечения при олигопрогрессировании РЯ на фоне терапии ингибиторами PARP. Потенциально это представляет собой новую стратегию лечения для данной категории пациенток, однако, безусловно, необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли такого подхода в современных подходах к лечению рецидивов РЯ.



Поступила / Received 28.04.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2023
Принята в печать / Accepted 26.05.2023

Список литературы / References

- Moore K., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A., Friedlander M. et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495–2505. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1810858>.
- DiSilvestro P., Banerjee S., Colombo N., Scambia G., Kim B.G., Oaknin A. et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(3):609–617. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01549>.
- Harter P., Mouret-Reynier M.A., Pignata S., Cropet C., González-Martín A., Bogner G. et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced

- ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Gynecol Oncol.* 2022;164(2):254–264. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.016>.
4. Ray-Coquard I., Pautier P., Pignata S., Pérol D., González-Martín A., Berger R. et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416–2428. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911361>.
 5. Monk BJ., Parkinson C., Lim M.C., O'Malley D.M., Oaknin A., Wilson M.K. et al. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Advanced Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3952–3964. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01003>.
 6. González-Martín A., Pothuri B., Vergote I., DePont Christensen R., Graybill W., Mirza M.R. et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391–2402. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910962>.
 7. Coleman R.L., Fleming G.F., Brady M.F., Swisher E.M., Steffensen K.D., Friedlander M. et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2403–2415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909707>.
 8. Ray-Coquard I., Leary A., Pignata S., Crozet C., González-Martín A., Bogner G. et al. Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(7 Suppl.):S1396–S1397. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.025>.
 9. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2):198–211. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211>.
Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and tubal cancer. *Malignant Tumours.* 2022;12(3s2-1):198–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-198-211>.
 10. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L., Guthrie D., Lamont A., Jayson G.C. et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1155–1163. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61268-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61268-8).
 11. Vergote I., Gonzalez-Martín A., Lorusso D., Gourley C., Mirza M.R., Kurtz J.E. et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):e374–e384. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00139-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00139-5).
 12. Harter P., du Bois A., Hahmann M., Hasenburg A., Burges A., Loibl S. et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1702–1710. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9058-0>.
 13. Harter P., Sehouli J., Reuss A., Hasenburg A., Scambia G., Cibula D. et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(2):289–295. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31820aaaf0>.
 14. Harter P., Sehouli J., Vergote I., Ferron G., Reuss A., Meier W. et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2123–2131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103294>.
 15. Poveda A., Floquet A., Ledermann J.A., Asher R., Penson R.T., Oza A.M. et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):620–631. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00073-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00073-5).
 16. Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105535>.
 17. Ledermann J., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852–861. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70228-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70228-1).
 18. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K., Walker J.L. et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):779–791. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30279-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30279-6).
 19. Coleman R.L., Spirtos N.M., Enserro D., Herzog T.J., Sabbatini P., Armstrong D.K. et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1929–1939. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902626>.
 20. Ehmman S., Zivanovic O., Chi D.S. Why was GOG-0213 a negative trial? *J Gynecol Oncol.* 2021;32(1):e19. <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e19>.
 21. Baek M.H., Park E.Y., Ha H.I., Park S.Y., Lim M.C., Fotopoulou C. et al. Secondary Cytoreductive Surgery in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1659–1670. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02085>.
 22. Frenel J.S., Kim J.W., Aryal N., Asher R., Berton D., Vidal L. et al. Efficacy of subsequent chemotherapy for patients with BRCA1/2-mutated recurrent epithelial ovarian cancer progressing on olaparib versus placebo maintenance: post-hoc analyses of the SOLO2/ENGOT Ov-21 trial. *Ann Oncol.* 2022;33(10):1021–1028. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.06.011>.
 23. Jiang X., Li X., Li W., Bai H., Zhang Z. PARP inhibitors in ovarian cancer: Sensitivity prediction and resistance mechanisms. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2303–2313. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14133>.
 24. Ray Chaudhuri A., Callen E., Ding X., Gogola E., Duarte A.A., Lee J.E. et al. Replication fork stability confers chemoresistance in BRCA-deficient cells. *Nature.* 2016;535(7612):382–387. <https://doi.org/10.1038/nature18325>.
 25. Schlacher K. PARPi focus the spotlight on replication fork protection in cancer. *Nat Cell Biol.* 2017;19(11):1309–1310. <https://doi.org/10.1038/ncb3638>.
 26. Färkkilä A., Rodríguez A., Oikonen J., Gulhan D.C., Nguyen H., Dominguez J. et al. Heterogeneity and Clonal Evolution of Acquired PARP Inhibitor Resistance in TP53- and BRCA1-Deficient Cells. *Cancer Res.* 2021;81(10):2774–2787. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-2912>.
 27. Palluzzi E., Marchetti C., Cappuccio S., Avesani G., Gambacorta M.A. et al. Management of oligometastatic ovarian cancer recurrence during PARP inhibitor maintenance. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(9):1164–1170. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003543>.
 28. Gauduchon T., Kfoury M., Lorusso D., Floquet A., Ventriglia J., Salaun H. et al. PARP inhibitors (PARPi) prolongation after local therapy for oligometastatic progression in relapsed ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2023;173:98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.04.002>.
 29. Cerda V.R., Lu D., Scott M., Kim K.H., Rimel B.J., Kamrava M. Evaluation of patterns of progression on poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) maintenance in ovarian cancer: a cross-sectional study. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(2):153–158. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003053>.
 30. Perez-Lopez R., Roda D., Jimenez B., Brown J., Mateo J., Carreira S. et al. High frequency of radiological differential responses with poly(ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitor therapy. *Oncotarget.* 2017;8(61):104430–104443. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22303>.

Информация об авторах:

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

Заренкова Анастасия Константиновна, врач-онколог, Подольская областная клиническая больница; 142110, Россия, Московская область, Подольск, ул. Кирова, д. 38; nastua-zar@mail.ru

Кирсанов Владислав Юрьевич, доцент кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kivladislav@yandex.ru

Information about the authors:

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

Anastasiya K. Zarenkova, Oncologist, Podolsk Regional Clinical Hospital; 48, Kirov St., Podolsk, Moscow Region, 142110, Russia; nastua-zar@mail.ru

Vladislav Yu. Kirsanov, Associate Professor Department of Oncology of N.V. Sklifosovskiy Clinical Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kivladislav@yandex.ru

Возможности профилактики тошноты при цитостатической терапии: обзор литературы и клиническое наблюдение

К.В. Меньшиков^{1,2}, kmenshikov80@bk.ru, Ш.И. Мусин^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, И.А. Меньшикова², Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измайллов¹

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

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

Резюме

Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, являются побочным эффектом лечения злокачественных новообразований, поражающим до 40% пациентов. Тошнота и рвота являются наиболее опасными, а также самыми распространенными побочными эффектами среди пациентов, проходящих химиотерапию. Синдром CINV остается одним из наиболее тревожных синдромов, связанных с терапией рака, и может привести к обезвоживанию, электролитному дисбалансу, недоеданию и нарушениям обмена веществ. Факторы риска развития CINV включают пол и возраст пациента, наличие CINV в анамнезе, а также эметогенность и график проведения химиотерапии. Варианты профилактики CINV являются антагонисты 5-HT₃-рецепторов (например, ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон) в комбинации с кортикостероидами (например, дексаметазон) или дополнительно в сочетании с антагонистами рецепторов NK1 (например, апрепитант, фосапрепитант, нетупитант, ролапиптант). Палонсетрон представляет собой селективный антагонист 5-HT₃-рецепторов. Эффективность палонсетрона при отсроченной тошноте и рвоте также подтверждается результатами трех рандомизированных исследований, которые продемонстрировали отсутствие побочных эффектов упрощенного режима с палонсетроном и однократной дозой дексаметазона для контроля CINV, связанного со среднеэметогенной химиотерапией или режимом AC. Приведено клиническое наблюдение лечения пациентки молодого возраста по поводу рака молочной железы. У пациентки после первого курса химиотерапии развилось достаточно серьезное осложнение в виде рвоты, что потребовало госпитализации в стационар для проведения инфузионной терапии. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность палонсетрона в неоадьювантной химиотерапии у молодой пациентки, что позволило завершить весь курс лечения. После завершения неоадьювантной химиотерапии произведена радикальная операция и констатирован полный морфологический ответ.

Ключевые слова: тошнота, рвота, антиэметогенная терапия, цитостатики, рак, палонсетрон, 5-HT₃-рецептор

Для цитирования: Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Меньшикова И.А., Аюпов Р.Т., Измайллов А.А. Возможности профилактики тошноты при цитостатической терапии: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинский совет*. 2023;17(11):65–72. <https://doi.org/10.21518/ms2023-179>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of prevention of nausea during cytostatic therapy: literature review and clinical cases

Konstantin V. Menshikov^{1,2}, kmenshikov80@bk.ru, Shamil I. Musin¹, Alexander V. Sultanbaev¹, Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Irina A. Menshikova², Rustam T. Ayupov¹, Adel A. Izmailov¹

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

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

Abstract

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is a side effect of cancer treatment, affecting up to 40% of patients. Nausea and vomiting are the most dangerous and also the most common side effects among patients undergoing chemotherapy. CINV remains one of the most worrisome syndromes associated with cancer therapy and can lead to dehydration, electrolyte imbalances, malnutrition, and metabolic disorders. Risk factors for developing CINV include the patient's gender and age, a history of CINV, and the emetogenicity and timing of chemotherapy. Options for preventing CINV are 5-HT₃ receptor antagonists (i.e., ondansetron, granisetron, palonosetron) in combination with corticosteroids (i.e., dexamethasone) or additionally in combination with NK1 receptor antagonists (i.e., aprepitant, fosaprepitant, netupitant, rolapitant). Palonosetron is a selective 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) receptor antagonist. The effectiveness of palonosetron for delayed nausea and vomiting is also supported by the results of three randomized trials that demonstrated no side effects of the simplified regimen with palonosetron and single dose dexamethasone for the control of CINV associated with moderately emetogenic chemotherapy or AC regimen. A clinical observation of the treatment of a young patient with breast cancer is given. After the first course of chemotherapy, the patient developed a rather serious complication in the form of vomiting, which required hospitalization

for infusion therapy. The above clinical observation demonstrates the effectiveness of palonosetron in neo-adjuvant chemotherapy in a young patient, which made it possible to complete the entire course of treatment. After completion of neo-adjuvant chemotherapy, a radical operation was performed and a complete morphological response was noted.

Keywords: nausea, vomit, anti-emetogenic therapy, cytostatics, cancer, palonosetron, 5-HT₃ receptor

For citation: Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaev A.V., Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Menshikova I.A., Ayupov R.T., Izmailov A.A. Possibilities of prevention of nausea during cytostatic therapy: literature review and clinical cases. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-179>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многие онкологические больные как с солидными опухолями, так и с гематологическими злокачественными новообразованиями страдают от тошноты и рвоты, вызванными химиотерапией, что является важным фактором снижения качества жизни [1, 2]. Зарегистрированный с поправкой на возраст уровень заболеваемости раком в США в 2010 г. составил 464,6 на 100 000 человек, а уровень смертности – 199,8 на 100 000 человек в год [3]. Без соответствующей противорвотной терапии у 70–80% онкологических больных, получающих химиотерапию, развивается тошнота и рвота [1]. Вызванные химиотерапией острая и отсроченная тошнота и рвота (Chemotherapy-induced nausea and vomiting – CINV) сопровождают лечение многих онкологических больных и оказывают большое влияние на качество жизни. CINV включает координацию нескольких органов желудочно-кишечного тракта, периферической и центральной нервной системы. В этом процессе участвуют многие нейромедиаторы, и преобладающими рецепторами являются серотониновые, нейрокининовые-1 и дофаминовые. Факторы риска развития CINV включают пол и возраст пациента, наличие CINV в анамнезе, а также эметогенность и график проведения химиотерапии.

CINV И АНТИЭМЕТОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

CINV классифицируется на пять категорий в зависимости от начала CINV по отношению к началу химиотерапии и отрицательного предыдущего опыта пациентов [4, 5]:

- острые: тошнота и рвота, возникающие в течение первых 24 ч после курса химиотерапии, с максимальной интенсивностью через 5–6 ч; активируются периферическим путем, в котором играет роль активация 5-гидрокситриптами-3-рецептора (5-HT₃);
- отсроченные: тошнота и рвота, возникающие от 24 до 120 ч от курса химиотерапии с пиками интенсивности между 48 и 72 ч; активируются центральным путем, в котором задействована активация рецептора нейрокина-1 (NK1);
- прорывы: тошнота и рвота, возникающие, несмотря на проведение соответствующей профилактики;
- упреждающие: условная реакция на появление CINV в предыдущих циклах химиотерапии, приводящая к тошноте и рвоте;

■ рефрактерность: тошнота и рвота, повторяющиеся при последующих циклах химиотерапии, исключая упреждающий CINV.

Было обнаружено, что несколько прогностических факторов, таких как более молодой возраст, женский пол, предшествующая неукротимая рвота или рвота в анамнезе во время беременности, а также морская болезнь повышают вероятность развития CINV [6–10]. Также было обнаружено, что регулярное употребление алкоголя снижает риск развития CINV [9, 11]. Синдром CINV остается одним из наиболее тревожных синдромов, связанных с терапией рака, и может привести к обезвоживанию, электролитному дисбалансу, недоеданию и нарушениям обмена веществ [12]. Более того, CINV ассоциируется со снижением приверженности к химиотерапии, что может привести к снижению ответа и увеличению риска смерти среди онкологических больных [13]. Таким образом, профилактика CINV является важной целью в комплексной терапии онкологических больных. По данным MASCC/ESMO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer / European Society for Medical Oncology) и ASCO (American Society of Clinical Oncology), практические подходы фокусируются на эметогенности химиотерапевтических средств (минимальной, низкой, умеренной, высокой) и относительных дозах использованных противоопухолевых средств [2, 14, 15].

Высокоэметогенная химиотерапия включает следующие препараты или комбинации препаратов [14]: комбинация антрацилина и циклофосфида, кармустин, цисплатин, циклофосфамид в дозе более 1500 мг/м², дакарбазин, гексаметилмеламин, мехлорэтамин, прокарбазин, стрептозоцин.

Умеренно эметогенная химиотерапия включает следующие препараты [14]: алемтузумаб, азациитидин, бендамустин, босутиниб, карбоплатин, церитиниб, клофарабин, кризотиниб, циклофосфамид в дозе 1000 мг/м², даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, ифосфамид, иматиниб, иринотекан, оксалиплатин, ромидеписин, темозоломид, тиотепа, трабектедин, винорелбин.

Следует отметить, что согласно последним рекомендациям MASCC/ESMO, карбоплатин обладает более высоким эметогенным потенциалом по сравнению с другими умеренно эметогенными средствами, и пациенты, получающие этот препарат, должны получать такую же профилактику, как описано для пациентов с высокоэметогенным потенциалом [2, 15].

Вариантами профилактики CINV являются антагонисты 5-HT₃-рецепторов (например, ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон) в комбинации с кортикостероидами (например, дексаметазон) или дополнительно в сочетании с антагонистами рецепторов NK1 (например, апрепитант, фосапрепитант, нетупитант, ролапиптант). Хотя противорвотная терапия распространена среди онкологических больных, подверженных риску развития CINV, рекомендации, приведенные в действующих руководствах, противоречивы. Как правило, практика фокусируется на эметогенности химиотерапевтических средств (минимальной, низкой, умеренной, высокой) и относительной дозе из используемых противоопухолевых средств. Рекомендуется комбинация антагонистов 5-HT₃-рецепторов с дексаметазоном для пациентов, получающих умеренно эметогенную химиотерапию [14]. В последнем обновлении рекомендаций для пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию (включая антрациклин + циклофосфамид), возможно применение комбинации антагониста рецепторов NK1, антагониста 5-HT₃-рецепторов и дексаметазона. Пероральная комбинация палонсетрона, нетупитанта и дексаметазона является одним из специфических методов лечения, рекомендуемых с целью антиэметогенной терапии [16]. Рекомендации при проведении химиотерапии с умеренной эметогенностью менее четкие. В последней версии MASCC/ESMO в отчете о рекомендациях было признано, что химиотерапия на основе карбоплатина может иметь более высокий риск возникновения тошноты и рвоты по сравнению с другими препаратами из категории умеренно эметогенной химиотерапии [15]. Руководство MASCC/ESMO рекомендует ту же комбинацию из трех препаратов, что и руководство ASCO, для пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию (включая антрациклин + циклофосфамид), но указывает на то, что ни одно опубликованное сравнительное исследование не имело различий в токсичности между доступными антагонистами рецепторов NK1, позволяющих рекомендовать один конкретный препарат вместо другого [15]. В так называемой группе умеренного эметогенного риска антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон по-прежнему являются стандартом лечения, хотя рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network) расширяют показания к применению антагониста рецепторов NK1 в этой категории пациентов [17].

Палонсетрон представляет собой селективный антагонист 5-HT₃-рецепторов, который был одобрен в 2003 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (U.S. Food and Drug Administration – FDA) для использования с другими противорвотными средствами для профилактики острой тошноты и рвоты, связанных с начальными и повторными курсами высокой или умеренно эметогенной химиотерапии, и для профилактики отсроченной тошноты и рвоты. В 2005 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) одобрило этот препарат с показаниями, аналогичными тем, что и в США.

После перорального приема палонсетрон обладает абсолютной биодоступностью – примерно 97% [18, 19]. У онкологических больных, получавших однократную пероральную дозу нетупитанта/палонсетрона, $C_{\max}$ для палонсетрона (примерно 0,95 нг/мл) было достигнуто через 5 ч [6]. Воздействие палонсетрона пропорционально дозе в диапазоне доз 0,25–6,8 мг после однократного приема внутрь у здоровых людей. После внутривенного введения фоснетупитанта/палонсетрона у онкологических больных $C_{\max}$ палонсетрона достигает 0,8 нг/мл ближе к концу 30-минутной инфузии [18, 19]. Палонсетрон широко распределяется в организме: Vz/F 663 L после однократной пероральной дозы нетупитанта/палонсетрона у онкологических больных; Vz 594 L после однократной внутривенной дозы фоснетупитанта/палонсетрона [18]. Связывание с белками плазмы *in vitro* составило 62% [18, 19]. Приблизительно половина введенного палонсетрона метаболизируется до двух неактивных метаболитов – N-оксида и 6-S-гидрокси-палонсетрона [18, 19]. Исследования *in vitro* показывают, что в метаболизме палонсетрона участвует CYP2D6 (и в меньшей степени CYP3A4 и CYP1A2), хотя фармакокинетические параметры палонсетрона существенно не различаются между слабыми и активными метаболиторами CYP2D6-субстраты. После перорального приема нетупитанта/палонсетрона у онкологических больных средний общий клиренс палонсетрона в организме составляет 10,0 л/ч, а период полувыведения – 50 ч [18]. После внутривенной инфузии фоснетупитанта/палонсетрона средний общий клиренс палонсетрона в организме составляет 7,6 л/ч, а конечный период полувыведения – 58 ч. Палонсетрон выводится в основном с мочой [18, 19].

Безопасность палонсетрона приведена в обзоре с метаанализом рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность палонсетрона по отношению к другим препаратам – антагонистам 5-HT₃-рецепторов для профилактики CINV в клинических условиях [20]. Эффективности и безопасности палонсетрона посвящено большое количество публикаций [21–30]. Фармакология палонсетрона теоретически может приводить к различным побочным эффектам. Что касается безопасности, то в метаанализе сообщалось обо всех наиболее распространенных побочных явлениях, связанных с антагонистами 5-HT₃-рецепторов, таких как запор, головная боль, диарея и головокружение. Метаанализ показал статистическое сходство между палонсетроном и более «старыми» антагонистами по профилю нежелательных явлений, такими как запоры, головная боль и диарея, но палонсетрон был значительно безопаснее, чем более «старые» антагонисты в плане головокружений. В соответствии с этими результатами рандомизированное двойное слепое пилотное исследование изучало эффективность и безопасность палонсетрона для профилактики CINV у пациентов с множественной миеломой, которые получали высокие дозы мелфалана в течение 2 дней перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

26 пациентов были отнесены к одной из трех когорт, получавших палоносетрон в течение 1, 2 или 3 дней подряд. Это пилотное исследование с ограниченным числом пациентов показало, что одно-, двух- или трехдневный прием палоносетрона статистически не отличался по отсутствию рвоты (первичная конечная точка). Кроме того, ни один пациент не прекратил лечение из-за побочных эффектов, которые возникали с аналогичной частотой у пациентов, получавших палоносетрон в течение 1, 2 или 3 дней. Большинство побочных эффектов были легкой или умеренной интенсивности и, по мнению исследователей, не имели отношения к изучаемому препарату [31].

Эффективность палоносетрона также оценена в мета-анализе, включившем 16 исследований, сравнивающих палоносетрон с другими антагонистами 5-HT₃-рецепторов в профилактике CINV. В исследования в этом мета-анализе были включены 2896 пациентов, рандомизированных для получения палоносетрона, и 3187 пациентов, рандомизированных для получения любого другого антагониста 5-HT₃-рецептора. Во всех проанализированных исследованиях участвовали взрослые, за единственным исключением исследования, в котором участвовали дети. Кортикостероиды вводились всем, некоторым пациентам или ни одному из них в пяти, двух и трех исследованиях соответственно. Только в одном исследовании всем пациентам ($n = 40$) был назначен антагонист рецепторов NK1 апепитант [32]. Результаты исследований продемонстрировали статистическое превосходство палоносетрона в четырех из пяти конечных точек во время острой фазы: CR (отношение шансов (ОШ) 1,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–1,52; $p = 0,0001$), СС (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,12–1,58; $p = 0,001$), рвоты не было (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,10–1,50; $p = 0,002$) и отсутствие тошноты (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,01–1,45; $p = 0,04$). Палоносетрон также статистически превосходил другие антагонисты 5-HT₃-рецепторов в одних и тех же конечных точках во время отсроченной фазы: CR (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,42–1,87; $p = 0,0001$), СС (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,39–1,84; $p = 0,0001$), рвоты нет (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,36–1,82; $p = 0,0001$) и отсутствие тошноты (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,14–1,69; $p = 0,0009$). Статистическая значимость в пользу палоносетрона была достигнута для всех пяти конечных точек в течение общей фазы: CR (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,34–1,77; $p = 0,0001$), СС (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,31–1,81; $p = 0,0001$), отсутствие рвоты (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,32–1,80; $p = 0,0001$), отсутствие тошноты (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,20–1,88; $p = 0,0003$) и никаких экстренных противорвотных средств (ОШ 1,53; 95% ДИ 1,11–2,13; $p = 0,01$). Следовательно, при вводе без антагониста рецепторов NK1 палоносетрон более эффективен, чем другие антагонисты 5-HT₃-рецепторов для профилактики CINV [31].

В условиях высокого риска развития тошноты и рвоты рекомендации MASCC/ESMO называют палоносетрон в качестве предпочтительного препарата, когда антагонист рецептора NK1 недоступен [33]. Для среднезметогенной химиотерапии текущие рекомендации советуют

комбинацию палоносетрона (на 1-й день) и дексаметазона (на 1–3-й дни)¹ [33, 34]. Абсолютная польза от применения палоносетрона в отношении отсроченного полного ответа, отсроченного полного контроля и общего полного контроля превышает порог в 10%, установленный MASCC и ESMO как достаточный для указания на изменение практических рекомендаций [33]. Кроме того, еще шесть конечных точек (т. е. общий полный ответ, отсутствие отсроченной рвоты, отсутствие общей рвоты, отсутствие отсроченной тошноты, отсутствие общей тошноты и отсутствие дополнительных противорвотных средств в общей фазе) приблизились к пороговому значению, имея от 8 до 10% абсолютного преимущества палоносетрона в отношении риска по сравнению с другими антагонистами 5-HT₃-рецепторов. В соответствии с этими результатами исследований палоносетрона, которые не включали антагонист рецептора NK1, исследования показали, что тройная комбинация с апепитантом у пациентов, получавших цисплатин, обеспечивала от 7 до 8% абсолютного преимущества палоносетрона в отношении риска по сравнению с гранисетроном в отношении конечных точек. Аналогичным образом исследования показали, что тройная комбинация с палоносетроном приводила к более эффективному контролю отсроченной тошноты по сравнению с тройной комбинацией с гранисетроном (абсолютная польза от риска составляет 12%) у пациенток с раком молочной железы, получающих режим AC. Важно отметить, что женщины с раком молочной железы, получающие химиотерапию в режиме AC, особенно подвержены тошноте, и отсроченная тошнота остается серьезной проблемой [35]. Результаты исследования M. Saito et al. впервые продемонстрировали, что палоносетрон + многодневный дексаметазон превосходит гранисетрон + многодневный дексаметазон в отношении контроля отсроченного CINV, связанного с химиотерапией на основе цисплатина или режима AC [36]. Хотя длительный период полувыведения палоносетрона позволяет применять его однократно даже при длительном ингибировании 5-HT₃-рецепторов в течение нескольких дней (например, для контроля отсроченного CINV), маловероятно, что сам по себе длительный период полувыведения может этим объяснять стойкое превосходство палоносетрона при использовании в комбинации с антагонистом рецепторов NK1 [37–39]. В свете этого имеющиеся в настоящее время данные подтверждают вывод о том, что использование тройной комбинации с палоносетроном потенциально позволяет максимально контролировать отложенный CINV, ассоциируемый с цисплатином или режимом AC. Поскольку результаты профилактики CINV в клинических испытаниях существенно превосходят те, которые достигаются в клинической практике, из-за того что многие пациенты не придерживаются отсроченной профилактики, применение палоносетрона может уменьшить опасения, связанные с плохой приверженностью пациента назначенным лекарствам [40]. Превосходная

¹ NCCN Guidelines. Treatment by Cancer Type. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/category_1.

эффективность палоносетрона при отсроченной тошноте и рвоте также косвенно подтверждается результатами трех рандомизированных исследований, которые продемонстрировали отсутствие побочных эффектов упрощенного режима с палоносетроном и однократной дозой дексаметазона для контроля CINV, связанного со средне-эметогенной химиотерапией или режимом АС.

Ниже приводится клиническое наблюдение лечения пациентки цитостатическими препаратами, обладающими значительной эметогенностью.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

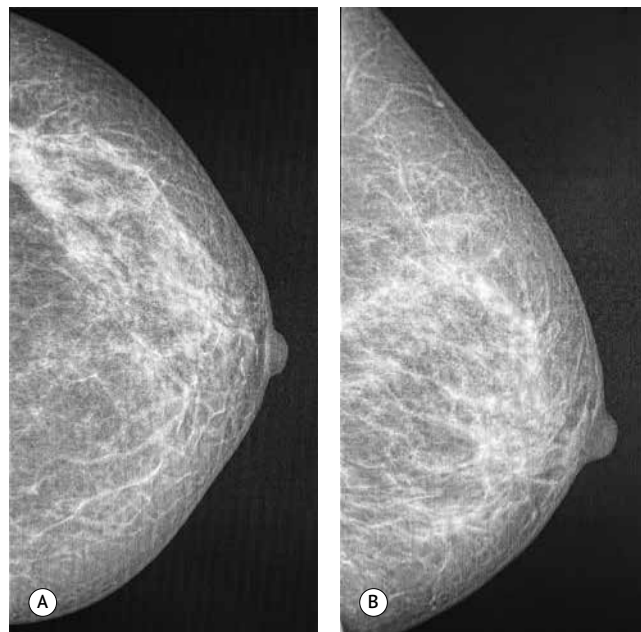
Пациентка Г., 1981 года рождения, больна с 2022 г., возраст на момент начала заболевания – 41 год. Опухоль выявила самостоятельно в июле 2022 г., что и послужило поводом для обращения в медицинское учреждение. По молочной железе произведена тонкоигольная пункция опухолевидного образования, и цитологически не исключался злокачественный процесс. Направлена в Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Уфа). В условиях диспансера произведена трепанобиопсия опухоли под ультразвуковой навигацией. Диагноз верифицирован морфологически и по данным иммуногистохимического исследования. Констатировано наличие инфильтрирующей карциномы молочной железы протокового типа, умеренной степени злокачественности. По данным иммуногистохимического исследования – нелюминальный HER-позитивный рак молочной железы. По данным проведенного клинического обследования установлена распространенность заболевания. Данные маммографии и компьютерной томографии (КТ) представлены на рис. 1 и 2.

Установлен диагноз: рак левой молочной железы ст. IIA T1CN1M0 гр. II. Согласно клиническим рекомендациям, показано проведение неоадьювантной терапии, также перед началом неоадьювантной лекарственной терапии выполнена разметка опухоли для возможности визуализации при последующем хирургическом лечении [41, 42]. Режим неоадьювантной химиотерапии выбран следующий – DCH + пертузумаб: доцетаксел 75 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день 1 раз в 3 нед., карбоплатин AUC-6 в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., трастузумаб 6 мг/кг (нагрузочная доза 8 мг/кг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., пертузумаб 420 мг (нагрузочная доза 840 мг) в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 6 курсов [43, 44].

Выбранный режим является высокоэметогенным в связи с наличием в схеме карбоплатина. 29 августа 2022 г. начат первый курс химиотерапии со стандартной противорвотной терапией, включая ондансетрон и дексаметазон. После первого курса в течение 7 дней отмечала выраженную тошноту и рвоту по критериям CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v.5.0 III ст. Так, пациентке потребовалась госпитализация в стационар для проведения инфузионной терапии. Нежелательное явление разрешилось, но пациентка от продолжения неоадьювантной химиотерапии воздержалась. Второй курс неоадьювантной химиотерапии

● **Рисунок 1.** Маммография: узловое образование левой молочной железы с кальцинациями

● **Figure 1.** Mammogram: a calcified nodular lesion in the left breast



● **Рисунок 2.** Компьютерная томография: узловое образование левой молочной железы с активным накоплением контраста (больше данных о злокачественной опухоли с очагами отсева), аксиллярная лимфоаденопатия

● **Figure 2.** Computed tomography scan: a calcified nodular lesion in the left breast showing active contrast enhancement (more evidence for a malignant tumour with metastatic foci), axillary lymphadenopathy



начат с нарушением тайминга более 7 дней. В качестве антиэметогенного средства выбран препарат палоносетрон – высокоселективный антагонист серотониновых рецепторов. Механизм действия связан с подавлением рвотного рефлекса путем блокады серотониновых 5-HT₃-рецепторов на уровне нейронов центральной и периферической нервной системы. На этом механизме основано предупреждение и лечение вызванных цитостатической химио- и радиотерапией тошноты и рвоты, связанной с повышением содержания серотонина, который путем активации вагусных афферентных, содержащих 5-HT₃-рецепторы волокон вызывает рвотный рефлекс. В свою очередь, палоносетрон не угнетает и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Второй курс пациентка перенесла удовлетворительно, тошнота была I ст. по CTCAE v.5.0.

В последующем пациентка получила полный курс неoadъювантной химиотерапии в режиме DCH + пертузумаб до 6 курсов. Эпизодов тошноты более I ст. не отмечено на фоне применения палонсетрона. Отмечалась гематологическая токсичность: анемия I ст., нейтропения II ст., лейкопения II ст. На контрольной маммографии после 6 курсов химиотерапии констатирован полный ответ. По данным контрольного КТ увеличенные подмышечные лимфоузлы отсутствуют.

11 января 2023 г. произведена подкожная радикальная мастэктомия слева с одномоментной маммопластикой большой грудной мышцей в комбинации с эндопротезом. В морфологическом заключении констатирован полный лечебный патоморфоз карциномы молочной железы IV ст. по Лавниковой, RCB 0, что свидетельствует об эффективности проведенной неoadъювантной химиотерапии. В свою очередь, неoadъювантная химиотерапия проведена в полном объеме благодаря в том числе и антиэметогенным препаратам.

В настоящее время пациентка получает адъювантную терапию трастузумабом в монорежиме. Предполагается курс лучевой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение неoadъювантной химиотерапии при злокачественных новообразованиях является неотъемлемым компонентом противоопухолевой терапии. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует важность неoadъювантной химиотерапии. После 6 проведенных курсов химиотерапии в режиме DCH + пертузумаб получен полный патоморфологический ответ.

У пациентки после первого курса химиотерапии развилось достаточно серьезное осложнение в виде рвоты, что потребовало госпитализации в стационар для проведения инфузионной терапии. Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией, являются побочным эффектом лечения злокачественных новообразований, поражающим до 40% пациентов [7]. Тошнота и рвота являются наиболее опасными, а также наиболее распространенными побочными эффектами среди пациентов, проходящих химиотерапию [45]. Медицинские работники должны быть осведомлены о CINV, и необходимо превентивно управлять симптомами,

чтобы улучшить комфорт пациента и соблюдение им режима лечения. Существует резкая разница между восприятием медицинскими работниками побочных эффектов химиотерапии и опытом пациентов, что приводит к плохому контролю [46]. В обзорном исследовании 300 европейских онкологов сообщили, что основной причиной неудач противорвотного лечения была недооценка эметогенности химиотерапии [47]. В свою очередь, знание и обеспечение профилактики CINV могут помочь предотвратить последствия неразрешенного CINV, такие как анорексия, электролитные нарушения и повреждения желудка или пищевода при многократной рвоте. В дополнение к физическим последствиям больные раком страдают от общего ухудшения качества жизни с общим ухудшением физического и психического здоровья, а также психологических и семейных проблем. С этой целью CINV является одним из наиболее важных факторов, влияющих на качество жизни пациента, и существенной причиной отказа от продолжения химиотерапевтических циклов, ставя под угрозу эффективность лечения.

Приведенное наблюдение демонстрирует эффективность применения палонсетрона у пациентки молодого возраста, когда неoadъювантная химиотерапия является одним из важных факторов эффективности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возможности антиэметогенной терапии в настоящее время позволяют пациентам получать полные режимы химиотерапии, что улучшает результаты лечения. Такие высокоэметогенные режимы, как DCH и AC, используемые в лечении рака молочной железы, с соответствующей профилактикой тошноты и рвоты позволяют рассчитывать на успех в лечении этой категории пациентов. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность палонсетрона в неoadъювантной химиотерапии у молодой пациентки, что позволило завершить весь курс лечения. После завершения неадъювантной химиотерапии произведена радикальная операция и констатирован полный морфологический ответ.

Поступила / Received 03.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2023
Принята в печать / Accepted 26.05.2023

Список литературы / References

1. Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol*. 2011;22(1):30–38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq600>.
2. Jordan K, Chan A, Gralla RJ, Jahn F, Rapoport B, Warr D, Hesketh PJ. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents. *Support Care Cancer*. 2017;25(1):271–275. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3332-x>.
3. Howlader N, Noone A.M., Krapcho M., Garshell J., Neyman N., Altekruse S.F. et al. (eds.). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013. Available at: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/.
4. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1356–1367. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1515442>.
5. Tajeja N., Groninger H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines. *Postgrad Med J*. 2016;92(1083):34–40. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2014-132969>.
6. Di Mattei V.E., Carnelli L., Carrara L., Bernardi M., Crespi G., Rancoita P.M.V. et al. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Women With Gynecological Cancer: A Preliminary Single-Center Study Investigating Medical and Psychosocial Risk Factors. *Cancer Nurs*. 2016;39(6):E52–E59. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000342>.
7. Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M., Roeland E., Schwartzberg L., Dielenseger P. et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1260–1267. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx100>.
8. Furukawa N., Akasaka J., Shigemitsu A., Sasaki Y., Nagai A., Kawaguchi R., Kobayashi H. Evaluation of the relation between patient characteristics and the state of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(4):859–864. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3058-7>.
9. Hu Z., Liang W., Yang Y., Keefe D., Ma Y., Zhao Y. et al. Personalized Estimate of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Development and External Validation of a Nomogram in Cancer Patients Receiving Highly/

- Moderately Emetogenic Chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(2):e2476. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002476>.
10. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:192–196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.015>.
 11. Hesketh PJ, Aapro M, Street J.C., Carides A.D. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(9):1171–1177. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0737-9>.
 12. Viale P.H., Grande C., Moore S. Efficacy and cost: avoiding undertreatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nurs*. 2012;16(4):E133–141. <https://doi.org/10.1188/12.CJON.E133-E141>.
 13. Wozniak A.J., Crowley J.J., Balcerzak S.P., Weiss G.R., Spiridonidis C.H., Baker L.H. et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2459–2465. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2459>.
 14. Basch E., Prestrud A.A., Hesketh PJ., Kris M.G., Somerfield M.R., Lyman G.H. Antiemetic Use in Oncology: Updated Guideline Recommendations from ASCO. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2012;32:532–540. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2012.32.230.
 15. Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Bruera E. et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v119–v133. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv270>.
 16. Hesketh PJ., Bohlke K., Lyman G.H., Basch E., Chesney M., Clark-Snow R.A. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016;34(4):381–386. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.3635>.
 17. Shimokawa M., Haratake N., Takada K., Toyokawa G., Takamori S., Mizuki F. et al. Combination Antiemetic Therapy for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients with NSCLC Receiving Carboplatin-Based Chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2022;14:2673–2680. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S370961>.
 18. Siddiqui M.A., Scott L.J. Palonosetron. *Drugs*. 2004;64(10):1125–1132. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464100-00006>.
 19. Yang L.P., Scott L.J. Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs*. 2009;69(16):2257–2278. <https://doi.org/10.2165/11200980-000000000-00000>.
 20. Popovic M., Warr D.G., Deangelis C., Tsao M., Chan K.K., Poon M. et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1685–1697. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2175-6>.
 21. Hashimoto H., Yamanaka T., Shimada Y., Arata K., Matsui R., Goto K. et al. Palonosetron (PALO) versus granisetron (GRA) in the triplet regimen with dexamethasone (DEX) and aprepitant (APR) for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients (pts) receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) with cisplatin (CDDP): A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(Suppl. 15):9621–9621. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9621.
 22. 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>.
 23. Hesketh PJ., 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/mtu110>.
 24. Roila F., Ruggeri B., Ballatori E., Fatigoni S., Caserta C., Licitra L. et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized, double-blind study. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1248–1253. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl132>.
 25. 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/mtu101>.
 26. Roila F., Ruggeri B., Ballatori E., Del Favero A., Tonato M. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol*. 2014;32(2):101–106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.51.4547>.
 27. Matsumoto K., Takahashi M., Sato K., Osaki A., Takano T., Naito Y. et al. A double-blind, randomized, multicenter phase 3 study of palonosetron vs granisetron combined with dexamethasone and fosaprepitant to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving anthracycline and cyclophosphamide. *Cancer Med*. 2020;9(10):3319–3327. <https://doi.org/10.1002/cam4.2979>.
 28. Aapro M., Fabi A., Nolè F., Medici M., Steger G., Bachmann C. et al. Double-blind, randomised, controlled study of the efficacy and tolerability of palonosetron plus dexamethasone for 1 day with or without dexamethasone on days 2 and 3 in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21(5):1083–1088. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp584>.
 29. Celio L., Frustaci S., Denaro A., Buonadonna A., Ardizzone A., Piazza E. et al. Palonosetron in combination with 1-day versus 3-day dexamethasone for prevention of nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, multicenter, phase III trial. *Support Care Cancer*. 2011;19(8):1217–1225. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0941-7>.
 30. Komatsu Y., Okita K., Yuki S., Furuhashi T., Fukushima H., Masuko H. et al. Open-label, randomized, comparative, phase III study on effects of reducing steroid use in combination with Palonosetron. *Cancer Sci*. 2015;106(7):891–895. <https://doi.org/10.1111/cas.12675>.
 31. Celio L., Niger M., Ricchini F., Agustoni F. Palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: an evidence-based review of safety, efficacy, and place in therapy. *Core Evid*. 2015;10:75–87. <https://doi.org/10.2147/CE.S65555>.
 32. Wenzell C.M., Berger M.J., Blazer M.A., Crawford B.S., Griffith N.L., Wesolowski R. et al. Pilot study on the efficacy of an ondansetron- versus palonosetron-containing antiemetic regimen prior to highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2845–2851. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1865-9>.
 33. 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(Suppl. 5):v232–243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq194>.
 34. Hesketh PJ., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3240–3261. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.4789>.
 35. Navari R.M. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents. *Drugs*. 2013;73(3):249–262. <https://doi.org/10.1007/s40265-013-0019-1>.
 36. 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).
 37. Rojas C., Stathis M., Thomas A.G., Massuda E.B., Alt J., Zhang J. et al. Palonosetron exhibits unique molecular interactions with the 5-HT₃ receptor. *Anesth Analg*. 2008;107(2):469–478. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318172fa74>.
 38. Rojas C., Thomas A.G., Alt J., Stathis M., Zhang J., Rubenstein E.B. et al. Palonosetron triggers 5-HT₃ receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol*. 2010;626(2–3):193–199. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.002>.
 39. Rojas C., Li Y., Zhang J., Stathis M., Alt J., Thomas A.G. et al. The antiemetic 5-HT₃ receptor antagonist Palonosetron inhibits substance P-mediated responses in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335(2):362–368. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.166181>.
 40. Schwartzberg L. Addressing the value of novel therapies in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14(6):825–834. <https://doi.org/10.1586/14737167.2014.957683>.
 41. Curigliano G., Burstein H.J., Winer E.P., Gnant M., Dubsky P., Loibl S. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700–1712. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308>.
 42. Allevi G., Strina C., Andreis D., Zannoni V., Bazzola L., Bonardi S. et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1587–1592. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.151>.
 43. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T., Harvey V., Eniu A., Hegg R. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAEANA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278–2284. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>.
 44. Hussain N., Said A.S.A., Khan Z. Safety Assessment of Neoadjuvant Pertuzumab Combined with Trastuzumab in Nonmetastatic HER2-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Elderly Women of South Asia. *Int J Breast Cancer*. 2018;6:106041. <https://doi.org/10.1155/2018/6106041>.
 45. Lorusso D., Bria E., Costantini A., Di Maio M., Rosti G., Mancuso A. Patients' perception of chemotherapy side effects: Expectations, doctor-patient communication and impact on quality of life – An Italian survey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(2). <https://doi.org/10.1111/ecc.12618>.
 46. Grunberg S.M., Deuson R.R., Mavros P., Gelling 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>.
 47. Aapro M., Ruffo P., Panteri R., Costa S., Piovesana V. Oncologist perspectives on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) management and outcomes: A quantitative market research-based survey. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2018;1(4):e1127. <https://doi.org/10.1002/cnr.21127>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев

Написание текста – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев

Сбор и обработка материала – К.В. Меньшиков

Обзор литературы – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Перевод на английский язык – А.Ф. Насретдинов

Анализ материала – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Н.И. Султанбаева

Редактирование – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Р.Т. Аюпов, А.А. Измаилов

Contribution of authors:

Concept of the article – Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev

Text development – Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev

Collection and processing of material – Konstantin V. Menshikov

Literature review – Ainur F. Nasretidinov, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova

Translation into English – Ainur F. Nasretidinov

Material analysis – Ainur F. Nasretidinov, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Nadezda I. Sultanbaeva

Editing – Ainur F. Nasretidinov, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Rustam T. Ayupov, Adel A. Izmailov

Информация об авторах:

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

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

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

Насретдинов Айнура Фанатович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

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

Меньшикова Ирина Асхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры биологической химии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru

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

Измаилов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Information about the authors:

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Ainur F. Nasretidinov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

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

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

Rustam T. Ayupov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Патофизиология и лечение болевого синдрома при множественной миеломе

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 – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, 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

Пациенты с множественной миеломой (ММ) нередко страдают от хронической боли разной степени интенсивности, возникающей на всех этапах развития болезни. Наиболее частыми проблемами в дебюте ММ являются скелетные осложнения, связанные с формированием очагов остеолитического поражения. Патологические переломы и компрессия спинного мозга на протяжении первой линии терапии ММ встречаются у 17 и 6% пациентов соответственно. С помощью ПЭТ/КТ и МРТ остеолитические очаги визуализируются более чем у 90% первичных пациентов. Боль в костях объясняется повышением давления в костном мозге, высвобождением опухолевыми плазматическими клетками химических медиаторов и возникновением микротрещин в костях опосредованно к нарушению локального метаболизма. Терапия болевого синдрома, связанного с поражением костей, включает противомиеломную химио- и радиотерапию, остеомодифицирующую терапию бисфосфонатами или деносумабом, вертебропластику и непосредственное фармакологическое подавление боли. Применение для лечения ММ ингибиторов протеасом и моноклональных антител ассоциируется с риском реактивации вируса простого герпеса (HSV) и вируса варицелла-зостер (VZV). Результатом заживления герпетических высыпаний у части больных будет развитие постгерпетической невралгии, проявляющейся мучительной болью на протяжении месяцев или лет. Применение ингибитора протеасом бортезомиба часто ассоциируется с развитием длительно персистирующей периферической нейропатии, часто осложненной болевым синдромом. По своим нейробиологическим и клиническим особенностям боль классифицируют на ноцицептивную, нейропатическую и функциональную. Костная боль носит ноцицептивный характер, а для постгерпетической и индуцированной химиотерапией нейропатии более значим нейропатический компонент. Для ноцицептивной боли средней и тяжелой степени препаратами выбора являются опиоиды, а для нейропатической боли чаще всего применяют адъюванты – противосудорожные средства и антидепрессанты. В представленном обзоре обобщаются сведения по патофизиологии разных вариантов болевого синдрома у пациентов с ММ, а также по современным подходам к профилактике и лечению осложнений. Обсуждаются вопросы фармакологии опиоидных анальгетиков. В завершении обзора представлены данные клинического исследования нового отечественного неопиоидного агониста опиоидных $\mu 1$ -рецепторов, рассматриваемого в качестве реальной альтернативы наркотическим анальгетикам.

Ключевые слова: множественная миелома, боль, опиоиды, наркотические анальгетики, постгерпетическая невралгия, бортезомибиндуцированная нейропатия

Для цитирования: Семочкин С.В. Патофизиология и лечение болевого синдрома при множественной миеломе. *Медицинский совет.* 2023;17(11):75–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-238>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiology and treatment of pain in multiple myeloma

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

¹ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

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

Abstract

Most patients with multiple myeloma (MM) suffer from chronic pain of varying degrees of intensity at every stage of the natural disease process. Osteolytic bone lesions are one of the most common complications of MM. The bone disease visualized by PET/CT and MRI affects up to 90% of newly diagnosed MM patients, increasing the risk of the development of skeletal-related events. Pathological fractures and spinal cord compression occur in 17% and 6% of patients, respectively. Bone pain is explained by an increase in pressure in the bone marrow, the release of chemical mediators by myeloma plasma cells, and the occurrence of microcracks in the bones, indirectly to a violation of local metabolism. Management of myeloma bone disease includes anti-myeloma chemotherapy and radiotherapy, antiresorptive therapy with bisphosphonates or denosumab, and direct pharmacological pain correction. Patients with pathological vertebral fractures and without spinal cord compression should be considered for vertebroplasty or kyphoplasty. The use of proteasome inhibitors and monoclonal antibodies for the treatment of MM is associated with a risk of herpes simplex virus (HSV) and varicella-zoster virus (VZV) reactivation. The result of the healing of herpetic eruptions in some

patients will be the development of postherpetic neuralgia, manifested by excruciating pain for months or years. Moreover, the treatment with proteasome inhibitor bortezomib is often associated with the development of long-term persistent peripheral neuropathy, often complicated by pain. According to their neurobiological and clinical features, pain is classified into nociceptive, neuropathic, and functional. Bone pain is nociceptive and for postherpetic and chemotherapy-induced neuropathy, the neuropathic component is more significant. Opioids are the drugs of choice for moderate to severe nociceptive pain, while anticonvulsants and antidepressants are the most commonly used adjuvants for neuropathic pain. This review summarizes information on the pathophysiology of various types of pain syndrome in patients with MM, as well as on modern approaches to the prevention and treatment of complications. The issues of the pharmacology of opioid analgesics are discussed. The review concludes with data from a clinical trial of a new domestic non-opioid μ 1-opioid receptor agonist Tafalgin, considered a real alternative to narcotic analgesics.

Keywords: multiple myeloma, pain, opioids, narcotic analgesics, Tafalgin, postherpetic neuralgia, bortezomib-induced neuropathy

For citation: Semochkin S.V. Pathophysiology and treatment of pain in multiple myeloma. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(11):75–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-238>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – злокачественная гематологическая опухоль, характеризующаяся инфильтрацией костного мозга клональными плазматическими клетками, секрецией моноклонального парапротеина (М-протеин), деструкцией и болями в костях в дебюте заболевания более чем у 70% пациентов [1]. С помощью современных технологий визуализации ПЭТ/КТ и МРТ можно выявить остеолитические очаги более чем у 90% первичных пациентов [2]. По данным эпидемиологических исследований в условиях применения современной терапии 26% пациентов с впервые диагностированной ММ сталкиваются со скелетными осложнениями, включая патологические переломы (17%), компрессию спинного мозга (4%), необходимость проведения лучевой терапии на кости (14%) и ортопедических вмешательств (6%) [3]. Возникновение патологических переломов сопряжено с усилением болевого синдрома, снижением мобильности, тромбозами и ухудшением качества жизни. Еще одной проблемой для пациентов с ММ является высокий риск инфекционных осложнений. Согласно данным шведского популяционного регистра ($n = 9253$; 1988–2004), у пациентов с ММ по сравнению со здоровым контролем в несколько раз выше частота бактериальных (относительный риск = 7,1; 95%-ный доверительный интервал = 6,8–7,4) и вирусных инфекций (10,0; 8,9–11,4), включая инфекцию herpes zoster (14,8; 12,1–18,2) [4]. Реактивация

вируса варицелла-зостер (VZV) наблюдалась у 13% пациентов, получающих бортезомиб без соответствующей профилактики [5]. Применение даратумумаба также сопряжено с риском реактивации VZV (3,86; 0,66–22,5) [6]. Герпетическая и постгерпетическая невралгия являются одной из наиболее распространенных форм хронической локализованной нейропатической боли у пациентов с ММ. Применение бортезомиба, помимо всего прочего, ассоциируется с развитием длительно персистирующей периферической нейропатии, часто с выраженным болевым синдромом [7].

Исходя из сказанного, цель данного литературного обзора заключалась в описании наиболее частых причин болевого синдрома у больных ММ и обсуждении подходов к их профилактике и лечению.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛИ

Боль – неприятное многомерное сенсорное когнитивное и эмоциональное переживание, связанное с повреждением ткани или органа. Боль всегда субъективна, каждый человек испытывает ее по-своему. Ощущение боли может присутствовать не только за счет сохраняющегося повреждения, но и за счет ожидаемых неприятных последствий такового, которые часто пациентом преувеличиваются. По времени боль разделяют на острую и хроническую. По своим нейробиологическим и клиническим особенностям боль классифицируют на ноцицептивную, нейропатическую и функциональную (табл. 1).

- **Таблица 1.** Патофизиологическая характеристика боли
- **Table 1.** Pathophysiological characteristics of pain

Тип боли	Описание
Ноцицептивная	Ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания периферических Аδ- и С-волокон, расположенных в коже, мягких тканях, надкостнице, костях и внутренних органах. Ноцицептивная боль возникает в ответ на интенсивные механические, химические или термические раздражители и переносится от периферии к спинному мозгу. Принято выделять: ● соматическую боль, как правило, острой природы, которую пациент может достаточно точно определить и охарактеризовать; ● висцеральную боль, обычно плохо локализованную и описываемую как ощущение жжения или давления; ● прорывную боль, как инцидентное усиление боли, возникающей спонтанно или после физических движений
Нейропатическая	Нейропатическая боль является следствием первичного поражения или дисфункции периферической нервной системы или структур соматосенсорного анализатора ЦНС. Этот вариант боли чаще всего проявляется в виде аллодинии, гипералгезии, вегетативной дисфункции и утратой отдельных видов чувствительности, например ощущения прикосновения, вибрации или ощущения тепла
Функциональная	Функциональная боль не связана с каким-либо очевидным повреждением тканей или очевидного неврологического дефекта и относится к болевому синдрому, поддерживаемому на уровне ЦНС

Помимо хронической боли, связанной непосредственно с ММ, пациенты могут страдать от острой ятрогенной боли, связанной с инвазивными диагностическими процедурами или малоинвазивными ортопедическими вмешательствами. В процессе лечения боль может быть связана с химиотерапией или ее осложнениями. И наконец, для пациентов на поздних, неизлечимых стадиях ММ хроническая боль может представлять собой один из самых мучительных проявлений болезни, выпавших в конце жизни.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Поражение костей при ММ является результатом дезорганизующего вмешательства опухоли в физиологические процессы ремоделирования кости. Проллиферирующие клональные плазматические клетки взаимодействуют с остеокластами, повышая их активность, и остеобlastами, ингибируя через них процесс репарации. Избыточная деструкция кости с одновременным торможением образования костного матрикса приводит к возникновению литических очагов, боли и риску патологических переломов [8].

Процесс физиологического ремоделирования кости зависит от сбалансированной работы трех типов клеток (остеокластов, остеобластов и остеоцитов) [9]:

- Остеокласты – гигантские многоядерные клетки (макрофаги кости), которые удаляют костную ткань посредством разрушения коллагена и лизиса минеральной составляющей. Остеокласты дифференцируются из гемопоэтической стволовой клетки.

- Остеобласты – костеобразующие клетки, отвечающие за синтез межклеточного вещества (коллаген, остеокаль-

цин) и минерализацию. Остеобласты являются производными мезенхимальной стволовой клетки.

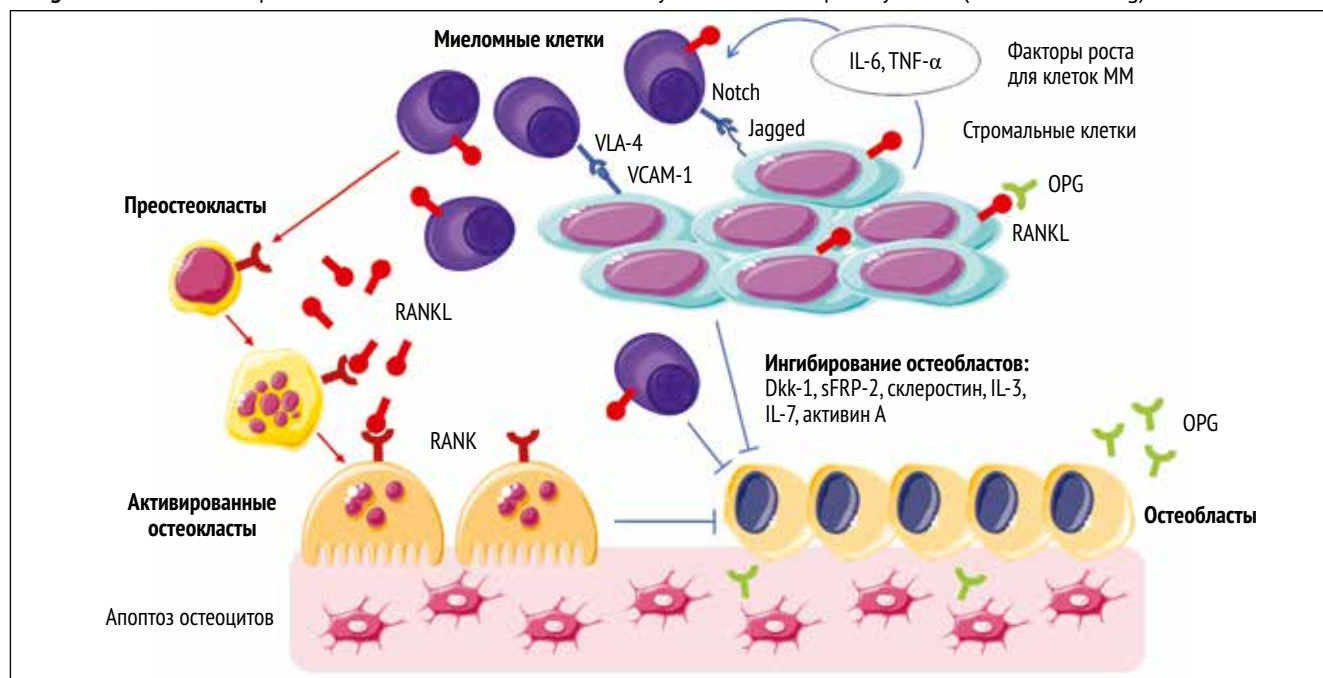
- Остеоциты выполняют функцию регулирующих клеток, отвечающих за активность остеокластов и остеобластов посредством продукции важных для ремоделирования кости цитокинов (Dkk1, RANKL, склеростин, остеопротегерин и др.). Остеоциты представляют собой конечную стадию дифференцировки остеобластов.

Резорбция кости контролируется с помощью системы, состоящей из конкурирующих между собой лиганда рецептора активации NF- κ B (RANKL) и белка остеопротегерина (OPG). Сам по себе RANK (receptor activator of the nuclear factor- κ B) представляет собой трансмембранный рецептор, относящийся к суперсемейству фактора некроза опухоли (TNF). Экспрессия RANK является характерным маркером преosteокластов и остеокластов. Активации системы RANKL/RANK стимулирует дифференцировку преosteокластов в остеокласты и активирует остеокласты. OPG также относится к белкам TNF и, наоборот, ингибирует активность остеокластов, инактивируя циркулирующий RANKL [10, 11].

В условиях инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками ситуация меняется за счет поляризации функционального состояния нескольких сигнальных путей. Клетки ММ и стромального микроокружения секретируют RANKL с целью активации остеокластогенеза и высвобождения пространства, необходимого для роста опухоли (рис. 1). Кроме того, клетки ММ продуцируют воспалительный белок макрофагов 1-альфа (MIP1 α), который повышает активность RANKL и, таким образом, еще сильнее стимулирует остеокласты на резорбцию кости. MIP1 α также способен потенцировать действие IL-6, который продуцирует остеокласты. В свою очередь,

● **Рисунок 1.** Схематическое изображение процесса образования остеолитических очагов при множественной миеломе (рисунок автора)

● **Figure 1.** Schematic representation of the formation of osteolytic foci in multiple myeloma (author's drawing)



IL-6 рассматривается в качестве ключевого фактора роста и ингибитора апоптоза миеломных клеток [12]. Помимо этого, клетки ММ способны секретировать белки Dickkopf 1 (Dkk1) и sFRP2, представляющие собой ингибиторы сигнального пути Wnt [13]. Все эти события в комплексе приводят к снижению плотности костей, инфильтрированным клетками ММ. В модельных экспериментах на мышах было показано, что активация сигнального пути Wnt приводит к уменьшению очагов остеолиза. Моноклональные антитела, направленные против Dkk1, уменьшали опухолевую нагрузку и увеличивали плотность кости [14, 15]. В биоптатах, полученных из очагов остеолиза у пациентов с ММ и метастатическими солидными опухолями, была обнаружена гиперэкспрессия Dkk1. Степень экспрессии этого белка коррелировала со снижением концентрации OPG, активацией остеокластов и степенью остеодеструкции [16].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОСТНОЙ БОЛИ

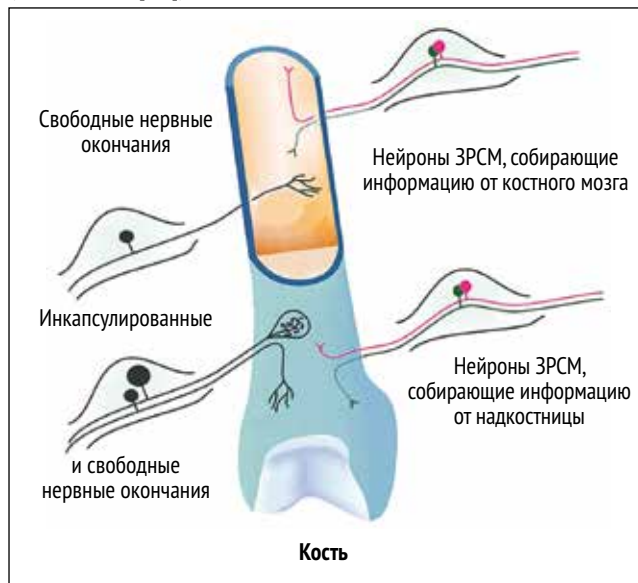
Боль в костях значительно ухудшает качество жизни пациентов с ММ и снижает функциональные возможности, необходимые для повседневной активности. Оссалгический синдром при ММ объясняется (1) повышением давления в костном мозге, (2) высвобождением опухолевыми клетками химических медиаторов и (3) возникновением микротрещин в костях, вызванных нарушением локального метаболизма. Если какой-либо из этих путей активируется, пациент будет ощущать боль. В костной ткани описано два типа сенсорных нервных волокон (рис. 2). Это тонкие волокна типа А-дельта с миелиновой оболочкой, характеризующиеся большой скоростью проведения сигнала, и медленные безмиелиновые волокна типа С с высоким порогом активации [17, 18].

Афферентные нейроны задних рогов спинного мозга (ЗРСМ), иннервирующие костный мозг и надкостницу, в основном представляют собой миелинизированные и немиелинизированные нейроны малого диаметра со свободными нервными окончаниями. Надкостницу иннервируют более крупные нейроны с инкапсулированными окончаниями.

Надкостница чувствительна к механической деформации, а костный мозг реагирует на повышение внутрикостного давления и изменение pH. Кости представляют собой глубокие структуры, для которых нет необходимости воспринимать, например, тактильные ощущения подобно коже. По сути, сенсорные волокна кости являются молчаливыми ноцицепторами, которые активируются только в случае травмы или другого повреждения [19]. Стимуляция периферических сенсорных нейронов опосредует передачу болевого сигнала в ганглии задних корешков спинного мозга, а затем в таламус и соматосенсорные отделы коры головного мозга. С другой стороны, нисходящая тормозная система оказывает модулирующее воздействие на афферентные пути как на уровне головного, так и спинного мозга, в известной степени ослабляя чрезмерное восприятие боли. По всей видимости, центральный компонент восприятия костной боли намного более

● **Рисунок 2.** Морфология сенсорных нейронов, иннервирующих кость (адапт. из [10])

● **Figure 2.** Morphology of sensory neurons innervating bone (adapt. from [10])



значим, чем боль, связанная с поражением кожи или мягких тканей. Приведенные соображения подчеркивают важную роль в лечении хронического болевого синдрома у больных ММ анальгетиков центрального действия, габапентиноидов и антидепрессантов.

ПОВЫШЕНИЕ ВНУТРИКОСТНОГО ДАВЛЕНИЯ

Одним из предполагаемых путей возникновения боли является инфильтрация костного мозга клетками ММ, вызывающая повышенное внутрикостное давление за счет увеличения клеточной массы. Данный эффект условно доказан лишь в модельных экспериментах на животных. Например, в одном из исследований введение под давлением 0,9%-ного раствора NaCl в бедренную кость грызунам приводило к возбуждению большеберцового нерва [18].

ПОСЛЕДСТВИЯ ПОВЫШЕНИЯ АКТИВНОСТИ ОСТЕОКЛАСТОВ

Остеокласты – крупные многоядерные клетки, являющиеся производными гемопоэтической стволовой клетки. Функционально остеокласты относятся к тканевым макрофагам. Остеокласты накапливаются в локусах резорбции костной ткани. Поверхность остеокластов, обращенная к области резорбции, образует гофрированную каемку, отвечающую за секрецию гидролитических ферментов. В процессе разрушения кости остеокласты с помощью АТФазы вакуолярного типа (a3V-ATPase) катализируют перекачивание через плазматические мембраны большого количества протонов [17]. Высвобождение протонов приводит к смещению pH межклеточной среды в кислую сторону, приводя к активации pH-чувствительных ноцицепторов. Установлено,

что рецепторы TRPV1 активируется при снижении pH менее 6,0 [19]. В то же время в процессе физиологического ремоделирования костной ткани активации pH-зависимых нейронов не происходит, в связи с чем существует предположение, что порог активации в кости, инфильтрированной клональными плазматическими клетками, существенно снижен. Состояние рецепторов TRPV1 модулируется паратиреоидным гормон-родственным белком (PTHrP), который, действуя на ганглии задних корешков спинного мозга, может вызывать состояние аллодинии – появление боли или дискомфорта вследствие воздействия раздражителей, которые обычно их не вызывают.

РОЛЬ ГИПОКСИИ

Пролиферация долгоживущих клеток ММ в условиях ограниченного пространства костномозговых ниш сопровождается ухудшением оксигенации и опосредует переключение опухоли на выработку энергии посредством анаэробного гликолиза. Процесс сопровождается накоплением в межклеточной среде ионов водорода, что способствует дальнейшему снижению pH в костном мозге. Кроме того, в условиях гипоксии происходит увеличение экспрессии фактора, индуцированного гипоксией 1-альфа (HIF1α), который, в свою очередь, индуцирует транскрипцию более 60 генов, включая *VEGF* и *EPO*, участвующих в биологических процессах ангиогенеза и эритропоэза. Таким образом, HIF1α повышает выживаемость опухолевых клеток. Кроме того, HIF1α необходим для активации остеокластов и резорбции кости [20]. Формирование данной патологической замкнутой системы способствует последовательному снижению pH среды и активации болевых рецепторов TRPV1, как обсуждалось выше [11].

ЛЕЧЕНИЕ ОССАЛГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Терапия болевого синдрома, связанного с поражением костей при ММ, включает в себя:

- основную противомиеломную терапию;
- остеомодифицирующую терапию (бисфосфонаты и деносумаб), направленную на ингибирование остеокластов и подавление секреции провоспалительных цитокинов;
- локальную радиотерапию с целью редукции опухолевой массы и опосредованного уменьшения компрессии сенсорных рецепторов;
- ортопедические интервенции, включая вертебро- и кифопластику;
- непосредственное фармакологическое подавление боли.

Согласно обновленным рекомендациям по профилактике костных осложнений у пациентов с ММ (IMWG, 2021), назначение остеомодифицирующей терапии показано всем пациентам как с впервые диагностированной, так и рецидивирующей/рефрактерной ММ, начинающим системную противоопухолевую терапию [21]. Наилучшим выбором является назначение золедроновой кислоты

или деносумаба, а памидронат остается опцией резерва при отсутствии двух первых препаратов.

Бисфосфонаты – это модифицированные производные эндогенного пирогосфата, вызывающие функциональную перегрузку ферментной системы остеокластов. Результатом этого процесса становится ингибирование резорбции кости, опосредованное прямой индукцией апоптоза остеокластов. Золедроновая кислота и памидронат относятся к классу азотсодержащих бисфосфонатов. Главной молекулярной мишенью азотсодержащих бисфосфонатов в остеокласте является фермент фarnезилпирогосфатсинтетаза. Безазотистые бисфосфонаты, такие как клодронат, не показали при ММ должной активности. В рандомизированном исследовании 3-й фазы MRC Myeloma IX золедроновая кислота показала преимущество в снижении риска скелетных осложнений по сравнению с клодронатом как у пациентов с исходным наличием остеолитических очагов (34% против 43%; $p = 0,0038$), так и без таковых (9% против 17%; $p = 0,0068$) [22]. Ограничением этого исследования было то, что в качестве метода визуализации использовалась скелетная рентгенография, которая, как известно, пропускает более 30% литических очагов, которые можно увидеть с помощью ПЭТ/КТ, МРТ или низкодозовой КТ [2]. Тем не менее золедроновая кислота является единственным препаратом остеомодифицирующей терапии, рекомендуемым к назначению пациентам с ММ без поражения скелета [21].

Золедроновую кислоту пациентам с нормальной функцией почек вводят в дозе 4 мг с помощью внутривенной инфузии в течение не менее 15 мин 1 раз в 3–4 нед. Препарат является нефротоксичным, и у отдельных пациентов был описан острый канальцевый некроз [23]. Пациентам с расчетным клиренсом креатинина < 60 мл/мин дозу золедроновой кислоты редуцируют, а в случае снижения до < 30 мл/мин не используют вовсе.

Максимальная доза памидроната составляет 90 мг. Длительность инфузии должна быть не менее 2 ч. Этот препарат тоже нефротоксичен и может вызвать поражение клубочков [23]. У пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин памидоновую кислоту не назначают вовсе или увеличивают длительность внутривенной инфузии до 4–6 ч. Дозу памидроната снижают в соответствии с тяжестью гипокальциемии. Интересно, что в одном из рандомизированных исследований доза памидроната 30 мг и 90 мг не показала различий по эффективности [24]. Пациентам, получающим бисфосфонаты, дополнительно следует назначать внутрь кальций в дозе 500 мг и витамин D в дозе 400 МЕ в сутки. Риск остеонекроза челюстей при использовании бисфосфонатов составляет около 4–5% и, наряду с нефротоксичностью, является основной проблемой данного класса препаратов.

Остеомодифицирующую терапию, как правило, проводят в течение 2 лет [25]. Если пациент на противомиеломной терапии достигает очень хорошей частичной ремиссии или более глубокого ответа и получает золедроновую кислоту не менее 12 мес., препарат можно отменить или перейти на режим введения 1 раз в 3 мес.

Существуют клинические работы, в которых способ введения золедроновой кислоты 1 раз в 3 мес. не показал различий в частоте возникновения скелетных осложнений по сравнению с ежемесячным введением, но позволил снизить риск остеонекроза челюсти [26].

Обладают ли бисфосфонаты непосредственным анальгетическим эффектом у пациентов с ММ, неизвестно. В британском исследовании Myeloma IX сообщалось о снижении боли и улучшении качества жизни при одновременном применении бисфосфонатов (клодронат или золедроновая кислота) и химиотерапии, однако уточнить роль отдельных препаратов при таком дизайне исследования невозможно [27].

Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), направленное против RANKL. Блокирование взаимодействия RANKL и RANK приводит к ингибированию остеокластов и подавлению костной резорбции. В двойном слепом рандомизированном исследовании 3-й фазы была подтверждена сходная эффективность деносумаба и золедроновой кислоты у пациентов с впервые диагностированной ММ по частоте (44 и 45%) и времени до наступления первого скелетного осложнения (ОР 0,98; 95% ДИ 0,85–1,14) [28]. Выживаемость без прогрессирования оказалась лучше в группе деносумаба (медиана 46,1 против 35,4 мес.; ОР 0,82; $p = 0,036$), а общая выживаемость и побочные эффекты были схожими. Деносумаб вводят подкожно в дозе 120 мг 1 раз в 4 нед. Поскольку деносумаб является моноклональным антителом, не существует проблем при его применении у пациентов с тяжелым нарушением функции почек [29].

Лучевая терапия обладает мощным анальгетическим эффектом при костных болях у большинства больных с ММ [30]. Уменьшение болей в костях и снижение потребности в анальгетиках у половины больных наступает в первые две недели. Полученный эффект, как правило, стойкий. В одном из ретроспективных исследований по применению дистанционной лучевой терапии у пациентов с ММ, осложненной компрессией спинного мозга, ответ и анальгетический эффект были получены в 97% случаев. Через 3 года наблюдения локальный контроль сохранялся у 82% больных [31]. Большинство лучевых специалистов придерживается мнения, что для достижения анальгетического эффекта достаточно подвести одну фракцию с разовой очаговой дозой 8 Гр. Еще в одном рандомизированном исследовании ($n = 101$), проведенном в Германии, было выполнено сравнение дозы 8 Гр однократно и 30 Гр за 10 фракций [32]. Полный анальгетический эффект был получен у 69% и частичный – у 31% пациентов без каких-либо различий между группами. Для лучшего контроля боли с началом радиотерапии назначают дексаметазон в дозе 8 мг внутрь в течение 5 дней [33]. Паллиативная лучевая терапия применима к небольшим полям облучения, не вовлекающим большие объемы костного мозга.

Малоинвазивные хирургические вмешательства, такие как вертебропластика и кифопластика, применяются для купирования болевого синдрома, обусловленного значительной деформацией позвоночника, стабилизации

патологических переломов позвонков и устранения компрессионных осложнений [34]. Технология чрескожной вертебропластики предусматривает введение в тело поврежденного позвонка под КТ-контролем костного цемента (полиметилметакрилата). Кифопластика подразумевает то, что в полость разрушенного позвонка введен специальный ортопедический баллон, исключающий утечку цемента в случае риска разрушения кортикального слоя в момент заполнения. Обе процедуры обеспечивают сходный долгосрочный контроль болевого синдрома, связанного с компрессионными переломами позвонков. Баллонная кифопластика превосходит вертебропластику в плане коррекции кифотической деформации и восстановления высоты позвонка. Лучшие функциональные результаты получаются у пациентов, перенесших малоинвазивные вмешательства в раннем периоде в пределах первых < 6–8 нед., чем в отсроченном [35].

Фармакологический контроль боли имеет решающее значение для поддержания качества жизни пациентов с ММ. Адекватная аналгезия показана всем пациентам, включая ожидающих проведения радиотерапии или хирургического вмешательства. Для купирования хронической боли требуется точная оценка ее локализации, продолжительности, тяжести и переносимости. При выборе метода контроля боли учитывают возраст, особенности восприятия боли пациентов, спектр сопутствующих заболеваний и принимаемых по этому поводу лекарств. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ММ должно быть ограниченным в связи с их потенциальной нефротоксичностью, особенно у пациентов с компрометированной функцией почек. Наиболее безопасным является назначение парацетамола, который хорошо переносится и достаточно эффективен при легкой острой и хронической боли [36]. Максимальная разовая доза парацетамола составляет 1 г, а суточная доза не должна превышать 4 г. При длительном применении препарата следует контролировать состояние функции печени, а также уровень калия и глюкозы крови. При назначении опиоидов следует ориентироваться на препараты для приема внутрь, за исключением случаев, когда пероральный прием невозможен. Для достижения оптимального анальгетического эффекта проводят индивидуальное титрование дозы. Возможно применение опиоидов как короткого, так и длительного действия. Для пациентов, принимающих стабильные дозы опиоидных анальгетиков, удобным будет назначение наркотических анальгетиков для трансдермального введения. Наиболее часто назначаемые опиоидные анальгетики с указанием режимов их применения представлены в *табл. 2*.

ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Применение для лечения ММ ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб) и всех доступных моноклональных антител (даратумумаб, изатуксимаб и элутузумаб) непреложно ассоциируется с риском реактивации вируса простого герпеса (HSV) и вируса

варицелла-зостер (VZV) [37, 38]. С целью профилактики герпетических инфекций пациентам с ММ в большинстве случаев назначают ацикловир по 400 мг 2 или 4 раза в сутки [39]. В качестве альтернативы может назначаться фамцикловир внутрь в дозе 250 мг 2 раза в день или валацикловир внутрь 250 или 500 мг 2 раза в день. Помимо приведенных выше показаний, профилактика инфекций HSV и VZV требуется в течение 6–12 мес. после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Ветряную оспу и опоясывающий герпес вызывает VZV. При этом ветряная оспа – это острая первичная фаза вирусной инфекции, а опоясывающий герпес – результат реактивации вируса. VZV может сохраняться в ганглиях задних корешков спинного мозга в течение десятилетий после первоначального контакта с вирусом в форме ветряной оспы. Опоясывающий герпес проявляется крайне болезненной, но самостоятельно разрешающейся кожной сыпью. Классическими кожными проявлениями являются болезненные сгруппированные герпетические везикулы, расположенные на эритематозном фоне (рис. 3).

У части больных на протяжении нескольких месяцев и даже многих лет после заживления герпетических высыпаний в пораженном участке кожи может сохраняться локализованная боль различной степени интенсивности, получившая название постгерпетической невралгии. Эта боль может быть острой, преходящей или постоянной, часто изматывающей. Лечение острого опоясывающего герпеса включает противовирусные препараты, такие как ацикловир, фамцикловир и валацикловир, прием которых необходимо начать в пределах первых 48–72 ч после появления боли и кожной сыпи [40]. Лечение постгерпетической боли является крайне сложным и не всегда успешным. Единственным надежным подходом, позволяющим избежать отдаленных проблем, является своевременное начало лечения острого опоясывающего герпеса противовирусными препаратами.

Для лечения уже сформировавшейся постгерпетической невралгии применяют:

- местные анестетики (лидокаин, капсаicin)
- антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, дулоксетин, венлафаксин)
- противосудорожные препараты (габапентин, прегабалин)
- системные наркотические и ненаркотические анальгетики (например, опиоиды).

Пластырь с 5%-ным лидокаином в ряде ситуаций может быть препаратом выбора терапии постгерпетической невралгии. Возможна как монотерапия, так и применение в комбинации с системным лечением, например с противосудорожными препаратами или антидепрессантами [41]. Капсаicin – селективный агонист ванилоидного рецептора с транзитным рецепторным потенциалом 1-го типа (TRPV1) [42]. Действие капсаицина заключается в активации кожных болевых рецепторов, экспрессирующих TRPV1, что постепенно истощает запасы нейромедиаторов в задействованных нервных окончаниях. Крем необходимо наносить не менее 5 раз

● **Таблица 2.** Опиоидные анальгетики для терапии умеренной и сильной боли

● **Table 2.** Opioid analgesics for the treatment of moderate to severe pain

Препараты	Дозовый режим и особенности применения
Слабые опиоидные анальгетики	
Трамадол	Форма выпуска – капсулы, таблетки, раствор для инъекций, суппозитории. Разовая доза – 50–100 мг, максимальная – 400 мг/сут
Парацетамол плюс трамадол	Таблетки 375 мг/37,5 мг. Максимально до 8 таблеток в сутки
Опиоидные анальгетики с промежуточной активностью	
Бупренорфин (Транстек®)	Трансдермальный пластырь. Подбор дозы через трансдермальную терапевтическую систему с начальной скоростью 35 мкг/ч. Система накладывается на 72 ч
Бупренорфин плюс налоксон (Бупраксон®)	Таблетки сублингвальные 0,22 мг/0,22 мг. Максимально до 8 таблеток в сутки
Сильные опиоидные анальгетики	
Морфин	Таблетки 5 и 10 мг, капли для приема внутрь 20 мг/мл, раствор для приема внутрь 2, 6 и 20 мг/мл, раствор для инъекций 10 мг/мл. Максимальная суточная доза не оговорена
Фентанил	Трансдермальная терапевтическая система (Дюрагезик®) 12,5–100 мкг/ч и раствор для инъекций 50 мг/мл. Максимальная суточная доза не оговорена
Просидол	Таблетки 10 и 20 мг. Максимальная суточная доза 240 мг
Оксикодон плюс налоксон (Таргин®)	Таблетки 5 мг/2,5 мг – 40 мг/20 мг. Максимальная суточная доза 160 мг
Тапентадол	• Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50, 75 и 100 мг. Начальная доза не более 700 мг в сутки, поддерживающая доза – не более 600 мг в сутки. • Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 50 и 100 мг. Общая доза не более 500 мг в сутки

● **Рисунок 3.** Манифестация опоясывающего герпеса на коже волосистой части головы и коже спины (фото из архива к.м.н. Н.В. Булановой)

● **Figure 3.** Manifestation of herpes zoster on the skin of the scalp and back skin (photo from the archive of Cand. Sci. (Med.) N.V. Bulanova)



в день, что сопровождается первоначальным усилением боли, появлением покраснения и жжения за счет высвобождения накопленных нейромедиаторов. Последующее облегчение боли носит временный характер. Применение топических препаратов позволяет избежать системных эффектов, что может быть важным у пациентов с ММ со сниженной функцией почек или метаболическими нарушениями, однако доступные данные ограничены.

Системные препараты, которые могут быть использованы в первой линии терапии постгерпетической боли, представлены в *табл. 3*.

В случае если не достигнуто надлежащего анальгетического эффекта, рассматривают назначение слабых опиоидов, такие как трамадол. Назначение сильных опиоидов ввиду риска формирования физической и психической зависимости.

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

Наиболее часто в клинической практике приходится сталкиваться с периферической нейропатией (ПН), связанной с применением бортезомиба [7]. Роль таких нейротоксичных препаратов, как талидомид, винкристин или цисплатин, в аспекте современной терапии ММ особого значения не имеет. ПН, ассоциированная с применением бортезомиба, носит дистальный характер с постепенным распространением нарушений чувствительности в проксимальном направлении [43]. Вероятность возникновения ПН и ее тяжесть зависят от разовой и кумулятивной дозы бортезомиба, частоты и способа его введения. Плато по частоте данного осложнения наблюдается при достижении кумулятивных доз препарата 30–45 мг/м².

Клинические проявления бортезомиб-индуцированной ПН носят преимущественно сенсорный характер

● **Таблица 3.** Терапевтические опции, одобренные для лечения постгерпетической нейропатии

● **Table 3.** Therapeutic options approved for the treatment of postherpetic neuralgia

Препараты	Дозовый режим и особенности применения
Противосудорожные препараты (габепентиноиды)	
Габапентин	900–3600 мг в сутки за 3 приема с коррекцией дозы при нарушении функции почек
Прегабалин	150–600 мг в сутки за 2–3 приема с учетом состояния функции почек
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (антидепрессанты)	
Дулоксетин	60–120 мг в сутки
Венлафаксин	75–225 мг в сутки за 2 приема
Трициклические антидепрессанты	
Амитриптилин	10–100 мг в сутки с распределением большей дозы на ночные часы
Дезипрамин	150–225 мг в сутки за 3 приема с максимальной дозой 300 мг в день

(боль, парестезии, ощущение жжения и онемение), а моторные нарушения минимальны. Типичны жалобы на болезненное восприятие холода или тепла, снижение кожной чувствительности по типу «чулок и перчаток», нарушения проприоцептивной и тактильной чувствительности. Нижние конечности страдают значительно сильнее, чем верхние. В одном из исследований 60% пациентов, получавших бортезомиб, сообщили об умеренных или сильных болях в ногах и только 20% – в руках [44]. К снижению повседневной активности и слабости в нижних конечностях приводит скорее боль, а не истинно моторные нарушения.

По данным исследования APEx (фаза III) по монотерапии внутривенным бортезомибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ММ, частота всех случаев ПН составила 37%, тяжелых от ≥ 3 степени и выше – 9%. Дозу бортезомиба пришлось снизить в 12% случаев, а в 5% препарат отменили [45]. Изменение в свое время способа введения бортезомиба с внутривенного на подкожный позволило в исследовании MMY-3021 (фаза III) снизить частоту ПН в 1,4 раза для всех степеней тяжести и в 2,3 раза для случаев 3–4-й степени [46]. В более поздних работах, например в исследовании ENDEAVOR, частота ПН у пациентов, получавших бортезомиб в форме подкожных инфекций, составила 26,5% (все степени) и 5,3% (3–4-я степень тяжести) [47].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, СВЯЗАННОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОРТЕЗОМИБА

Несмотря на то что нейроны представляют собой покоящиеся клетки, находящиеся вне цикла деления, они, как и опухолевые клетки, страдают от ингибирования протеасом в результате своей высокой метаболической активности. Под влиянием бортезомиба в ганглиях задних корешков и задних рогах спинного мозга происходит полимеризация тубулина и снижается аксональный транспорт [48]. В аксонах падает концентрация NAD⁺, что в конечном счете приводит к дегенеративным изменениям. Нарушение функциональной активности митохондрий приводит к накоплению реактивных форм кислорода, снижению порога реагирования сенсорных рецепторов TRPA1 и развитию парестезий. В задних рогах спинного мозга бортезомиб нарушает регуляцию метаболизма сфинголипидов, приводя к активации астроцитов, нейровоспалению и нарушению гомеостаза глутамата. Наиболее пострадавшими клетками при лечении бортезомибом являются тела и аксоны нейронов ганглиев задних корешков спинного мозга.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ БОРТЕЗОМИБОМ

Для купирования клинических проявлений медикаментозной нейропатии чаще всего назначают витамины группы В, антиоксиданты, такие как витамин Е, α-липоевая кислота и глутатион. Использование аскорбиновой

кислоты снижает противоопухолевую активность бортезомиба. Также не рекомендуется назначение пиридоксина (витамина B6) пациентам с сочетанием миеломной нефропатии и белкового дефицита, обусловленного протеинурией, из-за опасности усиления проявлений нейропатии. С целью облегчения нейропатической боли чаще всего применяют противосудорожные средства (прегабалин, габапентин, карбамазепин и др.) и трициклические антидепрессанты (амитриптилин) в дозах, аналогичных таковым при постгерпетической невралгии (табл. 3) [49]. В качестве наружного средства для уменьшения боли часто используется комбинация лидокаина и прилокаина, промышленно выпускаемая в виде различных кремов, и меновазин – спиртовой раствор, содержащий ментол, новокаин и анестезин.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ В ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

В случае умеренной и сильной боли, связанной с ММ, назначение опиоидов является наиболее часто используемой стратегией [50]. Адекватный контроль боли ассоциируется с удовлетворенностью пациента проводимым лечением, лучшей комплаентностью, нормализацией качества жизни и уменьшением потребности в госпитализациях. Однако следует признать, что целесообразность применения опиоидов не имеет абсолютной доказательной базы. В ряде рандомизированных исследований у пациентов с онкологическими заболеваниями было показано, что длительное использование опиоидов обеспечивает лишь ограниченное облегчение боли со слабым влиянием на функциональную активность и сопряжено с риском излишней токсичности [51]. Помимо хорошо известных нежелательных явлений, связанных с применением опиоидов, нельзя не упомянуть риск ухудшения исходной хронической боли, нарушение сна, вялость и снижение либидо [52]. Формирование физической и психологической зависимости в результате применения опиоидов, риск передозировки и смертельного исхода являются не менее важной проблемой [53].

Опиоидные анальгетики действуют в основном на ЦНС, взаимодействуя с опиоидными μ -рецепторами и изменяя работу ионных каналов. Препараты данной группы тормозят передачу болевого импульса к ядрам таламуса, гипоталамуса, миндалевидному комплексу, подавляя вегетативную и эмоциональную реакцию на боль, и в несколько меньшей степени влияют на нейроны задних рогов спинного мозга, повышая порог болевой чувствительности [54]. Присутствие μ -рецепторов в мышечно-кишечном и подслизистом слоях стенки желудочно-кишечного тракта объясняет природу такого нежелательного явления, как опиоидиндуцированная дисфункция кишечника, проявляющаяся запорами, вздутием живота и рефлюксом содержимого желудка [55]. В части случаев проблемы с кишечником становятся препятствием к продолжению терапии наркотическими анальгетиками. Частично эта ситуация решается

назначением антагониста опиоидных рецепторов налоксона, оказывающего местное угнетающее действие таргетно на опиоидные μ -рецепторы желудочно-кишечного тракта. Комбинация налоксона с опиодом оксикодоном дает хороший анальгетический эффект без влияния на кишечник [56]. Другими антагонистами μ -рецепторов являются метилналтрексон, налоксегол и налметидин, однако ни один из них не зарегистрирован в России.

Кроме того, опиоиды могут негативно влиять на плотность костной ткани посредством прямого воздействия на остеобласты или опосредованного эффекта через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что применительно к пациентам с ММ представляется важным [57]. Проблема, более всего актуальная для мужчин, принимающих суточные дозы опиоидов > 100 мг, эквивалента морфину для приема внутрь.

Несмотря на то что в настоящее время опиоиды остаются наиболее сильными анальгетическими препаратами, ввиду рисков развития побочных эффектов их применение требует осторожного подхода. Предполагается, что препараты с меньшей тропностью к опиоидным μ -рецепторам («атипичные опиоиды») могут существенно снизить риск таргетных нежелательных явлений [58].

ОПИОИДЫ И РИСК ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

В серии лабораторных и клинических исследований достаточно убедительно показана взаимосвязь между применением опиоидов и прогрессией различных опухолей. В экспериментальной модели рака молочной железы у мышей в процессе применения опиоидов был обнаружен целый ряд неблагоприятных событий, включая стимуляцию опухолевого ангиогенеза, повышенное высвобождение стимулирующих опухоль цитокинов и ограниченную выживаемость животных [59]. Экспрессия опиоидных μ -рецепторов была выявлена на клеточных линиях рака поджелудочной железы мыши и человека, а также в образцах опухоли, резецированных в процессе хирургического лечения больных [60]. Стимуляция морфином *in vitro* вызывала дозозависимое усиление пролиферации опухолевых клеток и формирование резистентности к химиопрепаратам, используемым для лечения рака поджелудочной железы. Подобных исследований, доказывающих стимулирующий эффект агонистов опиоидных рецепторов в отношении отдельных злокачественных опухолей у животных и клеточных линий, достаточно много.

Клинические данные, посвященные этому вопросу, интерпретировать намного сложнее, поскольку сильная хроническая боль, по поводу которой, собственно, и назначают опиоиды, сама по себе может являться неблагоприятной прогностической характеристикой опухоли. Так, в одном ретроспективном исследовании было показано, что периоперационное применение фентанила связано со снижением общей выживаемости (ОВ) и увеличением частоты рецидивов у пациентов с 1-й стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), не влияя на результаты при распространенном опухолевом процессе [61]. В другом ретроспективном исследовании

было показано, что применение фентанила и морфина для анальгезии после радикального хирургического лечения рака молочной железы сопровождалось увеличением частоты рецидивов и метастазирования [62]. Кроме того, использование опиоидов может влиять на активность цитостатиков. В частности, морфин в низких дозах опосредует химиорезистентность карциномы носоглотки у мышей за счет ингибирования цисплатининдуцированного апоптоза и подавления неоангиогенеза [63]. Вместе с тем следует признать, что клинических данных для вынесения однозначных суждений недостаточно, и применение опиоидов у онкологических больных для контроля выраженного болевого синдрома остается очень важной опцией, однако разработка альтернативных обезболивающих средств, не несущих риска прогрессии опухоли, является приоритетной задачей [64].

ВОПРОСЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОЛУЧИВШИХ АУТОЛОГИЧНУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ГЕМОПЭТИЧЕСКИХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК

Проведение высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является ведущей опцией лечения пациентов с впервые диагностированной ММ, проведение которой, однако, сопряжено с целым спектром инфекционных, кардиологических и неврологических осложнений [65]. По объединенным данным нескольких трансплантационных центров в США ($n = 174$, 2012–2019 гг.), более 80% больных ММ вынуждены принимать опиоиды на всех этапах своего лечения [66]. В когорте из 142 пациентов, получавших опиоиды во время госпитализации для проведения ауто-ТГСК, 105 (60,3%) пациентов продолжили их принимать после выписки из стационара и 72 (41,4%) – получали длительно, не менее 6 мес. после выполнения трансплантации. Причинами назначения опиоидов после выписки из стационара были мышечно-скелетные (45,8%), генерализованные (19,3%), нейропатические (15,8%) и головные боли (7,2%), а также остаточные сенсорные нарушения после мукозитов (14,5%). Тридцать (36,6%) пациентов, ранее не получавших опиоиды, стали принимать их после ауто-ТГСК, в т. ч. 13 (15,9%) – не менее 6 мес.

Примечательно, что при проведении многофакторного анализа факт хронического приема опиоидов на протяжении 6 и более месяцев оказался строгим негативным предиктором ОВ (отношение рисков 6,71, 95%-ный доверительный интервал 1,73–26,09; $p = 0,006$). Медиана ОВ у пациентов, применявших опиоиды ≥ 6 мес., составила 48 мес. и не была достигнута ($p = 0,004$) у остальных пациентов (рис. 4). Различий по выживаемости без прогрессирования не было.

Средние дозы постоянно принимаемых опиоидов в этом исследовании на момент ауто-ТГСК составили 65,3 ($\pm 70,0$) в пересчете на морфинный эквивалент (МЕ) и 47,5 ($\pm 75,9$) МЕ в сутки через 6 мес. после трансплантации [66]. Дозы опиоидов выше 20 МЕ в день коррелировали с риском передозировки препаратов данного класса. В другом

похожем исследовании средняя доза опиоидов на момент ауто-ТГСК составила 79,4 МЕ, через 100 дней после трансплантации – 79,9 МЕ и через 1 год – 88,7 МЕ в сутки [67].

ОСОБЕННОСТИ АНАЛЬГЕЗИИ В СЛУЧАЕ МИЕЛОМНОЙ НЕФРОПАТИИ

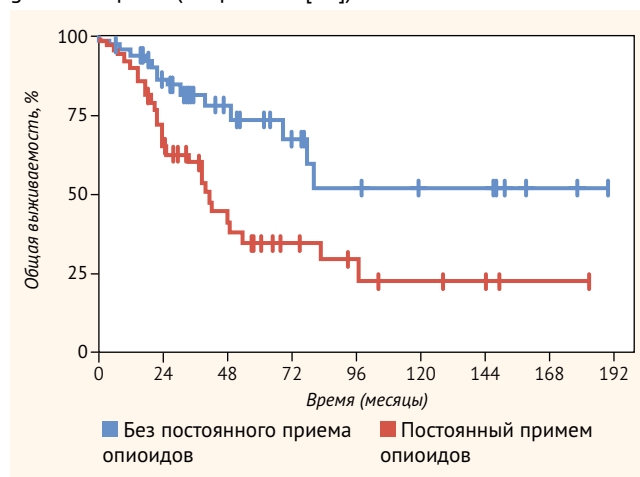
У больных ММ снижение функции почек может быть ограничивающим фактором в применении некоторых опиоидов, таких как кодеин и морфин, способных накапливаться в организме больных со среднетяжелой до тяжелой почечной недостаточностью, вызывая токсические эффекты. Применение оксикодона и гидроморфона у данного контингента больных требует адаптации дозы, в отличие от бупренорфина и фентанила, не требующих коррекции.

В реальной практике миеломная нефропатия диагностируется, как правило, на поздних стадиях хронической болезни почек (ХБП) IV (СКФ 15–29 мл/мин) – 26% и V степени (СКФ < 15 мл/мин) – 74% [68]. Миеломная нефропатия является очевидным препятствием для назначения некоторых препаратов из группы наркотических анальгетиков, таких как кодеин и морфин [69]. Вследствие нарушения их экскреции побочные эффекты могут быть весьма значимыми. Для оксикодона требуется коррекция дозы. Плазменная концентрация оксикодона и налоксона у пациентов с почечной недостаточностью повышается, причем этот эффект выражен в большей степени у налоксона. Тапентадол исследовался у пациентов с умеренной, но не изучен при тяжелой почечной недостаточности [70]. Препаратами выбора у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин могут быть бупренорфин и фентанил (табл. 4).

В качестве одной из возможных опций для купирования выраженного болевого синдрома у пациентов с миеломной нефропатией следует рассматривать назначение анальгетиков с внепочечным метаболизмом, например Тафалгина.

● **Рисунок 4.** Длительное применение опиоидов (≥ 6 мес.) ассоциируется с худшей выживаемостью у пациентов с множественной миеломой в стадии ремиссии после аутологичной трансплантации (адапт. из [66])

● **Figure 4.** Chronic opioid use (≥ 6 mon.) associated with inferior survival in myeloma patients in remission after autologous transplant (adapt. from [66])



● **Таблица 4.** Рекомендуемые наркотические препараты для лечения тяжелой хронической боли у пациентов с конечными стадиями поражения почек (адапт. из [69])

● **Table 4.** Recommended drugs for treatment of severe chronic pain in patients with end-stage kidney disease (adapt. from [69])

Опиоид	Способ введения	Стартовая доза	Особенности
Бупренорфин	Трансдермальный пластырь	35 мкг/ч	Безопасен, не требует коррекции дозы
Фентанил	Трансдермальный пластырь	12,5 мкг/ч	Безопасен, не требует коррекции дозы
Оксикодон/налоксон	Внутрь	5 мг/2,5 мг 2 раза в день	Требуется коррекция дозы
Трамадол	Внутрь	50 мг 2 раза в день	Требуется коррекция дозы
Тапентадол	Внутрь	25 мг 2 раза в день	Не требуется коррекции дозы при клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мл

ЦИТОХРОМ P450 И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

При подборе анальгетика следует учитывать фармакокинетические свойства опиоидов и тот набор других препаратов, которые конкретный пациент будет получать. Это правило, естественно, касается и противоопухолевых препаратов, используемых для лечения ММ. В частности, ингибитор протеасом бортезомиб метаболизируется в печени изоферментами CYP3A4 и CYP2C19 [71], иксазомиб – CYP3A4, CYP1A2 и CYP2B6 [72], а иммуномодулятор помалидомид – преимущественно при участии CYP1A2 и CYP3A4 [73]. Со своей стороны, большинство препаратов, используемых для лечения боли, также метаболизируются с помощью цитохрома P450 (табл. 5).

Совместное назначение противоопухолевых препаратов и анальгетиков, метаболизируемых при участии одной и той же ферментной системы, может спровоцировать нежелательные лекарственные взаимодействия. В качестве примера при одновременном назначении бортезомиба и диазепама произойдет повышение концентрации и, соответственно, токсичности последнего за счет влияния на CYP2C19. Фентанил может тормозить

● **Таблица 5.** Препараты для лечения боли, метаболизируемые при участии P450 [74]

● **Table 5.** Common drugs for the pain treatment metabolized by P450 [74]

CYP2D6	CYP2C9	CYP3A4/5	CYP2B6
- Амитриптилин - Кодеин - Дезипрамин - Диазепам - Гидрокодон - Имипрамин - Метадон - Нортриптилин - Оксикодон - Трамадол - Венлафаксин	- Целекоксиб - Флурбипрофен - Ибупрофен - Мелоксикам - Пироксикам	- Кодеин - Диазепам - Фентанил - Гидрокодон - Оксикодон - Метадон	Метадон

активность CYP3A4, таким образом, увеличивая биодоступность и токсичность химиотерапевтических препаратов. От цитохрома P450 не зависит метаболизм морфина, гидроморфона, оксиморфона и тапентадола.

ТАФАЛГИН

Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) – новый инновационный отечественный пептидный препарат для подкожного введения, представляющий собой высокоспецифичный агонист опиоидных $\mu 1$ -рецепторов. Фармакологическую активность проявляет исходная молекула действующего вещества. После связывания препарата с $\mu 1$ -рецепторами высвобождается G-белковый комплекс, что приводит к уменьшению выброса клеткой нейромедиаторов за счет подавления синтеза цАМФ, закрытия кальциевых каналов и открытия калиевых каналов, что снижает прохождение болевого сигнала. В исследовании 3-й фазы ($n = 179$) было выполнено рандомизированное сравнение анальгетической эффективности Тафалгина и морфина у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом [75]. Для популяции “intent to treat” в группе Тафалгина доля пациентов с удержанием ответа на обезболивающую терапию к 28-му дню составила 84,2%, в группе морфина – 88,1% ($p = 0,48$). Не выявлено случаев неэффективности Тафалгина. На «отлично» оценили терапию Тафалгином 70,1% больных, морфином – 50%. Самыми частыми нежелательными явлениями, которые наблюдались более чем у 5% пациентов, получавших Тафалгин, были тошнота (6,7%), гипертермия (6,7%), астения, запоры, сомнолентность и сухость во рту (по 5,7%). Исследование подтвердило гипотезу о тождественной эффективности Тафалгина и морфина для приема внутрь.

Тафалгин поставляется в виде раствора для подкожного введения и может применяться у пациентов с нарушениями глотания. Метаболизм Тафалгина, в отличие от опиоидных анальгетиков, не зависит от цитохрома P450 и обеспечивает отсутствие его накопления при многократных введениях. Данные по применению Тафалгина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек отсутствуют. Препарат представляется реальной альтернативой наркотическим анальгетикам, соответствуя им по эффективности, но не вызывает эйфории, физической и психологической зависимости, характерной для опиоидов. Поскольку Тафалгин селективно взаимодействует только с $\mu 1$ - и не реагирует с $\mu 2$ - и другими опиоидными рецепторами, ответственными за развитие большинства побочных эффектов опиоидов, применение этого анальгетика выглядит оправданным для купирования боли при ММ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ММ часто страдают от хронической боли разной степени тяжести на всех этапах болезни. Интенсивность боли – это только одна из характеристик болевого синдрома, влияющая на выбор метода

анальгезии. Правильное обезболивание требует понимания патофизиологических механизмов, лежащих в основе хронической боли. Боль носит полиэтиологический характер и может отличаться по своей природе у пациентов с впервые диагностированной и рецидивирующей/рефрактерной ММ. Лечение ноцицептивной и нейропатической боли требует разных подходов. Во время прогрессирования ММ чаще всего наблюдается прогрессирующее нарастание нейропатического компонента боли. Если при ноцицептивной боли средней и тяжелой

степени опиоиды по-прежнему являются краеугольным камнем терапии, то при нейропатических болевых синдромах препаратами первой линии будут антидепрессанты и противосудорожные средства. Нейропатическая боль часто возникает у пациентов с ММ как результат токсичности химиотерапевтических препаратов и инфекционных осложнений.



Поступила / Received 18.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

1. Diaz-delCastillo M., Andrews R.E., Mandal A., Andersen T.L., Chantry A.D., Heegaard A.M. Bone Pain in Multiple Myeloma (BPM)-A Protocol for a Prospective, Longitudinal, Observational Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1596. <https://doi.org/10.3390/cancers13071596>.
2. Moreau P., Attal M., Caillot D., Macro M., Karlin L., Garderet L. et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2911–2918. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.2975>.
3. Mateos M.V., Fink L., Koneswaran N., Intorcchia M., Giannopoulou C., Niepel D., Cavo M. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. *BMC Cancer*. 2020;20(1):170. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6596-y>.
4. Nahi H., Chrobok M., Gran C., Lund J., Gruber A., Gahrton G. et al. Infectious complications and NK cell depletion following daratumumab treatment of Multiple Myeloma. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0211927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211927>.
5. Chanan-Khan A., Sonneveld P., Schuster M.W., Stadtmauer E.A., Facon T., Harousseau J.L. et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4784–4790. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9641>.
6. Vassilopoulos S., Vassilopoulos A., Kalligeros M., Shehadeh F., Mylonakis E. Cumulative Incidence and Relative Risk of Infection in Patients With Multiple Myeloma Treated With Anti-CD38 Monoclonal Antibody-Based Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(11):ofac574. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac574>.
7. Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомиб-индуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Онкогематология*. 2022;17(2):141–150. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150>.
8. Semochkin S.V., Solov'yev M.V., Mendeleva L.P. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Oncohematology*. 2022;17(2):141–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150>.
9. Panaroni C., Yee A.J., Raje N.S. Myeloma and Bone Disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(5):483–498. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0397-5>.
10. Kim J.M., Lin C., Stavre Z., Greenblatt M.B., Shim J.H. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. <https://doi.org/10.3390/cells9092073>.
11. Nencini S., Ivanusic J.J. The Physiology of Bone Pain. How Much Do We Really Know? *Front Physiol*. 2016;7:157. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00157>.
12. Yoneda T., Hiasa M., Okui T. Crosstalk Between Sensory Nerves and Cancer in Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(6):648–656. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0489-x>.
13. Choi S.J., Oba Y., Gazitt Y., Alsina M., Cruz J., Anderson J., Roodman G.D. Antisense inhibition of macrophage inflammatory protein 1-α blocks bone destruction in a model of myeloma bone disease. *J Clin Invest*. 2001;108(12):1833–1841. <https://doi.org/10.1172/JCI13116>.
14. Oshima T., Abe M., Asano J., Hara T., Kitazoe K., Sekimoto E. et al. Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2. *Blood*. 2005;106(9):3160–3165. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4940>.
15. Edwards C.M., Edwards J.R., Lwin S.T., Esparza J., Oyajobi B.O., McCluskey B. et al. Increasing Wnt signaling in the bone marrow microenvironment inhibits the development of myeloma bone disease and reduces tumor burden in bone in vivo. *Blood*. 2008;111(5):2833–2842. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-077685>.
16. Yaccoby S., Ling W., Zhan F., Walker R., Barlogie B., Shaughnessy J.D.Jr. Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo. *Blood*. 2007;109(5):2106–2111. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-09-047712>.
17. Wang J.H., Zhang Y., Li H.Y., Liu Y.Y., Sun T. Dickkopf-1 negatively regulates the expression of osteoprotegerin, a key osteoclastogenesis inhibitor, by sequestering Lrp6 in primary and metastatic lytic bone lesions. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3767. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003767>.
18. Hiasa M., Okui T., Allette Y.M., Ripsch M.S., Sun-Wada G.H., Wakabayashi H. et al. Bone Pain Induced by Multiple Myeloma Is Reduced by Targeting V-ATPase and ASIC3. *Cancer Res*. 2017;77(6):1283–1295. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3545>.
19. Nencini S., Ivanusic J. Mechanically sensitive Aδ nociceptors that innervate bone marrow respond to changes in intra-osseous pressure. *J Physiol*. 2017;595(13):4399–4415. <https://doi.org/10.1113/jp273877>.
20. Castañeda-Corral G., Jimenez-Andrade J.M., Bloom A.P., Taylor R.N., Mantyh W.G., Kaczmarek M.J. et al. The majority of myelinated and unmyelinated sensory nerve fibers that innervate bone express the tropomyosin receptor kinase A. *Neuroscience*. 2011;178:196–207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.039>.
21. Tando T., Sato Y., Miyamoto K., Morita M., Kobayashi T., Funayama A. et al. Hif1α is required for osteoclast activation and bone loss in male osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;470(2):391–396. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.033>.
22. Terpos E., Zamagni E., Lentzsch S., Drake M.T., García-Sanz R., Abildgaard N. et al. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol*. 2021;22(3):e119–e130. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30559-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30559-3).
23. Morgan G.J., Child J.A., Gregory W.M., Szubert A.J., Cocks K., Bell S.E. et al. Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):743–752. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70157-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70157-7).
24. Perazella M.A., Markowitz G.S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008;74(11):1385–1393. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.356>.
25. Gimsing P., Carlson K., Turesson I., Fayers P., Waage A., Vangsted A. et al. Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):973–982. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70198-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70198-4).
26. Coleman R., Hadji P., Body J.J., Santini D., Chow E., Terpos E. et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650–1663. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>.
27. Raje N., Vescio R., Montgomery C.W., Badros A., Munshi N., Orlowski R. et al. Bone Marker-Directed Dosing of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Multiple Myeloma: Results of the Z-MARK Study. *Clin Cancer Res*. 2016;22(6):1378–1384. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1864>.
28. Royle K.L., Gregory W.M., Cairns D.A., Bell S.E., Cook G., Owen R.G. et al. Quality of life during and following sequential treatment of previously untreated patients with multiple myeloma: findings of the Medical Research Council Myeloma IX randomised study. *Br J Haematol*. 2018;182(6):816–829. <https://doi.org/10.1111/bjh.15459>.
29. Raje N., Terpos E., Willenbacher W., Shimizu K., García-Sanz R., Durie B. et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370–381. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30072-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30072-X).
30. Kunizawa K., Hiramatsu R., Hoshino J., Mizuno H., Ozawa Y., Sekine A. et al. Denosumab for dialysis patients with osteoporosis: A cohort study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2496. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59143-8>.

30. Meredith R.F., Bassler J.R., McDonald A.M., Stahl J.M., Redden D.T., Bonner J.A. Biological Effective Radiation Dose for Multiple Myeloma Palliation. *Adv Radiat Oncol.* 2023;8(4):101214. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2023.101214>.
31. Rades D., Conde-Moreno A.J., Cacicedo J., Segedin B., Rudat V., Schild S.E. Excellent outcomes after radiotherapy alone for malignant spinal cord compression from myeloma. *Radiol Oncol.* 2016;50(3):337–340. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679551>.
32. Rudzianskiene M., Inciura A., Gerbutavicius R., Rudzianskas V., Macas A., Simoliuniene R. et al. Single vs. multiple fraction regimens for palliative radiotherapy treatment of multiple myeloma: A prospective randomised study. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(9):742–749. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1154-5>.
33. Fabregat C., Almendros S., Navarro-Martin A., Gonzalez J. Pain Flare-Effect Prophylaxis With Corticosteroids on Bone Radiotherapy Treatment: A Systematic Review. *Pain Pract.* 2020;20(1):101–109. <https://doi.org/10.1111/papr.12823>.
34. Валиев А.К., Соколовский А.В., Неред А.С., Мусаев Э.Р. Малоинвазивные хирургические технологии при поражениях позвоночника в онкогематологии. *Клиническая онкогематология.* 2013;(2):177–194. Режим доступа: https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/6-Stranitsy-iz-Onco_2_2013_-6.pdf
35. Valiyev A.K., Sokolovskiy A.V., Nered A.S., Musayev E.R. Minimally invasive surgical techniques in hematological malignancies with spinal involvement. *Clinical Oncohematology.* 2013;(2):177–194. (In Russ.) Available at: https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/6-Stranitsy-iz-Onco_2_2013_-6.pdf
36. Esono K.C., Panchmatia J.R., Streetly M.J., Grauer J.N., Fakouri B. The role of Vertebral Augmentation Procedures in the management of vertebral compression fractures secondary to multiple myeloma. *Hematol Oncol.* 2022;10.1002/hon.3102. <https://doi.org/10.1002/hon.3102>.
37. Fallon M., Giusti R., Aielli F., Hoskin P., Rolke R., Sharma M., Ripamonti C.I. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl. 4):iv166–iv191. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy152>.
38. Семочкин С.В. Новые ингибиторы протеасомы в терапии множественной миеломы. *Онкогематология.* 2019;14(2):29–40. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40>.
39. Semochkin S.V. New proteasome inhibitors in the management of multiple myeloma. *Oncohematology.* 2019;14(2):29–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2019-14-2-29-40>.
40. Ohashi Y., Yatabe M., Nijima D., Imamura A., Nagayama Y., Otsuka K. et al. Importance of Compliance With Guidelines for the Prevention of Varicella-Zoster Virus Reactivation in Multiple Myeloma. *In Vivo.* 2021;35(6):3289–3296. <https://doi.org/10.21873/invivo.12624>.
41. Henze L., Buhl C., Sandherr M., Cornely O.A., Heinz W.J., Khodamoradi Y. et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol.* 2022;101(3):491–511. <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04746-y>.
42. Strassfeld L., Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinical implications. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(3):809–833. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.001>.
43. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).
44. Derry S., Rice A.S., Cole P., Tan T., Moore R.A. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD007393. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007393.pub4>.
45. Stubblefield M.D., Burstein H.J., Burton A.W., Custodio C.M., Deng G.E., Ho M. et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(5):1–26. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0078>.
46. Selvy M., Kerckhove N., Pereira B., Barreau F., Nguyen D., Busserolles J. et al. Prevalence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients and its Impact on Quality of Life: A Single Center Cross-Sectional Study. *Front Pharmacol.* 2021;12:637593. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.637593>.
47. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W., Stadtmauer E.A., Facon T., Harousseau J.L. et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline. *Br J Haematol.* 2009;144(6):895–903. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07573.x>.
48. Arnulf B., Pylypenko H., Grosicki S., Karamanesh I., Leleu X., van de Velde H. et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica.* 2012;97(12):1925–1928. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.067793>.
49. Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A., Joshua D., Pour L., Hájek R. et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016;17(1):27–38. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7).
50. Yan W., Wu Z., Zhang Y., Hong D., Dong X., Liu L. et al. The molecular and cellular insight into the toxicology of bortezomib-induced peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112068. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112068>.
51. Li Y., Lustberg M.B., Hu S. Emerging Pharmacological and Non-Pharmacological Therapeutics for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancers (Basel).* 2021;13(4):766. <https://doi.org/10.3390/cancers13040766>.
52. Geyer H.L., Gazelka H., Mesa R. How I treat pain in hematologic malignancies safely with opioid therapy. *Blood.* 2020;135(26):2354–2364. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003116>.
53. Chou R., Turner J.A., Devine E.B., Hansen R.N., Sullivan S.D., Blazina I. et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):276–286. <https://doi.org/10.7326/m14-2559>.
54. Lee M., Silverman S.M., Hansen H., Patel V.B., Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14(2):145–161. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412369>.
55. Klimas J., Gorfinkel L., Fairbairn N., Amato L., Ahamad K., Nolan S. et al. Strategies to Identify Patient Risks of Prescription Opioid Addiction When Initiating Opioids for Pain: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2019;2(5):e193365. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3365>.
56. Corder G., Castro D.C., Bruchas M.R., Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci.* 2018;41:453–473. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061522>.
57. Schol J., Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J. et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):287–306. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12060>.
58. Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S., Nadstawek J., Hopp M., Ruckes C. et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain.* 2009;13(1):56–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.06.012>.
59. Coluzzi F., Scerpa M.S., Centanni M. The Effect of Opiates on Bone Formation and Bone Healing. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(3):325–335. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00585-4>.
60. Coluzzi F., Rolke R., Mercadante S. Pain Management in Patients with Multiple Myeloma: An Update. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):2037. <https://doi.org/10.3390/cancers11122037>.
61. Nguyen J., Luk K., Vang D., Soto W., Vincent L., Robiner S. et al. Morphine stimulates cancer progression and mast cell activation and impairs survival in transgenic mice with breast cancer. *Br J Anaesth.* 2014;113(Suppl. 1):i4–i13. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu090>.
62. Haque M.R., Barlass U., Armstrong A., Shaikh M., Bishehsari F. Novel role of the Mu-opioid receptor in pancreatic cancer: potential link between opioid use and cancer progression. *Mol Cell Biochem.* 2022;477(5):1339–1345. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04377-5>.
63. Cata J.P., Keerty V., Keerty D., Feng L., Norman P.H., Gottumukkala V. et al. A retrospective analysis of the effect of intraoperative opioid dose on cancer recurrence after non-small cell lung cancer resection. *Cancer Med.* 2014;3(4):900–908. <https://doi.org/10.1002/cam4.236>.
64. Exadaktylos A.K., Buggy D.J., Moriarty D.C., Mascha E., Sessler D.I. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology.* 2006;105(4):660–604. <https://doi.org/10.1097/0000542-200610000-00008>.
65. Cao L.H., Li H.T., Lin W.Q., Tan H.Y., Xie L., Zhong Z.J., Zhou J.H. Morphine, a potential antagonist of cisplatin cytotoxicity, inhibits cisplatin-induced apoptosis and suppression of tumor growth in nasopharyngeal carcinoma xenografts. *Sci Rep.* 2016;6:18706. <https://doi.org/10.1038/srep18706>.
66. Bhoir S., Uhelski M., Guerra-Londono J.J., Cata J.P. The Role of Opioid Receptors in Cancer. *Adv Biol (Weinh).* 2023;e2300102. <https://doi.org/10.1002/adbi.202300102>.
67. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Соловьев М.В., Рехтина И.Г., Покровская О.С., Урнова Е.С. и др. Трансплантация аутологичных стволовых клеток крови больным множественной миеломой, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):70–76. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000777>.
68. Firsova M.V., Mendeleeva L.P., Solovov M.V., Rekhtina I.G., Pokrovskaya O.S., Urnova E.S. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma complicated by dialysis-dependent renal failure. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2020;92(7):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.07.000777>.

66. Sweiss K., Hofmeister C.C., Quigley J.G., Sweis J.G., Kurzweil K., Sborov D.W. et al. Chronic Opioid Use Is Highly Prevalent and Associated with Inferior Survival in Myeloma Patients in Remission after Autologous Transplant. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):5252–5253. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-171045>.
67. Danish M.L., Shah M.R., Lin Y., Ho J.K., Copeland T.M., Cooper D.L. Persistent opioid use in patients with multiple myeloma post-ASCT. *Eur J Haematol*. 2022;108(6):503–509. <https://doi.org/10.1111/ejh.13759>.
68. Семочкин С.В., Желнова Е.И., Мисюрин Е.Н., Марьин Д.С., Ушакова А.И., Каримова Е.А. и др. Клиническое значение восстановления функции почек у больных с впервые диагностированной множественной миеломой, осложненной тяжелой и диализ-зависимой почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(3):283–296. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296>. Semochkin S.V., Zhelnova E.I., Misyurina E.N., Maryin D.S., Ushakova A.I., Karimova E.A. et al. Clinical importance of renal recover on outcomes of newly diagnosed multiple myeloma patients with severe and dialysis-dependent kidney failure. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2019;64(3):283–296. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-283-296>.
69. Coluzzi F. Assessing and Treating Chronic Pain in Patients with End-Stage Renal Disease. *Drugs*. 2018;78(14):1459–1479. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0980-9>.
70. Coluzzi F., Raffa R.B., Pergolizzi J., Rocco A., Locarini P., Cenfra N. et al. Tapentadol prolonged release for patients with multiple myeloma suffering from moderate-to-severe cancer pain due to bone disease. *J Pain Res*. 2015;8:229–238. <https://doi.org/10.2147/JPR.S83490>.
71. Moreau P., Karamanesht I.I., Domnikova N., Kyselyova M.Y., Vilchevska K.V., Doronin V.A. et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and covariate analysis of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(12):823–829. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0010-0>.
72. Gupta N., Hanley M.J., Xia C., Labotka R., Harvey R.D., Venkatakrishnan K. Clinical Pharmacology of Ixazomib: The First Oral Proteasome Inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(4):431–449. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0702-1>.
73. Kasserra C., Assaf M., Hoffmann M., Li Y., Liu L., Wang X. et al. Pomalidomide: evaluation of cytochrome P450 and transporter-mediated drug-drug interaction potential in vitro and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(2):168–178. <https://doi.org/10.1002/jcph.384>.
74. Tennant F. Opioid regimens in patients with chronic pain with multiple cytochrome P450 defects. *J Opioid Manag*. 2015;11(3):237–242. <https://doi.org/10.5055/jom.2015.0272>.
75. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю., Сарманаева Р.Р., Бражникова Ю.В. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(5):38–48. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221105138>. Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu., Sarmanaeva R.R., Brazhnicova Yu.V. The efficacy and safety of Talfalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(5):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20221105138>.

Информация об авторе:

Семочкин Сергей Вячеславович, д.м.н., руководитель группы высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, 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.), Head of High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation Group, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Professor of the Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; semochkin_sv@rsmu.ru

Лечение анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака

М.Н. Хагажеева^{1✉}, khagazheeva.madina@mail.ru, А.В. Снеговой², В.Н. Блиндарь¹, А.М. Келеметов³, Н.М. Старостин⁴, З.З. Таашева⁵

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

² Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1

³ Клиника АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10

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

⁵ Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном, АО Группа компаний «Медси»; 143442, Россия, Московская область, г. о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1

Резюме

Введение. Анемический синдром – распространенное заболевание, снижающее качество и уменьшающее продолжительность жизни онкологических пациентов. Профилактика, своевременная диагностика и эффективное лечение анемии статистически значимо связаны с благоприятным клиническим исходом лечения пациентов, а также способствуют лучшей переносимости противоопухолевой терапии.

Цель. Оценить эффективность применения пероральных препаратов железа и парентерального применения эпоэтина альфа у больных раком молочной железы и колоректальным раком, страдающих железодефицитной анемией (ЖДА) или функциональным дефицитом железа (ФДЖ), улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения, а также качества жизни пациентов с раком молочной железы и колоректальным раком.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 133 пациентов, получавших специфическую противоопухолевую терапию с 2017 по 2020 г. (численность валидационной группы – 68 чел., контрольной – 65 чел.) по поводу рака молочной железы или колоректального рака, страдающих анемией. В зависимости от формы анемии пациентам назначалась соответствующая терапия – пероральные препараты железа в комбинации с эпоэтином альфа либо эпоэтин альфа в монотерапии. Эффективность терапии оценивалась по уровню гемоглобина крови. Анализ и статистическая обработка результатов проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Майера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик пациентов использованы методы описательной статистики.

Результаты. При медиане наблюдения 61,2 мес. исследуемые группы не имели статистических различий по показателю общей выживаемости ($p > 0,05$). Однако группа пациентов с ЖДА, получавшая терапию для коррекции анемического синдрома, и группа с ФДЖ без адекватной терапии достоверно различались по показателю 5-летней общей выживаемости (93,5 и 69,6% соответственно; $p = 0,02$). Достоверных различий по показателю 5-летней безрецидивной выживаемости также зафиксировано не было ($p > 0,05$). Однако группы пациентов с ЖДА, получающих и не получающих терапию для коррекции анемии, достоверно различались по показателю 5-летней безрецидивной выживаемости (90,3 и 63,9% соответственно; $p = 0,025$). Группа пациентов с ЖДА, которым проводилась терапия для коррекции анемического синдрома, достоверно отличалась от группы пациентов с ФДЖ без терапии для коррекции анемии по показателю 5-летней общей выживаемости (90,3 и 43,6% соответственно; $p < 0,001$).

Заключение. Проведение противоанемической терапии позволяет достоверно повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с ЖДА (90,3 и 63,9% при проведении и отсутствии проведения терапии соответственно; $p = 0,025$).

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемия хронических заболеваний, функциональный дефицит железа, эритропоэтин, эпоэтин альфа, симптоматическая терапия, профилактика анемии, препараты железа

Для цитирования: Хагажеева М.Н., Снеговой А.В., Блиндарь В.Н., Келеметов А.М., Старостин Н.М., Таашева З.З. Лечение анемического синдрома у пациентов, получающих хирургическое и химиотерапевтическое лечение по поводу рака молочной железы и колоректального рака. *Медицинский совет.* 2023;17(11):90–99. <https://doi.org/10.21518/ms2023-228>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of anemic syndrome in patients receiving surgical and chemotherapeutic treatment for breast and colorectal cancer

Madina N. Khagazheeva^{1✉}, khagazheeva.madina@mail.ru, Anton V. Snegovoy², Valentina N. Blindar¹, Aslan M. Kelemetov³, Nikita M. Starostin⁴, Zarina Z. Taasheva⁵

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

² Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.N. Lopatkin; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

³ Clinic of JSC "Medicina"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁵ Clinical Hospital MEDSI in Otradnoye, Medsi Group of Companies JSC; 2, Bldg. 1, Otradnoye, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143442, Russia

Abstract

Introduction. Anemia syndrome is a common disease that reduces the quality and life expectancy of cancer patients. Prevention, timely diagnosis and effective treatment of anemia are statistically significantly associated with a favorable clinical outcome of the treatment of patients, and also contributes to better tolerability of anticancer therapy.

Aim. Evaluation of the effectiveness of oral iron preparations and parenteral use of erythropoietin-alpha in patients with breast cancer and colorectal cancer, iron deficiency anemia or severe iron deficiency, immediate and long-term results of treatment, as well as the quality of life of patients with breast cancer and colorectal cancer.

Materials and methods. A retrospective analysis of the material from the Blokhin National Medical Research Center of Oncology, involved 133 patients (validation group 68 people, control group – 65 people), patients with breast cancer or colorectal cancer, suffering from anemia. Depending on the form of anemia, patients were prescribed therapy – oral iron preparations with epoetin alfa in combination or in monotherapy. The effectiveness of therapy was assessed by the rate of blood hemoglobin. Analysis and statistical processing of results using IBM SPSS Statistics 26.0. Survival analysis was carried out using the Kaplan-Meier method. Descriptive statistics methods are used to analyze socio-demographic and traditional patients.

Results. With a median follow-up of 61.2 months, the exclusion groups did not have significant differences in overall survival ($p > 0.05$). However, the group of patients with IDA who received therapy to correct the anemic syndrome and the group with FDA without adequate therapy had a greater significance in terms of 5-year OS (93.5 and 69.6%, respectively; $p = 0.02$). There were also no significant values for the 5-year DFS indicator ($p > 0.05$). However, the groups of patients with IDA who received and did not receive therapy to correct anemia probably made a big difference in terms of 5-year DFS (90.3 and 63.9%, respectively; $p = 0.025$). The group of patients with IDA treated with anemia to correct anemic syndrome clearly differed from the group of patients with FDA without therapy to correct anemia in terms of 5-year OS (90.3 and 43.6%, respectively; $p < 0.001$).

Conclusions. Carrying out antianemic therapy can significantly increase the 5-year relapse-free survival in patients with iron deficiency anemia (90.3 and 63.9%, with and without therapy, respectively; $p = 0.025$).

Keywords: iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, functional iron deficiency, erythropoietin, epoetin alfa, symptomatic therapy, anemia prevention, iron preparations

For citation: Khagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Blindar V.N., Kelemetov A.M., Starostin N.M., Taasheva Z.Z. Treatment of anemic syndrome in patients receiving surgical and chemotherapeutic treatment for breast and colorectal cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):90–99. <https://doi.org/10.21518/ms2023-228>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является одним из самых частых состояний, встречающихся при злокачественных новообразованиях. Данное заболевание имеется у 30–90% пациентов со злокачественной опухолью. По данным крупного исследования L. Merlini et al., в которое вошли 1412 пациентов (80% имели солидные опухоли и 20% – опухоли кроветворной системы) было показано, что анемия различной степени тяжести определялась у 32% пациентов (95% доверительный интервал (ДИ) 29,4–34,2%). Наиболее часто анемия встречалась при колоректальном раке, раке молочной железы и раке легкого [1–4]. Частота встречаемости анемии при злокачественных новообразованиях зависит

от ряда факторов, а именно типа злокачественного новообразования, распространенности опухолевого заболевания (размер первичной опухоли, наличие и количество регионарных и отдаленных метастазов), типа проводимого лечения, пола и возраста пациента, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний, а также эффективности проведения поддерживающей терапии.

Анемия, возникающая у пациентов с инфекцией, воспалением, неоплазиями и продолжающаяся более 1–2 мес., обозначается как анемия хронических заболеваний (АХЗ). По распространенности АХЗ онкологических больных занимает второе место среди всех анемий. Этот синдром обусловлен как спецификой основного заболевания, так и проводимой терапией [5–13]. В плане

диагностики и лечения важно дифференцировать железодефицитную анемию (ЖДА) от перераспределительно-го дефицита железа при АХЗ. Согласно современным представлениям, в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм. Аутоиммунная дисрегуляция, вызванная злокачественным новообразованием, приводит к увеличению выработки цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ и ИЛ-1), которые нарушают обмен железа, подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина (ЭПО) – ключевого гормона для эритропоэза [14–19].

Лечение АХЗ представляет сложную задачу. Достижения в понимании патофизиологии АХЗ позволили определить основные подходы к ее терапии: лечение основного заболевания, использование агентов, усиливающих эритропоэз (рекомбинантные ЭПО), и доступность железа [20–22].

Рекомбинантные ЭПО получили первое одобрение для терапии анемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью. В 1993 г. FDA (U.S. Food and Drug Administration) также одобрило их для лечения анемии у онкологических больных. В настоящее время доступны различные препараты рекомбинантных ЭПО короткого и длительного действия: г-НУЕРО α , г-НУЕРО β и дарбопоедин α . Рекомбинантные ЭПО являются биологически и фармакологически активными при введении внутривенно, внутривенно, но особенно подкожно. Стандартный терапевтический режим составляет 150 МЕ/кг 3 раза в неделю для г-НУЕРО α , или 40 000 МЕ один раз в неделю для г-НУЕРО α [23–30].

Цель – оценить эффективность применения эпоэтина альфа и препаратов железа у больных раком молочной железы или колоректальным раком, страдающих анемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 133 пациента, которых разделили на 2 группы. В первую группу вошли 68 чел., из них у 34 пациентов исходно анемия 1–2-й степени, у 34 – нормальный уровень гемоглобина, но у 13 пациентов была диагностирована латентная стадия дефицита железа. Во вторую группу включены 65 пациентов, из них у 32 пациентов исходно анемия 1–2-й степени, у 33 – нормальный уровень гемоглобина, но у 12 чел. – латентная стадия дефицита железа. В зависимости от формы анемии пациентам назначалась соответствующая терапия – пероральные препараты железа в комбинации с эпоэтином альфа либо эпоэтин альфа в монотерапии. Эффективность терапии оценивалась по уровню гемоглобина крови. Анализ и статистическая обработка результатов проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Майера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик пациентов использованы методы описательной статистики. Подробная характеристика пациентов, включенных в работу, приведена в *табл. 1*.

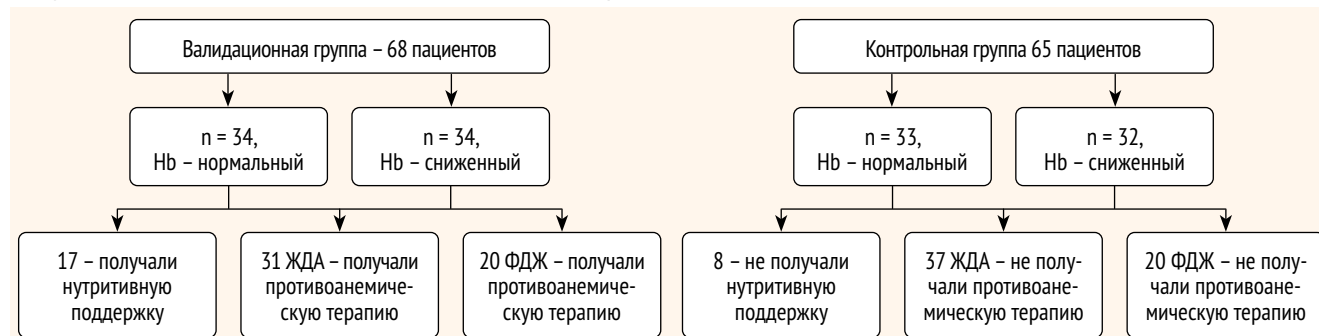
Всего было сформировано 6 групп пациентов (*рис. 1*). В 1-ю группу вошли пациенты с отсутствием анемии (имели исходно нормальный уровень гемоглобина), у которых анемия не развивалась на фоне химиотерапии (ХТ), эта

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов в зависимости от наличия анемии исходно и ее развития на фоне химиотерапии, n (%)
● **Table 1.** Characteristics of patient groups depending on the initial presence and development of anemia during chemotherapy, n (%)

Характеристика	Без анемии (получали нутритивную поддержку), n = 17	Без анемии (не получали нутритивную поддержку), n = 8	ЖДА, получали терапию, n = 31	ЖДА, не получали терапию, n = 37	ФДЖ, получали терапию, n = 20	ФДЖ, не получали терапию, n = 20	p
Пол: • женский; • мужской	16 (94,1%); 1 (5,9%)	7 (87,5%); 1 (12,5%)	29 (93,5%); 2 (6,5%)	31 (83,8%); 6 (16,2%)	17 (85,0%); 3 (15,0%)	15 (75,0%); 5 (25,0%)	0,454
Возраст: • <30 лет; • 30–50 лет; • 50–70 лет; • >70 лет	2 (11,8%); 10 (58,8%); 5 (29,4%); 0 (0%)	0 (0%); 2 (25,0%); 6 (75,0%); 0 (0%)	3 (9,7%); 9 (29,0%); 16 (51,6%); 3 (9,7%)	3 (8,1%); 6 (16,2%); 24 (64,9%); 4 (10,8%)	0 (0%); 7 (35,0%); 12 (60,0%); 1 (5,0%)	0 (0%); 3 (15,0%); 9 (45,0%); 8 (40,0%)	0,003
Диагноз: • КРР; • РМЖ, люминальный B Her2neu-негативный; • РМЖ, люминальный B Her2neu-позитивный; • РМЖ, базальноподобный или трижды негативный	7 (41,2%); 6 (35,3%); 1 (5,9%); 3 (17,6%)	1 (12,5%); 6 (75,0%); 0 (0%); 1 (12,5%)	11 (35,5%); 15 (48,4%); 1 (3,2%); 4 (12,9%)	17 (45,9%); 12 (32,4%); 4 (10,8%); 4 (10,8%)	5 (25,0%); 6 (30,0%); 5 (25,0%); 4 (20,0%)	11 (55,0%); 4 (20,0%); 1 (5,0%); 4 (20,0%)	0,167
Клиническая стадия: • II; • III; • IV	9 (52,9%); 8 (47,1%); 0 (0%)	4 (50,0%); 4 (50,0%); 0 (0%)	12 (38,7%); 19 (61,3%); 0 (0%)	6 (16,2%); 30 (81,1%); 1 (2,7%)	6 (30,0%); 14 (70,0%); 0 (0%)	1 (5,0%); 16 (80,0%); 3 (15,0%)	0,003
Степень дифференцировки: • G-2; • G-3	17 (100%); 0 (0%)	7 (87,5%); 1 (12,5%)	27 (87,1%); 4 (12,9%)	34 (91,9%); 3 (8,1%)	15 (75,0%); 5 (25,0%)	14 (70,0%); 6 (30,0%)	0,076

Примечание. ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа; КРР – колоректальный рак; РМЖ – рак молочной железы.

● **Рисунок 1.** Схема набора пациентов в группы исследования
● **Figure 1.** Scheme of enrollment of patients in the study group



ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

группа получала нутритивную поддержку. Во 2-ю группу включили пациентов без анемии (с исходно нормальным уровнем гемоглобина), у которых анемия не развивалась на фоне ХТ, эта группа не получала нутритивную поддержку. В 3-ю группу включили пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку (анемии не было после завершения ХТ, так как пациенты получали лечение для ее устранения). В 4-ю группу вошли пациенты с ЖДА, не получавшие адекватную терапию (в основном применяли перорально железо, либо переливание крови, либо позднее начало внутривенного введения железа). В 5-ю группу включили пациентов с функциональным дефицитом железа (ФДЖ), получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку (анемии 2–3-й степени не было после завершения ХТ, так как пациенты получали лечение для устранения анемии). В 6-ю группу вошли пациенты с ФДЖ, не получавшие адекватную терапию (в основном применяли перорально железо либо переливание крови).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, отмечается значительная вариабельность уровня гемоглобина (рис. 2). Исходно данный показатель был значительно ниже нормы (медиана – 10,5 г/дл), однако в конце периода наблюдения концентрация гемоглобина была в пределах нормы (медиана после завершения лечения – 12,2 г/дл). Это указывает на эффективность проводимой антианемической терапии данной группе пациентов.

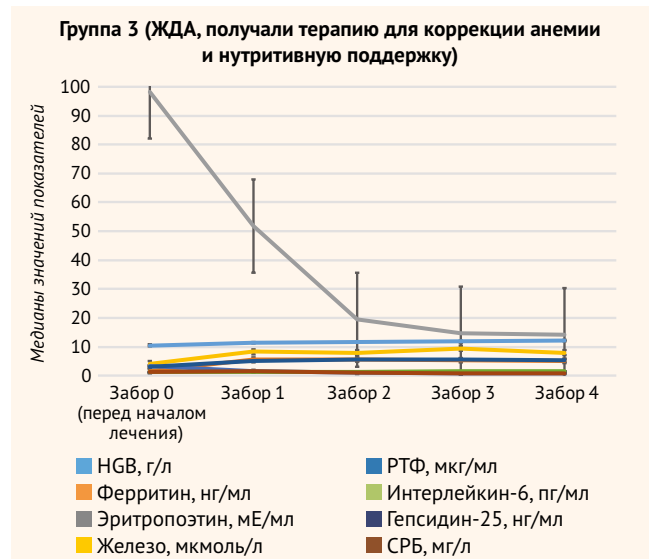
Для наглядности рассмотрения динамики уровней показателей анализа крови мы представили график без указания медиан значений концентрации ЭПО (рис. 3).

При наличии у пациентов ЖДА и отсутствии адекватной противоанемической терапии наблюдались закономерности, отраженные на рис. 4. Уровень гемоглобина был ниже нормы исходно (медиана – 11,4 г/дл), благодаря чему пациенты и были объединены в данную группу, а с началом противоопухолевого лечения показатель продолжал снижаться.

Для наглядности рассмотрения динамики уровней показателей анализа крови мы представили график без указания медиан значений концентрации ЭПО (рис. 5).

● **Рисунок 2.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения противоопухолевой терапии у пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку

● **Figure 2.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, erythropoietin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during anticancer therapy in patients with IDA who received therapy to correct anemia and nutritional support



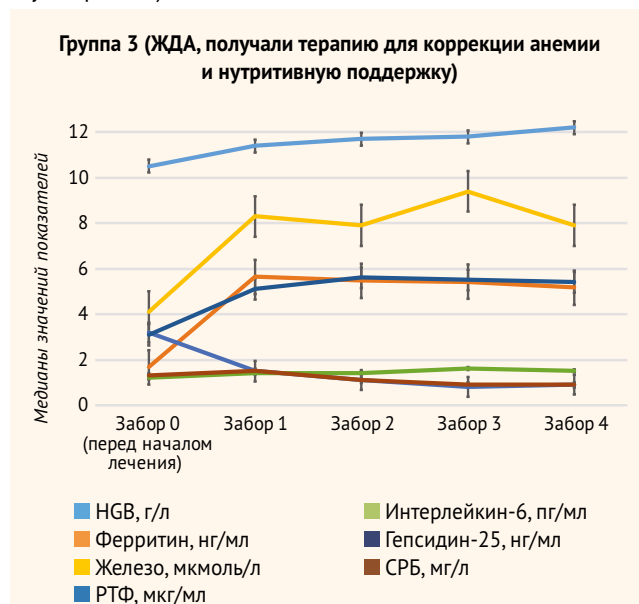
Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

В группе пациентов с ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку, уровень гемоглобина был исходно снижен (медиана – 10,35 г/дл), однако в связи с проводимым лечением к концу периода наблюдения повысился до нормальных значений (медиана после завершения противоопухолевой терапии – 12,2 г/дл) (рис. 6). Это указывает на эффективность проводимой в данной группе терапии для коррекции анемии и нутритивной поддержки.

Анализ показателей крови группы пациентов с ФДЖ, которым не проводилась адекватная терапия, выявил исходно пониженный уровень гемоглобина (медиана – 10,75 г/дл), который продолжал снижаться с каждым следующим курсом ХТ, что связано с отсутствием проведения адекватной противоанемической терапии в данной группе пациентов (рис. 7).

● **Рисунок 3.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения противоопухолевой терапии у пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку (без указания эритропоэтина)

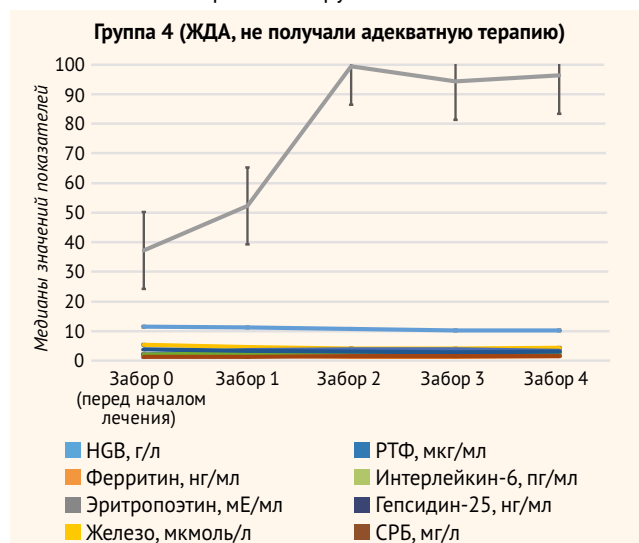
● **Figure 3.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during anticancer therapy in patients with IDA who received therapy to correct anemia and nutritional support (without erythropoietin)



Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

● **Рисунок 4.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ЖДА, не получавших адекватную терапию

● **Figure 4.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, erythropoietin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during chemotherapy in patients with IDA who did not receive adequate therapy



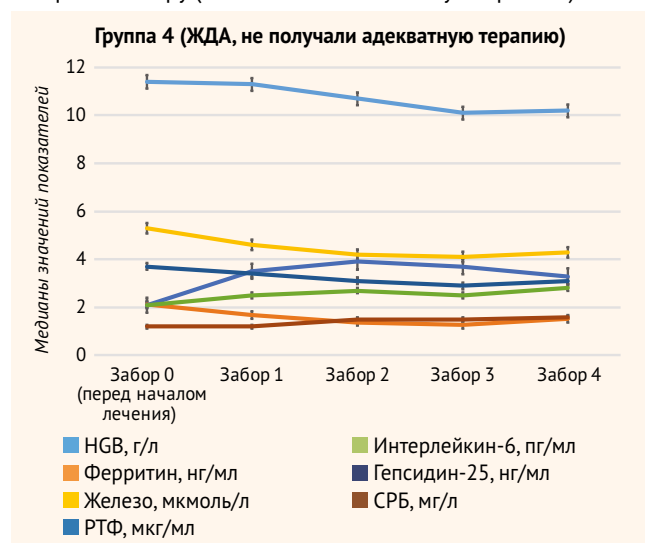
Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

Был проведен анализ приверженности противоопухолевому лечению у пациентов, получающих и не получающих противоанемическую терапию. Удлинение интервалов между курсами в связи с анемией зарегистрировано у 11% пациентов, получивших антианемическую терапию. Редукция дозы ХТ в связи с анемией отмечена у 15% пациентов данной группы. Удлинение интервалов между курсами в связи с анемией у пациентов, не получивших противоанемическую терапию, достигло 49%, а редукция дозы ХТ в связи с анемией потребовалась 37% пациентов. Это позволяет сделать следующий вывод: проведение антианемической терапии достоверно повышает приверженность пациентов к противоопухолевому лечению, снижает частоту редукции доз химиопрепаратов, повышает дозоинтенсивность ХТ вследствие меньшей потребности в увеличении интервалов между курсами. Данные представлены на рис. 8.

Среди исследуемых пациентов были те, кто получал хирургическое лечение по поводу основного заболевания. Отмечено, что у больных как ЖДА, так и ФДЖ, не получавших противоанемическую терапию, количество койко-дней, проведенных в хирургическом отделении стационара, было больше (рис. 9). Так, медиана количества койко-дней у больных ЖДА, получивших антианемическую терапию, составила 8 дней, в то время как этот же показатель у пациентов, которым соответствующее лечение назначено не было, составил 13 койко-дней. Схожая тенденция отмечается у больных ФДЖ: медиана нахождения в стационаре после операции при отсутствии противоанемической терапии – 15 дней, а при ее наличии – 10 дней.

● **Рисунок 5.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ЖДА, не получавших адекватную терапию (без указания эритропоэтина)

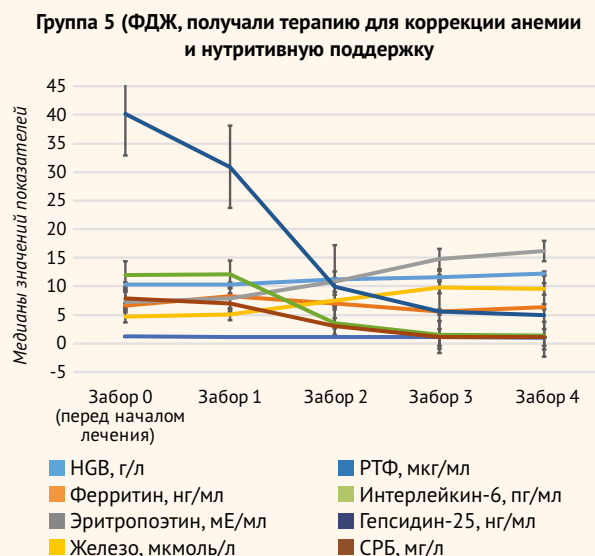
● **Figure 5.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during chemotherapy in patients with IDA who did not receive adequate therapy (without indication of erythropoietin)



Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

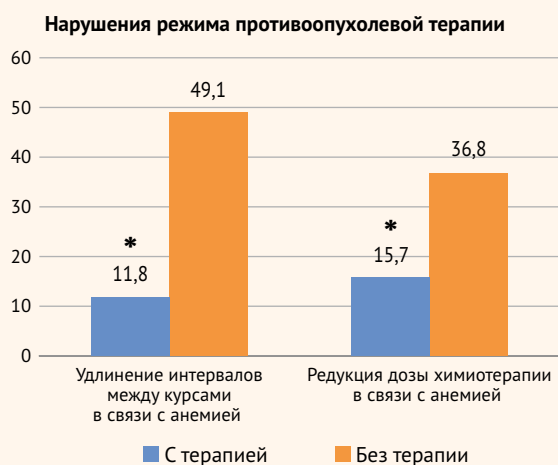
● **Рисунок 6.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемии и нутритивную поддержку

● **Figure 6.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, erythropoietin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during chemotherapy in patients with FAD who received therapy to correct anemia and nutritional support



● **Рисунок 8.** Частота нарушений режима противоопухолевой терапии в зависимости от получения антианемической терапии

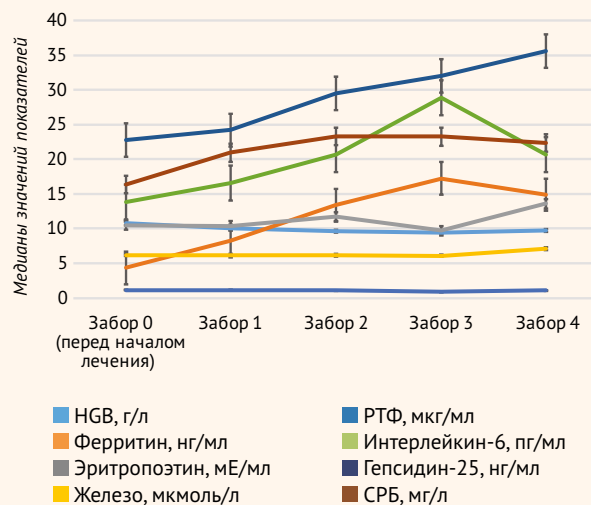
● **Figure 8.** Frequency of violations of the anticancer therapy regimen depending on the receipt of antianemic therapy



Одним из наиболее важных выводов исследования является снижение частоты гемотрансфузий в течение противоопухолевой терапии или хирургического лечения у пациентов, получивших необходимый объем антианемической терапии (рис. 10). Особенно ярко этот показатель отличается в группе больных ФДЖ: при получении ЭПО частота гемотрансфузий была равна 0%, в то время как без их применения переливание эритроцитарной массы потребовалось 60% пациентов.

● **Рисунок 7.** Динамика медиан значений показателей гепсидина-25, интерлейкина-6, ферритина, эритропоэтина, железа, РТФ, СРБ, гемоглобина в процессе прохождения ХТ у пациентов с ФДЖ, не получавших адекватную терапию

● **Figure 7.** Dynamics of median values of indicators of hepcidin-25, interleukin-6, ferritin, erythropoietin, iron, RTP, CRP, hemoglobin during chemotherapy in patients with FAD who did not receive adequate therapy



Забор 0 – до начала противоопухолевой терапии, последующие заборы – с интервалом 5 недель.

● **Рисунок 9.** Медиана количества дней нахождения в стационаре после хирургического лечения в зависимости от получения противоанемической терапии

● **Figure 9.** Median number of days in the hospital after surgical treatment, depending on the receipt of antianemic therapy



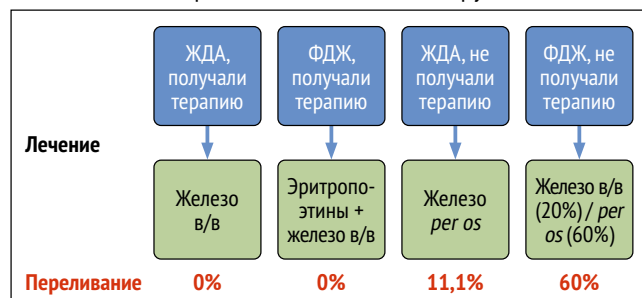
ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение антианемической терапии больным злокачественными новообразованиями молочной железы и колоректальным раком в процессе противоопухолевого лекарственного лечения позволило сократить частоту непосредственных побочных эффектов ХТ (рис. 11). Так, в группе пациентов, получивших соответствующую антианемическую терапию, частота тахикардии составила

● **Рисунок 10.** Частота гемотрансфузий у пациентов в процессе хирургического лечения до начала химиотерапии с анемией 2-й степени по критериям CTCAE v.5.0 в зависимости от объема предшествовавшей антианемической терапии

● **Figure 10.** The frequency of blood transfusions in patients undergoing surgical treatment before the start of chemotherapy with grade 2 anemia according to CTCAE v. 5.0, depending on the amount of previous antianemic therapy

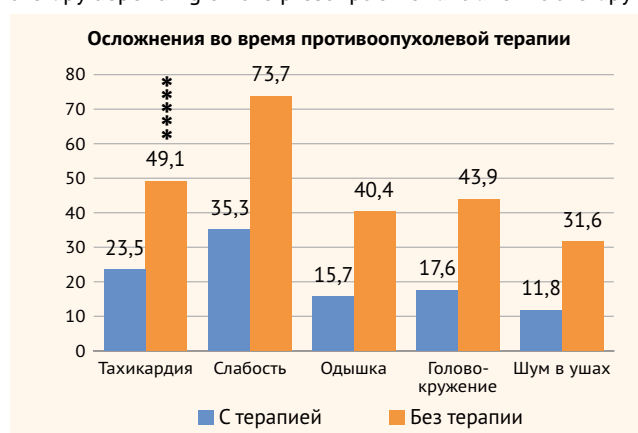


ЖДА – железodefицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

23%, слабости – 36%, одышки – 16%, головокружения – 18%, шума в ушах – 11%. Те же симптомы у пациентов, не получивших противоанемическое лечение, зафиксированы со следующей частотой: тахикардия – 49%, слабость – 73%, одышка – 39%, головокружение – 43%, шум в ушах – 30%. Это демонстрирует факт улучшения качества жизни пациентов, получавших показанную им терапию, что является одним из главных факторов,

● **Рисунок 11.** Частота осложнений противоопухолевой терапии в зависимости от назначения антианемической терапии

● **Figure 11.** The frequency of complications of anticancer therapy depending on the prescription of antianemic therapy

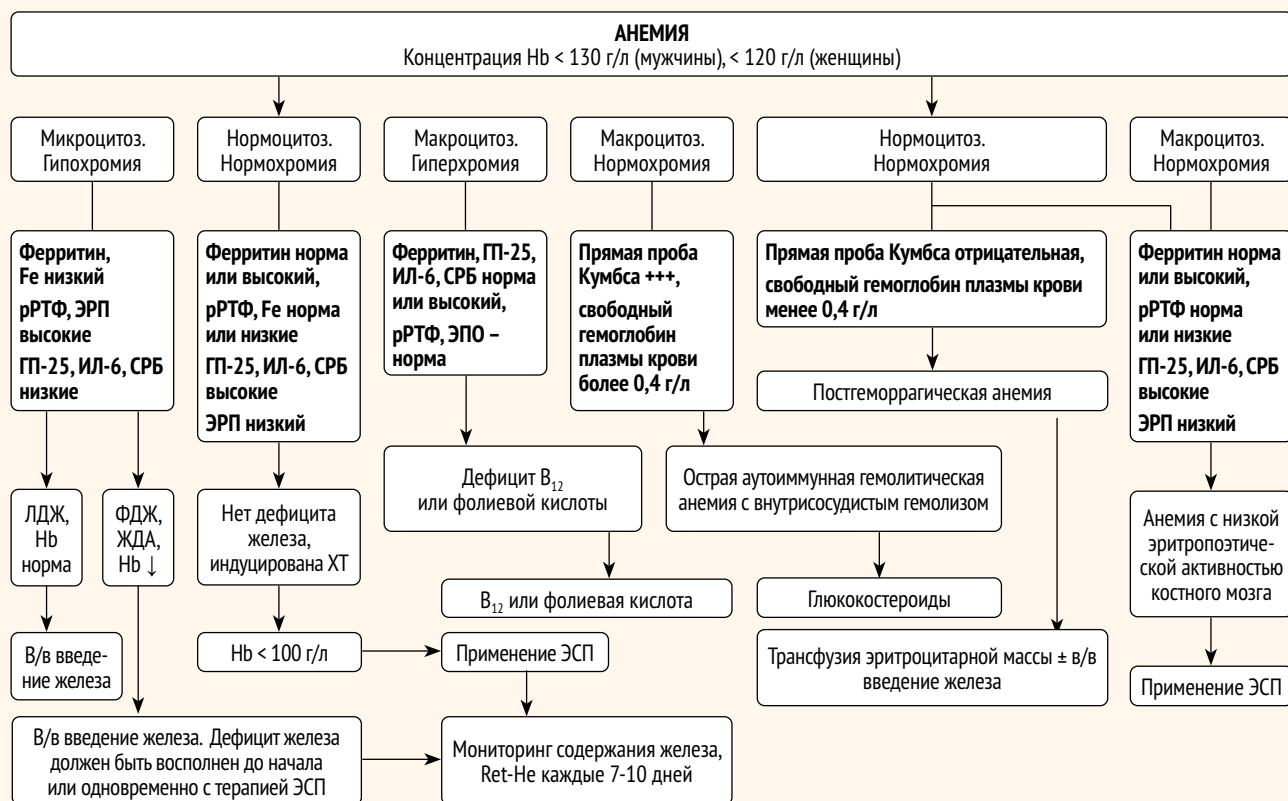


убеждающих в необходимости коррекции явлений анемии у больных злокачественными новообразованиями.

Проведенное исследование позволило разработать алгоритм лечения больных злокачественными новообразованиями, страдающих анемией (рис. 12). Применяемые методы лечения варьируют в зависимости от клинко-лабораторной картины анемии, ее этиологии и патогенеза.

● **Рисунок 12.** Алгоритм лечения анемии при злокачественных новообразованиях в зависимости от лабораторных данных общего анализа крови

● **Figure 12.** Algorithm for the treatment of anemia in malignant neoplasms, depending on the laboratory data of the general blood test



Hb – гемоглобин; рРТФ – растворимые рецепторы трансферрина; ЛДЖ – латентный дефицит железа; ЖДА – железodefицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа; ГП-25 – гепсидин-25; ИЛ-6 – интерлейкин-6; СРБ – С-реактивный белок; ХТ – химиотерапия; ЭСП – эритропоэстимулирующие препараты.

Исследуемые группы не имели статистических различий по показателю общей выживаемости (ОВ); $p > 0,05$ (рис. 13). Однако при сравнении 5-летней ОВ в группе пациентов без анемии, получавшей нутритивную поддержку, и группы пациентов с ФДЖ без антианемической терапии ОВ составила 94,1% в сравнении с 69,6% соответственно; $p = 0,05$. Кроме этого, группа пациентов с ЖДА, получавших терапию для коррекции анемического синдрома, и группа с ФДЖ без адекватной терапии также достоверно различались по показателю 5-летней ОВ – 93,5 и 69,6% соответственно; $p = 0,02$.

В работе мы выделили факторы, потенциально способные влиять на ОВ. Это были возраст, локализация злокачественного новообразования в толстой или прямой кишке, уровень гемоглобина, ИЛ-6, гепсидина-25, С-реактивного белка (СРБ). Для оценки влияния на ОВ этих факторов мы провели многофакторный анализ, результаты которого показаны в табл. 2.

При многофакторном анализе ни один из изучаемых факторов не продемонстрировал достоверного влияния на ОВ ($p > 0,05$).

5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) в группе пациентов без анемии, получающих нутритивную поддержку, составила 94,1%, что достоверно отличалось от БРВ пациентов с ЖДА без антианемической терапии – 63,9% ($p = 0,033$) и пациентов с ФДЖ, получавших терапию для коррекции анемии, – 64,0% ($p = 0,033$), а также пациентов с ФДЖ без адекватной терапии – 43,6%; $p < 0,001$ (рис. 14). В группе без анемии с отсутствием нутритивной поддержки БРВ составила 87,5% в сравнении с группой ФДЖ без противоанемической терапии – 43,6% ($p = 0,034$). Группы пациентов с ЖДА, получавших и не получавших терапию для коррекции анемии, также достоверно различались по показателю 5-летней БРВ – 90,3 и 63,9% соответственно; $p = 0,025$.

При анализе данных мы выделили факторы, потенциально способные влиять на БРВ. Это была локализация опухоли в толстой или прямой кишке, уровень ЭПО, ИЛ-6, гепсидина-25, СРБ. Для оценки их влияния на БРВ проведен многофакторный анализ, результаты которого представлены в табл. 3.

При многофакторном анализе только уровень ИЛ-6 (относительный риск (ОР) 1,079; 95% ДИ 1,007–1,157;

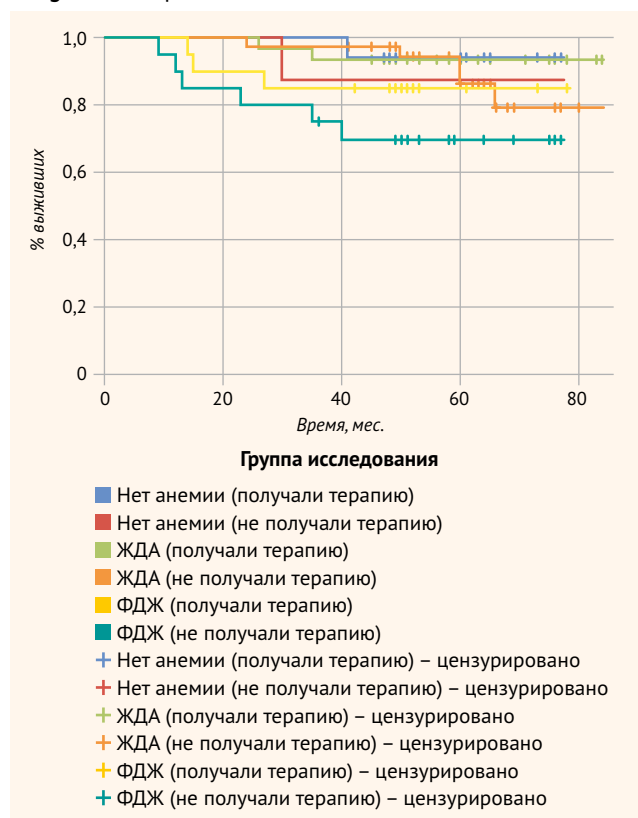
● **Таблица 2.** Многофакторный регрессионный анализ влияния различных факторов на общую выживаемость

● **Table 2.** Influence of factors on overall survival - multivariate regression analysis

Фактор	p	ОР	95% ДИ
Возраст	0,314	1,026	0,976–1,077
Колоректальный рак	0,076	0,385	0,134–1,107
Гемоглобин, г/л	0,490	1,164	0,759–1,776
Интерлейкин-6, пг/мл	0,285	1,061	0,952–1,184
Гепсидин-25, нг/мл	0,627	1,012	0,963–1,064
С-реактивный белок, мг/л	0,738	1,013	0,938–1,094

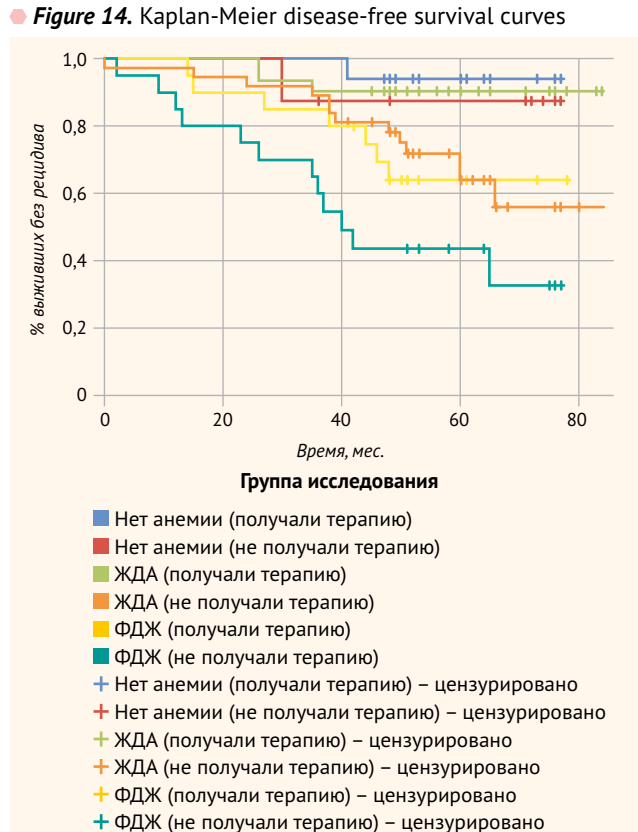
Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

● **Рисунок 13.** Кривые общей выживаемости Каплана – Майера
● **Figure 13.** Kaplan-Meier OS curves



ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

● **Рисунок 14.** Кривые безрецидивной выживаемости Каплана – Майера
● **Figure 14.** Kaplan-Meier disease-free survival curves



ЖДА – железодефицитная анемия; ФДЖ – функциональный дефицит железа.

● **Таблица 3.** Многофакторный регрессионный анализ влияния различных факторов на безрецидивную выживаемость
 ● **Table 3.** Influence of factors on disease-free survival – multivariate regression analysis

Фактор	p	ОР	95% ДИ
Гепсидин-25, нг/мл	0,884	1,003	0,968–1,038
С-реактивный белок, мг/л	0,767	0,991	0,935–1,051
Эритропоэтин, МЕ/мл	0,330	0,994	0,982–1,006
Интерлейкин-6, пг/мл	0,031	1,079	1,007–1,157
Колоректальный рак	0,009	0,405	0,206–0,795

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

$p = 0,031$) и локализация новообразования в толстой или прямой кишке (ОР 0,405; 95% ДИ 0,206–0,795; $p = 0,009$) сохраняли достоверное влияние на БРВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение противоанемической терапии позволяет достоверно повысить 5-летнюю безрецидивную выживаемость у пациентов с ЖДА, ФДЖ. Кроме того, своевременное назначение антианемических препаратов позволяет улучшить качество жизни пациентов и переносимость противоопухолевого лечения, соблюсти дозоинтенсивность ХТ, сократить пребывание пациента в стационаре и снизить частоту гемотрансфузий. Следует рекомендовать противоанемическую терапию с целью профилактики и лечения анемии у пациентов, получающих хирургическое лечение, неоадьювантную и адьювантную ХТ.



Поступила / Received 29.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

- Roy C.N. Anemia of inflammation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;(1):276–280. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.276>.
- Madeddu C., Gramignano G., Astara G., Demontis R., Sanna E., Atzeni V., Macciò A. Pathogenesis and Treatment Options of Cancer Related Anemia: Perspective for a Targeted Mechanism-Based Approach. *Front Physiol*. 2018;9:1294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01294>.
- Merlini L., Carteni G., Iacobelli S., Stelitano C., Airolidi M., Balcke P. et al. Anemia prevalence and treatment practice in patients with non-myeloid tumors receiving chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2013;5:205–214. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S45236>.
- Naoum F.A. Iron deficiency in cancer patients. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):325–330. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.05.009>.
- Finberg K.E., Heeney M.M., Campagna D.R., Aydinok Y., Pearson H.A., Hartman K.R. et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet*. 2008;40(5):569–571. <https://doi.org/10.1038/ng.130>.
- Natalucci V., Virgili E., Calcagnoli F., Valli G., Agostini D., Zeppa S.D. et al. Cancer Related Anemia: An Integrated Multitarget Approach and Lifestyle Interventions. *Nutrients*. 2021;13(2):482. <https://doi.org/10.3390/nu13020482>.
- Testa U. Recent developments in the understanding of iron metabolism. *Hematol J*. 2002;3(2):63–89. <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200163>.
- Brugnara C., Schiller B., Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. *Clin Lab Haematol*. 2006;28(5):303–308. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2257.2006.00812.x>.
- Busti F., Marchi G., Ugolini S., Castagna A., Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4):94. <https://doi.org/10.3390/ph11040094>.
- Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P., Birgegård G., Bokemeyer C., Gascón P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293–2306. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.019>.
- Thomas M.R., Scully M. How I treat microangiopathic hemolytic anemia in patients with cancer. *Blood*. 2021;137(10):1310–1317. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003810>.
- Birgegård G., Aapro M.S., Bokemeyer C., Dicato M., Drings P., Hornedo J. et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*. 2005;68(Suppl. 1):3–11. <https://doi.org/10.1159/000083128>.
- Schwartz R.N. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(3 Suppl. 2):S5–S30. <https://doi.org/10.2146/ajhp060601>.
- Crawford J., Cella D., Cleeland C.S., Cremieux P.Y., Demetri G.D., Sarokhan B.J. et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002;95(4):888–895. <https://doi.org/10.1002/cncr.10763>.
- Park C.H., Valore E.V., Waring A.J., Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7806–7810. <https://doi.org/10.1074/jbc.M00892200>.
- Pigeon C., Ilyin G., Coursaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P., Loréal O. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem*. 2001;276(11):7811–7819. <https://doi.org/10.1074/jbc.M00892300>.
- Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfsdorf J.L., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100(10):3776–3781. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-04-1260>.
- Nemeth E., Valore E.V., Territo M., Schiller G., Lichtenstein A., Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101(7):2461–2463. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3235>.
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., Pedersen B.K., Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276. <https://doi.org/10.1172/JCI20945>.
- Kader A.S., Lim J.T., Berthelet E., Petersen R., Ludgate D., Truong P.T. Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2007;30(5):492–497. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000264177.66369.18>.
- Détivaud L., Nemeth E., Boudjema K., Turlin B., Troade M.B., Leroyer P. et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. *Blood*. 2005;106(2):746–748. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4855>.
- Macciò A., Madeddu C., Massa D., Mudu M.C., Lusso M.R., Gramignano G. et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood*. 2005;106(1):362–367. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0160>.
- Schaer D.J., Buehler P.W., Alayash A.I., Belcher J.D., Vercellotti G.M. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood*. 2013;121(8):1276–1284. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-451229>.
- Sasu B.J., Cooke K.S., Arvedson T.L., Plewa C., Ellison A.R., Sheng J. et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood*. 2010;115(17):3616–3624. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245977>.
- Baker R.D., Greer F.R. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0–3 years of age). *Pediatrics*. 2010;126(5):1040–1050. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2576>.
- Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P., Seidenfeld J., Arcasoy M.O., Spivak J.L. et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4996–5010. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.2201>.
- Xu H., Xu L., Page J.H., Cannavale K., Sattayapiwat O., Rodriguez R., Chao C. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010–2013. *Clin Epidemiol*. 2016;8:61–71. <https://doi.org/10.2147/CLEPS89480>.
- Gilreath J.A., Stenehjem D.D., Rodgers G.M. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014;89(2):203–212. <https://doi.org/10.1002/ajh.23628>.
- Hashemi S.M., Mashhadi M.A., Mohammadi M., Ebrahimi M., Allahyari A. Absolute and Functional Iron Deficiency Anemia among Different Tumors in Cancer Patients in South Part of Iran, 2014. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;121(3):192–198. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28989585/>.
- Estiri M., Estiri B., Fallah A., Aghazadeh M., Sedaqati A., Abdollahi A. et al. Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cells Expressing Erythropoietin on Cancer-Related Anemia in Mice Model. *Curr Gene Ther*. 2022;22(5):406–416. <https://doi.org/10.2174/156652322666220405134136>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **М.Н. Хагажеева**
 Концепция и дизайн исследования – **М.Н. Хагажеева, З.З. Таашева**
 Написание текста – **М.Н. Хагажеева, Н.М. Старостин**
 Сбор и обработка материала – **В.Н. Блиндарь, М.Н. Хагажеева**
 Обзор литературы – **М.Н. Хагажеева, Н.М. Старостин**
 Перевод на английский язык – **Н.М. Старостин, З.З. Таашева**
 Анализ материала – **А.В. Снеговой, М.Н. Хагажеева**
 Статистическая обработка – **М.Н. Хагажеева**
 Редактирование – **А.М. Келеметов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Снеговой, М.Н. Хагажеева**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Madina N. Khagazheeva**
 Study concept and design – **Madina N. Khagazheeva, Zarina Z. Taasheva**
 Text development – **Madina N. Khagazheeva, Nikita M. Starostin**
 Collection and processing of material – **Valentina N. Blindar, Madina N. Khagazheeva**
 Literature review – **Madina N. Khagazheeva, Nikita M. Starostin**
 Translation into English – **Nikita M. Starostin, Zarina Z. Taasheva**
 Material analysis – **Anton V. Snegovoy, Madina N. Khagazheeva**
 Statistical processing – **Madina N. Khagazheeva**
 Editing – **Aslan M. Kelemetov**
 Approval of the final version of the article – **Anton V. Snegovoy, Madina N. Khagazheeva**

Информация об авторах:

Хагажеева Мадина Назировна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 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/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru
Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>; drsneg@gmail.com
Блиндарь Валентина Николаевна, д.б.н., научный консультант клинко-диагностической лаборатории консультативно-диагностического центра, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>; bld51@list.ru
Келеметов Аслан Михайлович, врач-онколог, Клиника АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; <https://orcid.org/0000-0003-4170-6811>; kelemetov1989@mail.ru
Старостин Никита Максимович, врач-ординатор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>; nm_starostin@mail.ru
Таашева Зарина Зауровна, врач-химиотерапевт, Клиническая больница МЕДСИ в Отрадном, АО Группа компаний «Медси»; 143442, Россия, Московская область, г. о. Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7277-4185>; zarinataasheva@mail.ru

Information about the authors:

Madina N. Khagazheeva, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 3, Trapeznikov Scientific Research Clinical Oncological Institute, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>; khagazheeva.madina@mail.ru
Anton V. Snegovoy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Drug Treatment, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.N. Lopatkin; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>; drsneg@gmail.com
Valentina N. Blindar, Dr. Sci. (Biol.), Scientific Consultant of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Consultative and Diagnostic Center, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4630-4988>; bld51@list.ru
Aslan M. Kelemetov, Oncologist, Clinic of JSC "Medicina"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4170-6811>; kelemetov1989@mail.ru
Nikita M. Starostin, Resident of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after the Academician A.I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>; nm_starostin@mail.ru
Zarina Z. Taasheva, Chemotherapist, Clinical Hospital MEDSI in Otradnoye, Medsi Group of Companies JSC; 2, Bldg. 1, Otradnoye, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143442, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7277-4185>; zarinataasheva@mail.ru

Роль комбинации палоносетрона и нетупитанта (NEPA) в профилактике тошноты и рвоты: обзор литературы и клинический случай

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

О.Е. Рябишина, oksanaryabishina@gmail.com

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

Резюме

Тошнота и рвота (ТиР) на фоне химиотерапии – одно из наиболее часто встречающихся осложнений лечения злокачественных новообразований. Проявления этого осложнения во многом определяются субъективными ощущениями и индивидуальными особенностями пациентов, но не вызывает сомнений, что развитие этого осложнения оказывает значимое негативное влияние на качество жизни онкологических пациентов. Последние декады ознаменовались значительными достижениями в области профилактики ТиР, в клиническую практику вошло множество эффективных противорвотных препаратов. Действующие клинические рекомендации по проведению противорвотной терапии предусматривают различные возможные стратегии профилактики ТиР, но не приводят каких-либо конкретных указаний по выбору индивидуальных агентов для профилактики ТиР в рамках каждого класса эметогенности. Наиболее современными представителями препаратов класса NK1- и 5-HT3-антагонистов являются нетупитант и палоносетрон, объединенные в фиксированную комбинацию NEPA. Данная статья посвящена обзору современных данных по эффективности применения этого препарата и поискам его ниши в противорвотной терапии. Освещены результаты исторических и наиболее актуальных исследований, демонстрирующих эффективность данной комбинации в профилактике ТиР, фармакологические особенности и потенциальные преимущества нетупитанта и палоносетрона перед другими препаратами соответствующих классов. На примере клинического случая лечения пациентки с отягощенным анамнезом (сахарного диабета 2-го типа с плохо контролируемой гипергликемией) оценена роль препарата в существующем терапевтическом арсенале. Достигнут полный ответ на противорвотную терапию – у пациентки не было зарегистрировано эпизодов рвоты на фоне лечения, максимальная выраженность тошноты – в рамках 1-й степени, дополнительного назначения противорвотных препаратов не требовалось.

Ключевые слова: тошнота, рвота, палоносетрон, нетупитант, NEPA, оланзапин, эметогенность, NK1, 5-HT3, дексаметазон, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Румянцев А.А., Рябишина О.Е. Роль комбинации палоносетрона и нетупитанта (NEPA) в профилактике тошноты и рвоты: обзор литературы и клинический случай. *Медицинский совет.* 2023;17(11):100–107. <https://doi.org/10.21518/ms2023-217>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of NEPA, a combination of netupitant and palonosetron, in the prevention of nausea and vomiting: case report and literature review

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

Oxana E. Ryabishina, oksanaryabishina@gmail.com

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

Abstract

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is one of the most common complications of the systemic anticancer treatment. The manifestations of this complication are largely determined by subjective perceptions and individual characteristics of patients, but this complication may have unprecedented negative impact on the quality of life of cancer patients. There were significant advances in CINV prophylaxis in the recent decades, with many effective antiemetic drugs entering routine clinical practice. Current clinical guidelines for antiemetic therapy provide various possible strategies for CINV prevention, but do not give any specific guidance on the selection of individual agents within each class of emetogenic potential. NEPA, which is a fixed-dose combination of NK1-antagonist netupitant and 5-HT3 antagonist palonosetron, is the most recent antiemetic drug in clinical practice. This article reviews current data on the effectiveness of this drug and aims to define its "niche" in antiemetic therapy. The results of historical and most relevant studies demonstrating the effectiveness of NEPA in CINV prevention, pharmacological features of the drug and its potential advantages are discussed. The role of the drug in the existing therapeutic arsenal was evaluated using the example of a clinical report of treatment of a patient with an aggravated history (type 2

diabetes mellitus with poorly controlled hyperglycaemia) The patient achieved a complete response to the antiemetic therapy: no episodes of vomiting during treatment, the severity of nausea did not exceed the 1st grade, no additional prescription of antiemetic drugs was required.

Keywords: nausea, vomiting, palonosetron, netupitant, NEPA, olanzapine, emetogenicity, NK1, 5-HT₃, dexamethasone, glucocorticosteroids

For citation: Rumyantsev A.A., Ryabishina O.E. The role of NEPA, a combination of netupitant and palonosetron, in the prevention of nausea and vomiting: case report and literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-217>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тошнота и рвота (ТиР), индуцированная химиотерапией, до сих пор остается одним из наиболее часто встречающихся осложнений лечения злокачественных новообразований. Несмотря на активное развитие иммуноонкологической и таргетной терапии, в клинической практике по-прежнему используется большое число эффективных противоопухолевых агентов и их комбинаций, обладающих выраженным эметогенным потенциалом [1–3]. Проявления этого осложнения во многом определяются субъективными ощущениями и индивидуальными особенностями пациентов, однако в настоящее время общепринятыми являются 4 основных вида ТиР, связанных с химиотерапией [4]:

- Острая: возникает в течение 0–24 часов с момента проведения химиотерапии.
- Отсроченная: развивается в течение 24–120 часов с момента проведения химиотерапии.
- «Прорывная» (breakthrough): ТиР на фоне провала стандартной антиэметогенной терапии.
- «Антисипаторная» (ожидания): следствие формирования патологического условного рефлекса на недостаточность контроля ТиР.

Наиболее ярким примером высокоэметогенного препарата является цисплатин – на фоне его применения при отсутствии профилактического назначения эффективных противорвотных более 90% пациентов испытывали ТиР [5]. За последнее десятилетие в клиническую практику вошло множество противорвотных эффективных препаратов, предназначенных для профилактики и лечения ТиР на фоне химиотерапии, что позволило значительно улучшить результаты антиэметогенной терапии. Наиболее современные режимы профилактики ТиР позволяют достичь показателя полного ответа на терапию, под которым понимается отсутствие рвоты и потребности во внеплановом применении антиэметиков, у ≥70% пациентов даже на фоне высокоэметогенной химиотерапии позволяют достигать полного отсутствия рвоты [6–8].

Действующие рекомендации по проведению противорвотной терапии предусматривают различные возможные стратегии профилактики ТиР (табл.), в основе выбора лежит класс эметогенности планируемого к назначению режима противоопухолевой терапии и/или индивидуальные особенности пациента. В то же время рекомендации не приводят каких-либо конкретных рекомендаций по выбору индивидуальных агентов для профилактики ТиР [4, 9, 10].

Наиболее современными представителями препаратов класса NK1- и 5-HT₃-антагонистов являются нетупитант и палонсетрон, объединенные в фиксированную комбинацию NEPA. Данная статья посвящена обзору современных данных по эффективности применения этого препарата и поискам его ниши в противорвотной терапии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ NEPA

Спектр фармакологической активности указанного препарата определяется активностью входящих в его состав 2 действующих компонентов, палонсетрона и нетупитанта. Палонсетрон – мощный селективный антагонист 5-HT₃-рецепторов. Препарат характеризуется длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), превышающим 40 часов, высокой активностью по отношению к указанному подтипу серотониновых рецепторов (pK_i 10,45). Это значимо превышает соответствующие показатели для представителей предыдущего поколения 5-HT₃-антагонистов, например гранисетрона ($T_{1/2}$ 12 часов, pK_i 8,91) или ондансетрона ($T_{1/2}$ 5–6 часов, pK_i 8,19). Высокая аффинность и длительное связывание «таргетных» рецепторов предоставляют палонсетрону фармакологические преимущества перед перечисленными препаратами, кроме того, описан ряд других потенциально значимых фармакодинамических особенностей применения палонсетрона, включая косвенное подавление активности NK1-рецепторов за счет их интернализации и блокирования процессов перекрестной активации [11–13]. Основные же фармакологические эффекты палонсетрона реализуются благодаря его прямому ингибирующему

● **Таблица.** Сводная таблица выбора стратегии профилактики тошноты и рвоты в соответствии с клиническими рекомендациями

● **Table.** Summary table to choose a strategy for the prevention of nausea and vomiting according to the clinical guidelines

Класс препаратов	Высокий	Умеренный	Низкий	Минимальный
Дексаметазон	+	+	±	-
5-HT ₃ -R _{ант.}	+	+	±	-
NK1-R _{ант.}	+ ¹	± ²	-	-
Оланзапин	+ ¹	± ²	-	-
Другое	±	±	-	±

Примечание. R_{ант.} – антагонист рецептора; ¹ – возможно альтернативное назначение NK1-антагонистов (нетупитант, апепитант или другие препараты) и оланзапина или одновременное применение данных препаратов; ² – возможно назначение одного из обозначенных препаратов при наличии индивидуальных факторов риска развития ТиР.

воздействию в отношении 5-НТЗ-рецепторов. Длительный период действия основных фармакодинамических эффектов и эквивалентность внутривенной и пероральной лекарственных форм препарата обеспечивают возможность однократного приема препарата для обеспечения пролонгированного контроля ТиР [14].

Механизм действия нетупитанта обусловлен блокированием взаимодействия субстанции Р и ее мишеней – NK1-рецепторов. От представителя первого поколения NK1-антагонистов, апрепитанта, нетупитант характеризуется значимо более длительным периодом $T_{1/2}$, который составляет 90 часов – для сравнения, соответствующий показатель для апрепитанта составляет до 14 часов [15]. Таким образом, палонсетрон и нетупитант вследствие длительного действия и наличия синергетических эффектов представляют собой «идеальных кандидатов» для создания комбинированного антиэметического препарата, что и было реализовано при создании препарата NEPA [16]. Данный противорвотный препарат включает в себя палонсетрон и нетупитант в стандартных терапевтических дозировках (0,5 и 300 мг) и предназначен для однократного перорального приема для профилактики тошноты и рвоты на фоне химиотерапии. Это обеспечивает удобные для врачей и пациентов путь введения и кратность приема.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ NEPA В ПРОФИЛАКТИКЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Впервые эффективность комбинации палонсетрона и нетупитанта была продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом исследовании 2-й фазы, представленном P. Hesketh et al. в 2014 г. В исследование включались пациенты с различными злокачественными солидными опухолями, ранее не получавшие цитотоксические препараты, которым планировалось проведение цисплатинсодержащей химиотерапии (≥ 50 мг/м²) в монорежиме или в комбинации с другими противоопухолевыми агентами. Основной целью исследования было сравнить эффективность различных дозовых режимов нетупитанта и выбрать наиболее подходящий для дальнейшего изучения в рамках исследования 3-й фазы. Рандомизация осуществлялась в следующие группы [6]:

- палонсетрон 0,5 мг в сочетании с дексаметазоном (20 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й) и плацебо;
- нетупитант 100 мг день 1-й + палонсетрон 0,5 мг день 1-й + дексаметазон (12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й);
- нетупитант 200 мг день 1-й + палонсетрон 0,5 мг день 1-й + дексаметазон (12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й);
- нетупитант 300 мг день 1-й + палонсетрон 0,5 мг день 1-й + дексаметазон (12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й);
- апрепитант (125 мг день 1-й, 80 мг день 2-й, 3-й) + ондансетрон 32 мг день 1-й + дексаметазон (12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й).

Статистический дизайн исследования предполагал сравнение групп различных вариантов дозирования нетупитанта с группой палонсетрона. Несмотря на наличие группы апрепитанта с ондансетроном дизайн

исследования не предполагал прямого сравнения какой-либо группы NEPA с этой комбинацией препаратов. Всего в исследование было включено 677 пациентов, сформированные группы были сопоставимы по основным анализируемым характеристикам. Первичная конечная точка исследования была достигнута – выявлено достоверное повышение частоты полного контроля ТиР во всех группах нетупитанта по сравнению с группой палонсетрона ($p < 0,05$ для всех сравнений), при этом наилучшие показатели контроля были отмечены в группе 300 мг исследуемого препарата (89,6 по сравнению с 76,5% в контрольной группе, $p = 0,004$). При этом повышение дозы нетупитанта не было ассоциировано с увеличением частоты нежелательных явлений, в связи с чем наиболее подходящей для дальнейшего изучения и клинического использования была признана доза 300 мг. В группе апрепитанта / ондансетрона полный ответ на терапию был у 86,6% пациентов ($p < 0,05$ при незапланированном сравнении с группой палонсетрона).

Выбранный режим дозирования NEPA был дальше изучен в рандомизированном исследовании III фазы, представленном M. Aapro et al. в 2014 г. В это двойное слепое исследование включались пациентки, которым было запланировано проведение химиотерапии по схеме АС (антрациклины и циклофосфамид). Рандомизация осуществлялась в группе NEPA (нетупитант 300 мг + палонсетрон 0,5 мг) или в группе терапии палонсетроном. В обеих группах терапия дексаметазоном проводилась в дозе 12 мг в 1-й день курса химиотерапии – на момент проведения исследования схема АС относилась к «умеренно эметогенным», вследствие чего использовался облегченный режим применения глюкокортикоидов. В исследование было включено 1455 пациенток. Первичная конечная точка исследования была достигнута – показатель полного ответа на терапию в отсроченной фазе составил 76,9% в группе исследуемого препарата по сравнению с 69,5% в контрольной группе ($p = 0,001$). Преимущество применения NEPA регистрировалось как в острую (88,4 и 85,0%; $p = 0,047$), так и в общую фазу терапии (74,3 и 66,6%; $p = 0,001$). С точки зрения других проанализированных конечных точек, включая отсутствие значимой тошноты, а также полного отсутствия ТиР, также было выявлено достоверное преимущество NEPA перед терапией палонсетроном [17].

В исследовании R. Gralla et al. ($n = 413$) была подтверждена сопоставимая эффективность NEPA и апрепитантсодержащего режима профилактики ТиР при многократных курсах умеренно и высокоэметогенной химиотерапии при отсутствии достоверных различий между сравниваемыми режимами лечения, на основании чего был сделан обоснованный вывод о хорошей эффективности NEPA при многократных курсах лечения [18]. Всего в рамках исследования пациентам был проведен 1961 курс химиотерапии.

Наконец, L. Zhang et al. в 2018 г. опубликовали результаты рандомизированного исследования III фазы, посвященного прямому сравнению эффективности применения NEPA и апрепитантсодержащей комбинации для

профилактики ТиР у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Исследование было проведено в 46 центрах в Азии, включались пациенты, ранее не получавшие химиотерапию, которым планировалось проведение цисплатинсодержащих режимов химиотерапии. Рандомизация осуществлялась в следующие группы [19]:

- палонсетрон 300 мг день 1-й + палонсетрон 0,5 мг день 1-й + дексаметазон 12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й;
- апрепитант 125 мг день 1-й, 80 мг день 2-й, 3-й + гранисетрон 3 мг день 1-й + дексаметазон 12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й.

Первичной конечной точкой исследования была частота достижения полного ответа в общем периоде контроля ТиР (0–120 часов с момента проведения терапии), статистический дизайн исследования предполагал продемонстрировать схожую клиническую эффективность противорвотной терапии в сравниваемых группах (дизайн «non-inferiority»). Всего в исследовании приняло участие 829 пациентов, группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Большинство пациентов (71%) были мужского пола, 81% включенных пациентов были из Китая, медиана дозы цисплатина в группе NEPA и в группе апрепитанта составила ~72,5 мг/м².

Первичная конечная точка исследования была достигнута, по результатам исследования была доказана схожая эффективность комбинации нетупитанта и палонсетрона по сравнению с ондансетроном и гранисетроном – частота полного ответа на противорвотную терапию в указанных группах в общем периоде терапии составила 73,8 и 72,4% соответственно. В остром и отсроченном периодах эти показатели составили 84,5 и 87,0%, 77,9 и 74,3% соответственно. В то же время частота использования дополнительных противорвотных препаратов была достоверно выше в контрольной группе ($p = 0,006$), что косвенно свидетельствует в пользу эффективности исследуемой комбинации препаратов [19].

Таким образом, по результатам проведенных клинических исследований доказана схожая эффективность NEPA и других комбинаций NK1- и 5-HT3-антагонистов, при этом однократный прием нетупитанта / палонсетрона обеспечивает достаточный контроль ТиР на протяжении всего курса лечения пациента.

ДРУГИЕ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ NEPA

Вместе с тем комбинация нетупитанта и палонсетрона предоставляет ряд других преимуществ перед другими препаратами тех же классов. В первую очередь необходимо упомянуть о возможности деэскалации противорвотной терапии при использовании NEPA – за счет уменьшения потребности в применении глюкокортикостероидов после первого дня курса химиотерапии. Пролонгированное использование дексаметазона в течение 3–4 дней после курса химиотерапии – стандарт профилактики ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии, однако это может повышать риски побочных эффектов на фоне противоопухолевой терапии, включая

нарушения сна, диспепсические явления, увеличение массы тела и другие нежелательные явления [20, 21].

Впервые возможность отказа от длительного применения дексаметазона при использовании палонсетрона и NK1-антагонистов была продемонстрирована в рамках рандомизированного исследования III фазы ($n = 396$), проведенного Y. Ito et al. в 2018 г. Пациенты, которым был назначен режим AC или цисплатинсодержащая химиотерапия, рандомизировались в группу 1-дневного или 3-дневного назначения дексаметазона, всем пациентам проводилась терапия палонсетроном и апрепитантом. По результатам исследования не было выявлено достоверных различий в эффективности противорвотной терапии между группами – так, полный ответ на терапию был отмечен у 44,0 и 46,9% при 1-дневном и 3-дневном применении дексаметазона ($p = 0,007$ для non-inferiority), хотя была зарегистрирована тенденция к ухудшению контроля ТиР в отсроченной фазе [22].

Аналогичные результаты были представлены в другом рандомизированном исследовании III фазы ($n = 281$) – K. Shimomura et al. в 2021 г. представили результаты рандомизированного исследования по оценке эффективности 4-компонентного режима профилактики ТиР с использованием 1-дневного введения дексаметазона. Была продемонстрирована возможность отказа от применения кортикостероидов в 2–4-е дни курса химиотерапии, однако следует отметить, что с одной стороны авторы не ограничивали спектр возможных к применению NK1-антагонистов, с другой – частота развития тошноты была несколько выше в группе «короткого» назначения кортикостероидов [23].

L. Celio et al. в 2021 г. представили результаты рандомизированного исследования III фазы по оценке эффективности комбинации NEPA в сочетании с использованием редуцированной дозы глюкокортикостероидов. Исследование было проведено в 24 центрах в Италии, включались пациенты с немелкоклеточным раком легкого, ранее не получавшие химиотерапию, которым была назначена высокоэметогенная химиотерапия с использованием цисплатина (>70 мг/м²). Включенные пациенты рандомизировались в 3 группы: группу применения дексаметазона только в 1-й день курса противорвотной терапии (12 мг) или в группу стандартной длительности терапии дексаметазоном в течение 4 дней (12 мг в день 1-й, 8 мг день 2–4-й). Статистический дизайн исследования был спланирован таким образом, чтобы доказать отсутствие снижения эффекта противорвотной терапии при сокращении длительности терапии дексаметазоном (non-inferiority) [24].

Всего в исследование было включено 152 пациента, сформированные группы были хорошо сбалансированы по основным демографическим характеристикам. По результатам проведенного исследования его первичная конечная точка была достигнута – констатировано отсутствие достоверных различий в эффективности противорвотной терапии с точки зрения полной защиты от тошноты и рвоты (73,7% в группе 1-дневного применения дексаметазона и 67,1% в группе 4-дневной терапии). Аналогичная высокая эффективность была продемонстрирована

в подгрупповом анализе данного исследования, опубликованном в июне 2023 г. – среди пациентов в возрасте >65 лет отказ от применения дексаметазона в последующие дни терапии также не приводил к снижению эффективности противорвотной терапии [25]. Отказ от применения дексаметазона во 2–4-е дни цикла при терапии NEPA также не оказывал какого-либо негативного влияния на качество жизни пациентов [26, 27].

Таким образом, доказано, что использование комбинации NEPA позволяет выражено уменьшить потребность в применении глюкокортикостероидов, что может быть особенно важно при лечении пациентов с повышенными рисками применения препаратов данного класса – например с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, данный аспект терапии может быть важен для пациентов, получающих химиотерапию в сочетании с иммуноонкологическими препаратами [28, 29]. Другие преимущества использования комбинации палонсетрона и нетупитанта включают отсутствие достоверного влияния на интервал QT [30].

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Без сомнений – возможности профилактики ТиР на фоне химиотерапии в последнее время очень расширились. Это хорошо видно на примере тех целей, которые ставили перед собой врачи-исследователи, изучающие новые препараты и комбинации для профилактики ТиР. R. Gralla et al. в 1981 г. опубликовали исследования по оценке эффективности высокой дозы метоклопрамида при ТиР на фоне химиотерапии – удалось снизить медиану количества эпизодов рвоты с 10 в группе плацебо до 1 [31]. Исследование M. Marty et al., проведенное в 1990 г., ставшее первым рандомизированным исследованием, продемонстрировавшим эффективность 5-HT₃-антагонистов (GR38032F, ондансетрон) в профилактике ТиР, ставило своей целью уменьшение количества эпизодов рвоты до ≤2 за курс [32]. То есть исследователи пытались только уменьшить количество эпизодов рвоты, никто и не пытался поставить задачу полностью избавить пациентов от этого осложнения. Дальнейший прогресс в развитии антиэметогенной терапии радикально изменил ситуацию – в исследованиях той же комбинации NEPA можно видеть полный контроль над ТиР в качестве основной конечной точки исследования. Тем не менее не все проблемы решены – несмотря на хороший контроль рвоты, даже самые современные режимы профилактики ТиР не позволяют полностью контролировать чувство тошноты на фоне лечения.

Нерешенной остается и проблема проведения многодневной высокоэметогенной химиотерапии – как правило, такие пациенты не включаются в исследования современных антиэметиков. Вместе с тем ряд режимов химиотерапии, которые предполагают многодневное введение цисплатина, ифосфамида, доксорубина и ряда других препаратов (например, режимы BEP, TIP, AI), обладают существенным эметогенным потенциалом, «стертой» границей между острой и отсроченной фазой ТиР на фоне химиотерапии.

Для этих пациентов необходимы разработка новых режимов профилактики ТиР и проведение исследований по рациональному использованию существующих.

Другая системная проблема, характерная для государственной системы здравоохранения, – фактическое отсутствие предусмотренных затрат на противорвотную терапию в структуре тарифов на противоопухолевую лекарственную терапию. Это снижает доступность современных противорвотных препаратов для большинства пациентов, получающих массовые схемы противоопухолевой терапии, например большинство цисплатинсодержащих режимов лечения, комбинации антрациклинов и циклофосфамида (AC). Отсутствие зарегистрированных в России антагонистов NK1-рецепторов в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) также снижает доступность этого класса противорвотных препаратов, создавая дополнительные препятствия в процессе их закупки и назначения. Результаты исследования 2019 г. показали, что не более 32% пациентов в стране могли бы быть обеспечены современными антиэметиками [33].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х., 39 лет, в декабре 2022 г. впервые обратила внимание на появление кровянистых выделений из половых путей. Обратилась к гинекологу по месту постоянного проживания, клинически диагностирована опухоль шейки матки. В январе 2023 г. выполнена биопсия опухоли – морфологическая картина соответствует плоскоклеточному раку высокой степени злокачественности, выявлены признаки ВПЧ-инфекции (p16+). В начале февраля 2023 г. для оценки распространенности опухолевого процесса выполнено ПЭТ-КТ с 18-ФДГ и в/в контрастированием – выявлено метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, внутригрудных лимфатических узлов и легких.

Установлена стадия cT1b2N1M1, в связи с результатами инструментальных обследований было принято решение о проведении системной противоопухолевой химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² день 1-й + цисплатин 75 мг/м² день 1-й + бевацизумаб 15 мг/кг день 1-й – каждый 21 день. Цисплатинсодержащий режим химиотерапии был выбран в связи с более высокой ожидаемой терапевтической эффективностью для пациентки, ранее не получавшей данный препарат, однако данный препарат обладает наиболее ярким эметогенным профилем. В то же время ожидаемо проведение химиотерапии было сопряжено с рядом медицинских проблем:

■ Анамнез пациентки был отягощен за счет наличия сопутствующей патологии, сахарного диабета 2-го типа с плохо контролируемой гипергликемией – уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на момент обращения в клинику составил 10%: для коррекции гипогликемической терапии пациентка была направлена на консультацию к эндокринологу.

■ Выявление метастатического опухолевого процесса привело к развитию психологического дистресса, выра-

женной тревоги перед болезнью и предстоящей противоопухолевой терапией.

■ Отмечалось наличие по крайней мере 3 факторов риска, повышающих вероятность возникновения ТиР на фоне химиотерапии – молодой возраст пациентки, выраженная ТиР на фоне беременности, полный отказ от употребления алкоголя (по религиозным мотивам).

С 1 марта 2023 г. пациентке было начато проведение 1-й линии химиотерапии по запланированной схеме. Для контроля эметогенных эффектов на фоне противоопухолевого лечения была назначена 3-компонентная схема профилактики ТиР – апрепитант 125 мг день 1-й, 80 мг день 2-й, 3-й, ондансетрон 16 мг день 1-й, дексаметазон 12 мг день 1-й, 8 мг день 2–4-й. Дополнительно с анксиолитической целью были назначены препараты бензодиазепинового ряда. Оланзапин не был включен в состав режима профилактики ТиР в связи с опасениями усугубления течения сахарного диабета. Проведение 1-го курса химиотерапии осложнилось развитием стероид-индуцированной гипергликемии, пиковые значения концентрации глюкозы в плазме крови составили до 18 ммоль/л на 2–3-й дни курса химиотерапии, что потребовало многократных инъекций короткодействующего инсулина для коррекции стойкой гипергликемии. Кроме того, к сожалению, проводимая схема противорвотной терапии не позволила достигнуть адекватного контроля тошноты и рвоты на фоне химиотерапии – к 3-му дню курса лечения отмечено развитие рвоты 1-й степени (2 эпизода) и тошноты 2-й степени.

В связи с неудовлетворительной переносимостью химиотерапии при проведении 2-го курса противоопухолевой терапии обсуждался вопрос о переходе на карбоплатинсодержащий режим профилактики ТиР, однако было принято решение о попытке проведения 2-го курса химиотерапии по прежней схеме с использованием препарата NEPA как варианта эскалации противорвотной терапии с одновременным отказом от пролонгированного применения глюкокортикостероидов. Назначенная схема противорвотной терапии включила нетупитант 300 мг день 1-й, палонсетрон 0,5 мг день 1-й и дексаметазон 8 мг день 1-й, без дополнительного планового назначения противорвотных препаратов. Второй курс химиотерапии по прежней схеме проведен 23 марта 2023 г. На фоне измененной схемы противорвотной терапии и скорректированной гипогликемической терапии максимальный зарегистрированный уровень гипергликемии составил 10,3 ммоль/л на 2-е сутки терапии с последующим постепенным снижением до исходного уровня. Достигнут полный ответ на противорвотную терапию – у пациентки не было зарегистрировано эпизодов рвоты на фоне лечения, максимальная выраженность тошноты – в рамках 1-й степени, дополнительного назначения противорвотных препаратов не требовалось.

Далее лечение продолжено в прежнем режиме терапии, 29 мая 2023 г. пациентка получила 5-й курс цисплатинсодержащей химиотерапии, терапия проводится на фоне профилактического применения NEPA и однократного применения глюкокортикостероидов. На фоне повторных курсов противоопухолевой терапии тяжелых

эпизодов гипергликемии более не регистрировалось, констатирован удовлетворительный контроль концентрации глюкозы в плазме крови – в сочетании с полным ответом на профилактический режим противорвотной терапии. По данным КТ, выполненного в мае 2023 г., – достигнута частичная регрессия опухолевого процесса. Пациентка продолжает лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Появление в клинической практике фиксированной комбинации нетупитанта и палонсетрона расширяет возможности современной антиэметогенной терапии на фоне химиотерапии. В соответствии с результатами клинических исследований однократный прием NEPA обеспечивает выраженный и длительный контроль ТиР, сопоставимый с применением других присутствующих в терапевтическом арсенале схем, но предоставляет ряд преимуществ, которые могут быть крайне важны при лечении пациентов. Исследования реальной клинической практики также подтверждают высокую эффективность комбинации NEPA в профилактике ТиР на фоне проведения противоопухолевой химиотерапии [34].

В обсуждаемом клиническом случае использование комбинации палонсетрона и нетупитанта позволило достичь полного ответа на противорвотную терапию у пациентки с многочисленными индивидуальными факторами риска развития ТиР и неэффективностью 1-й линии противорвотной терапии с использованием апрепитанта. Неэффективность контроля ТиР усугублялась выраженной гипергликемической реакцией на плановое назначение дексаметазона на фоне предшествовавшего сахарного диабета, который также затруднял назначение оланзапина – одного из наиболее эффективных из доступных антиэметиков.

Наличие гипергликемии не является абсолютным противопоказанием к назначению оланзапина, однако вследствие метаболических эффектов препарата возможно усугубление гипергликемии [35], хотя при краткосрочном приеме препарата не все авторы подтверждают эти данные [36]. Назначение оланзапина рассматривалось как один из возможных шагов на пути эскалации противорвотной терапии при лечении данной пациентки, однако этого не потребовалось – на фоне применения NEPA удалось достичь удовлетворительного контроля ТиР с одной стороны, и с другой стороны – позволило улучшить контроль гликемии за счет отказа от дополнительного использования кортикостероидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация палонсетрона и нетупитанта – ценный терапевтический инструмент, значительно расширяющий возможности современной фармакологической коррекции тошноты и рвоты.



Поступила / Received 25.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.06.2023
Принята в печать / Accepted 16.06.2023

Список литературы / References

- Muhandiramge J, Warner E.T., Zalberg J.R., Haydon A., Polekhina G., van Londen G.J. et al. Cancer Treatment Patterns and Factors Affecting Receipt of Treatment in Older Adults: Results from the ASPREE Cancer Treatment Substudy (ACTS). *Cancers*. 2023;15(4):1017. <https://doi.org/10.3390/cancers15041017>.
- DeVita V.T., Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643–8653. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>.
- Aapro M. CINV: still troubling patients after all these years. *Support Care Cancer*. 2018;26(S1):5–9. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4131-3>.
- 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*. 2022;12(3s2-2):26–39. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-26-39>.
- Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A., Romyantsev A.A., Semiglazova T.Y., Tryakin A.A. Practical guidelines for prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-2):26–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-26-39>.
- Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D., Harker G. et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):103–109. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.103>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- Davis M., Hui D., Davies A., Ripamonti C., Capela A., DeFeo G. et al. MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. *Support Care Cancer*. 2021;29(12):8097–8107. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06437-w>.
- Siddiqui M.A.A., Scott L.J. Palonosetron. *Drugs*. 2004;64(10):1125–1132. <https://doi.org/10.2165/00003495-200464100-00006>.
- Rojas C., Raje M., Tsukamoto T., Slusher B.S. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK1 receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:26–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.08.049>.
- Rojas C., Stathis M., Thomas A.G., Massuda E.B., Alt J., Zhang J. et al. Palonosetron Exhibits Unique Molecular Interactions with the 5-HT₃ Receptor. *Anesth Analg*. 2008;107(2):469–478. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318172fa74>.
- Boccia R., Grunberg S., Franco-Gonzales E., Rubenstein E., Voisin D. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1453–1460. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1691-5>.
- Lassester K.C., Gambale J., Jin B., Bergman A., Constanzer M., Dru J. et al. Tolerability of Fosaprepitant and Bioequivalency to Aprepitant in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(7):834–840. <https://doi.org/10.1177/0091270007301800>.
- Stathis M., Pietra C., Rojas C., Slusher B.S. Inhibition of substance P-mediated responses in NG108-15 cells by netupitant and palonosetron exhibit synergistic effects. *Eur J Pharmacol*. 2012;689(1–3):25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.05.037>.
- 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>.
- Gralla R., Lichinitser M., Van Der Veegt S., Sleeboom H., Mezger J., Peschel C. et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol*. 2003;14(10):1570–1577. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg417>.
- 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>.
- Vardy J., Chiew K.S., Galica J., Pond G.R., Tannock I.F. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2006;94(7):1011–1015. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603048>.
- Go S.-I., Koo D.-H., Kim S.T., Song H.-N., Kim R.B., Jang J.-S. et al. Antiemetic Corticosteroid Rotation from Dexamethasone to Methylprednisolone to Prevent Dexamethasone-Induced Hiccups in Cancer Patients Treated with Chemotherapy: A Randomized, Single-Blind, Crossover Phase III Trial. *Oncologist*. 2017;22(11):1354–1361. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0129>.
- Ito Y., Tsuda T., Minatogawa H., Kano S., Sakamaki K., Ando M. et al. Placebo-Controlled, Double-Blinded Phase III Study Comparing Dexamethasone on Day 1 With Dexamethasone on Days 1 to 3 With Combined Neurokinin-1 Receptor Antagonist and Palonosetron in High-Emetogenic Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2018;36(10):1000–1006. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.4375>.
- Shimomura K., Minatogawa H., Mashiko T., Arioka H., Iihara H., Sugawara M. et al. LBA63 Placebo-controlled, double-blinded phase III study comparing dexamethasone on day 1 with dexamethasone on days 1 to 4, with combined neurokinin-1 receptor antagonist, palonosetron, and olanzapine in patients receiving cisplatin-containing highly emetogenic chemotherapy: SPARED trial. *Ann Oncol*. 2021;32:S1339–S1340. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2144>.
- Celio L., Bonizzoni E., Bria E. Noninferiority study evaluating dexamethasone (DEX)-sparing regimens administered with NEPA, a fixed combination of netupitant and palonosetron, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) caused by high-dose cisplatin. *JCO*. 2021;39(15_suppl):12093–12093. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.12093.
- Celio L., Bartsch R., Aapro M. Dexamethasone-sparing regimens with NEPA (netupitant/palonosetron) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in older patients (>65 years) fit for cisplatin: A sub-analysis from a phase 3 study. *J Geriatr Oncol*. 2023;14(6):101537. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101537>.
- Celio L., Cortinovis D., Cogoni A.A., Cavanna L., Martelli O., Carnio S. et al. Evaluating the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on daily functioning in patients receiving dexamethasone-sparing antiemetic regimens with NEPA (netupitant/palonosetron) in the cisplatin setting: results from a randomized phase 3 study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):915. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10018-3>.
- Celio L., Cortinovis D., Cogoni A.A., Cavanna L., Martelli O., Carnio S. et al. Exploratory analysis of the effect of a dexamethasone-sparing regimen for prophylaxis of cisplatin-induced emesis on food intake (LUNG-NEPA study). *Sci Rep*. 2023;13(1):1257. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-28464-9>.
- Arbour K.C., Mezquita L., Long N., Rizvi H., Auclen E., Ni A. et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2872–2878. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0006>.
- Pan E.Y., Merl M.Y., Lin K. The impact of corticosteroid use during anti-PD1 treatment. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(4):814–822. <https://doi.org/10.1177/1078155219872786>.
- Spinelli T., Moresino C., Baumann S., Timmer W., Schultz A. Effects of combined netupitant and palonosetron (NEPA), a cancer supportive care antiemetic, on the ECG of healthy subjects: an ICH E14 thorough QT trial. *Springerplus*. 2014;3(1):389. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-3-389>.
- Gralla R.J., Itri L., Pisko S., Squillante A., Kelsen D., Braun D.J. et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New England Journal of Medicine*. 1981;305(16):905–909. <https://doi.org/10.1056/nejm198110153051601>.
- Marty M., Poullart P., Scholl S., Droz J.P., Azab M., Brion N. et al. Comparison of the 5-Hydroxytryptamine₃ (Serotonin) Antagonist Ondansetron (Gr 38032F) with High-Dose Metoclopramide in the Control of Cisplatin-Induced Emesis. *N Engl J Med*. 1990;322(12):816–821. <https://doi.org/10.1056/NEJM199003223221205>.
- Румянцев А.А., Тюляндина А.С., Федянин М.Ю., Трякин А.А., Покатаев И.А., Румянцев Н.А., Тюляндин С.А. Доступность современной антиэметогенной терапии в России: анализ государственных закупок для оценки клинической практики. *Практическая онкология*. 2019;20(3):243–252. <https://doi.org/10.31917/2003243>.

- Rumyantsev A.A., Tyulyandina A.S., Fedyanin M.Y., Tryakin A.A., Pokatayev I.A., Rumyantsev N.A., Tyulyandin S.A. Affordability of aprepitant for cancer patients in routine clinical practice in Russia: analysis of government-established database. *Practical Oncology*. 2019;20(3):243–252. (In Russ.) <https://doi.org/10.31917/2003243>.
34. Pednekar A., Gupta S., Biswas G., Mv C., Dattatreya P.S., Thomas B. et al. Effectiveness of NEPA, an oral fixed-dose combination of netupitant and palonosetron in the prevention of chemotherapy induce nausea (CIN): A post-hoc analysis. *JCO*. 2023;41(16_suppl):e24140-e24140. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e24140.
35. Yamashita S., Imai S., Momo K., Kashiwagi H., Sato Y., Sugawara M., Takekuma Y. Investigation of the Real-World Situation and Risk Factors Associated with Olanzapine Prescribed to Diabetes Patients by Using a Japanese Claims Database. *Biol Pharm Bull*. 2021;44(8):1151–1155. <https://doi.org/10.1248/bpb.b21-00170>.
36. Nakashima K., Murakami H., Yokoyama K., Omori S., Wakuda K., Ono A. et al. A Phase II study of palonosetron, aprepitant, dexamethasone and olanzapine for the prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with thoracic malignancy. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(9):840–843. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx084>.

Информация об авторах:

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

Рябишина Оксана Евгеньевна, врач-онколог, аспирант онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4 отдела лекарственного лечения Научного исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; oksanyabishina@gmail.com

Information about the authors:

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

Oxana E. Ryabishina, Oncologist, Graduate Student, Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Department No. 4, Medication-Based Treatment Unit, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; oksanyabishina@gmail.com

Оценка интенсивности боли: инструменты и их клиническое применение

А.Е. Карелов^{1✉}, a.karelov@mail.ru, А.А. Рязанкина^{1,2}, В.А. Семкичев¹, Д.А. Карелов³, Д.В. Заболотский³, С.А. Кулева^{2,3}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Боль часто становится сопутствующей проблемой различных патологических состояний и заболеваний. Болевой синдром, связанный с развитием острой патологии и травмой, в большинстве случаев полностью разрешается. Однако боль может принять хроническое течение и стать самостоятельной патологией. Цель настоящей работы – проанализировать современные методы оценки интенсивности болевых ощущений у взрослых и детей, особенности интерпретации полученных результатов и возможных алгоритмов дальнейших действий. Известно, что в подавляющем большинстве случаев интенсивность боли представляет собой динамически изменяющийся показатель. В связи с этим определение интенсивности боли выполняется в нескольких стандартизированных точках. Для количественной оценки боли в помощь пациенту предлагается шкала, на крайних точках которой можно расположить указатель, обозначающий относительную выраженность его ощущений. В практике применяются визуально-аналоговая, визуально-цифровая, вербально-цифровая шкалы. У младших детей такой метод неприменим, поэтому в зависимости от возраста можно использовать лицевую шкалу Wong-Baker, поведенческую шкалу FLACC, шкалу CRIES. Интенсивность боли после хирургического вмешательства в педиатрии может быть оценена с помощью шкалы CHEOPS, объективной шкалы боли OPS, шкалы COMFORT. На финальном этапе интерпретации количественные данные преобразуются в оценку интенсивности боли по рейтинговой шкале, и именно этот результат ложится в основу применения анальгетической лестницы ВОЗ с составлением схемы обезболивания. Традиционно при умеренной и тяжелой боли рекомендуется применение полных опиоидных агонистов. Однако в настоящее время существует альтернатива в виде селективного агониста мю1-опиоидных рецепторов, отличающегося низким риском развития опиоид-зависимых побочных эффектов. В заключение следует сказать, что сегодня наметился определенный прогресс в области терапии болевых синдромов. По нашему мнению, это обусловлено как повышением качества анализа состояния пациентов, страдающих от умеренной и сильной боли, так и появлением новых опиоидных агонистов с высокой селективностью к мю1-подклассу опиоидных рецепторов.

Ключевые слова: оценка интенсивности боли, оценка боли у детей, шкала оценки боли, послеоперационная боль, онкологическая боль, селективные опиоидные агонисты

Для цитирования: Карелов А.Е., Рязанкина А.А., Семкичев В.А., Карелов Д.А., Заболотский Д.В., Кулева С.А.

Оценка интенсивности боли: инструменты и их клиническое применение. *Медицинский совет.* 2023;17(11):108–116. <https://doi.org/10.21518/ms2023-234>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of pain intensity: tools and their clinical using

Aleksei E. Karelov^{1✉}, a.karelov@mail.ru, Alla A. Ryazankina^{1,2}, Vladimir A. Semkichev¹, Dmitrii A. Karelov³, Dmitry V. Zabolotskii³, Svetlana A. Kulyova^{2,3}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

² Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

³ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Pain is an accompanied problem for many pathologic conditions and diseases. Such sensations disappear gradually when related to acute pathology or trauma. However, pain can become chronic and acquire traits of self-sustained disease. In practice, many characteristics can be useful for estimation of pain sensation, and the goal of this paper is to analyze of modern methods for intensity pain assessment in adults and children, of interpretation of pain estimation, and of possible algorithm for next steps. In majority cases, pain intensity is changing parameter. Therefore, pain assessment is performed in some standard points of time. For a quantitative assessment of pain, a scale is proposed to help the patient, relative to the extreme points of which a pointer can be placed indicating the relative severity of his sensations. For such purpose visual analog scale, numeric rating scale, and verbal numeric scale can be used. The Wong-Baker Faces Pain Rating Scale, the FLACC scale, the CRIES pain scale can be exploited in small children. In this population the CHEOPS scale, the OPS scale, and the COMFORT scale were recommended to apply after surgery. The final step of interpretation implies that quantitative data converts to

ratings. The last ones form to basis of WHO analgesic ladder that is exploited for drugs selection to treat pain, in particular in patients with cancer pain or postoperative pain. From this approach, moderate and severe pain recommends to administer full opioid agonists. However, today there is a good alternative in the form of selective μ_1 -receptots agonist, which has lower risk of side opioid effects. Thus, in this time, there is some progress in pain management. This progress, in our opinion, is due to improved analysis of the condition of patients suffering from moderate and severe pain, and the emergence of new opioid agonists with high selectivity for the μ_1 subclass of opioid receptors.

Keywords: assessment of pain intensity, pain assessment in children, scale for pain assessment, postoperative pain, cancer pain, selective opioid agonists

For citation: Karelov A.E., Ryazankina A.A., Semkichev V.A., Karelov D.A., Zabolotskii D.V., Kuleva S.A. Assessment of pain intensity: tools and their clinical using. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(11):108–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-234>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Боль нередко становится сопутствующей проблемой различных патологических состояний и заболеваний. Считается, что это наиболее частая жалоба и причина обращений к врачу. Боль, связанная с развитием острой патологии и травмой, имеет циклическое течение, заканчивающееся в большинстве случаев полным выздоровлением. Однако боль может принимать хроническое течение, становится самостоятельной патологией и побудить пациента обратиться за помощью к специалисту по лечению боли [1, 2]. В таком случае корректный анализ болевых ощущений и сопутствующих симптомов является ключом к правильной диагностике причин и патогенезу состояния, а значит, к назначению эффективной схемы обезболивания.

При анализе состояния с болью может быть использовано множество ее характеристик [3]. Необходимо учесть и внезапность начала болевого синдрома, и взаимосвязь его начала с определенным событием, и специфичностью ощущения в виде жжения, холода и т.п., и четкость границ зоны болевых ощущений, и, конечно, интенсивность боли. Хотя интенсивность болевых ощущений является ключевым параметром при работе с пациентами, страдающими от боли, его оценка может представлять трудности в практической реализации. Поэтому цель нашей работы – проанализировать современные методы оценки боли у взрослых и детей, особенности интерпретации полученных результатов и возможных алгоритмов дальнейших действий.

ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ

«Идеальные» условия для оценки интенсивности боли и релевантной интерпретации полученного результата наблюдаются у тех пациентов, у кого болевой синдром характеризуется постоянным во времени уровнем болевых ощущений. К сожалению, в подавляющем большинстве случаев интенсивность боли представляет собой показатель, который не является статическим [4]. Его величина зависит от момента времени, когда происходит оценка, поскольку активность факторов, способных модулировать интенсивность болевых ощущений, в течение времени меняется. В связи с этим определение интенсивности

боли выполняется в нескольких стандартизированных точках: боль фиксируется в покое в определенный момент времени, боль в движении в то же самое время, уровень боли на высоте ощущений в выбранном временном интервале, величина минимального значения и условно среднего в указанный период времени [5]. Необходимо понимать, что выбор указанных временных точек обусловлен их способностью характеризовать тот или иной аспект болевого синдрома, а полученный результат следует использовать для последующего принятия решения. Однако большой объем числовой информации затрудняет интерпретацию, поэтому для клинического анализа требуется понимание значения каждого из показателей. Очевидно, что интенсивность боли в покое характеризует соотношение активности проноцицептивных механизмов и модулирующего влияния антиноцицептивной системы организма и формирует представление о потребности в обезболивании. Уровень боли, возникающий при движении, может определять риск возникновения у пациента осложнений и потребность в усилении назначенной схемы обезболивающей терапии. Максимальная и условно средняя интенсивность боли за период времени, кратный 12 ч, служат критериями эффективности примененной схемы обезболивания, а минимальный уровень боли позволяет судить о наличии или отсутствии эпизодов времени у пациента для отдыха от болевых ощущений, сна, выполнения социальных и других функций. Таким образом, использование различных показателей позволяет прицельно решать определенные практические задачи и производить настройку различных составляющих, входящих в схемы обезболивающей терапии.

Субъективность болевых ощущений не позволяет судить о характеристиках боли без участия пациента. Эта проблема напрямую относится к измерению интенсивности болевого синдрома. Для количественной оценки боли в помощь пациенту предлагается шкала, относительно крайних точек которой можно расположить указатель, обозначающий относительную выраженность его ощущений [6]. Эти шкалы имеют ограничения в применении, поскольку требуют максимального использования способности к абстрактному мышлению. Взрослые люди и дети старших возрастных групп достаточно легко усваивают условия оценки этим методом и показывают хорошую воспроизводимость результатов [7, 8].

Однако младшие дети, взрослые с интеллектуальным дефицитом и пожилые люди с деменцией требуют применения других подходов для определения уровня боли [9–11].

ШКАЛЫ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ

Примером инструмента, позволяющего оценить интенсивность боли, является визуально-аналоговая шкала (ВАШ, visual analogue scale, VAS) [12]. Эта шкала представляет собой линию, один из концов которой обозначает нулевую интенсивность боли (т. е. боли нет), а другой – максимальную (или экстремально сильную) боль. Пациент отмечает точку на этой прямой, соответствующую выраженности его болевых ощущений, относительно крайних оценок интенсивности. Длина линии, которая может быть любой, принимается за 100%, что позволяет определить интенсивность боли в баллах, приравняв 1% длины линии к 1 баллу. Таким образом, результат, полученный с помощью ВАШ, приобретает числовое выражение, т. е. трансформируется в оценку по цифровой шкале.

Визуально-цифровая шкала или цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ, numeric rating scale, NRS) также может быть выбрана в качестве инструмента для анализа интенсивности боли [13]. Шкала представляет собой линию с метками, обозначенными цифрами от 0 до 10, где 0 – это полное отсутствие боли, а 10 – максимально возможная по интенсивности боль, при этом результат по 10-балльной шкале оценивается без дополнительных действий.

Необходимый результат может быть получен также с помощью вербально-цифровой шкалы. В этом случае пациент должен оценить боль по 10-балльной (иногда предлагается 5-балльная) шкале, при этом объяснение принципа метода не подкрепляется визуализацией.

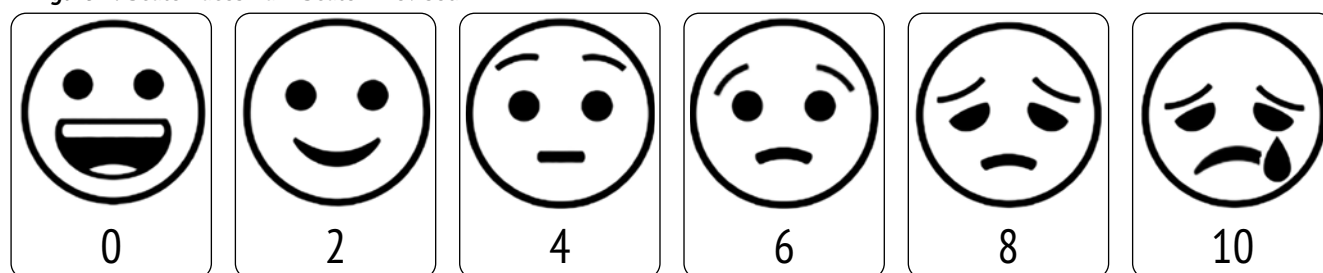
● **Рисунок 1.** Шкала Wong-Baker

● **Figure 1.** Scale Wong-Baker



● **Рисунок 2.** Шкала Faces Pain Scale – Revised

● **Figure 2.** Scale Faces Pain Scale – Revised



Логично возникающий вопрос о возможной разнице в точности оценки при использовании разных шкал получил ответ в работе 1978 г. [14], авторы которой доказали отсутствие преимуществ у какой-либо шкалы перед другой, т.е. показали приблизительно равную точность оценки интенсивности боли.

ОЦЕНКА БОЛИ У ДЕТЕЙ

Оценка боли у детей – более сложная задача. Важно помнить, что инструмент оценки боли должен соответствовать возрасту, поскольку чем младше ребенок, тем менее специфичные знаки могут быть использованы [15]. Так, ВАШ и аналогичные шкалы имеет смысл применять у детей только старше 7 лет. До этого возраста необходимо использовать другие валидированные методы [16].

Лицевая шкала оценки боли, разработанная D. Wong и K. Baker, предназначена для детей младше 7 лет, которым легче обозначить уровень эмоций, чем понять числовую шкалу тяжести ощущений [17]. Шкала Wong-Baker представляет собой группу из шести смайликов (эмодзи), собранных в одну линию (рис. 1), с отображением последовательной негативной динамики эмоционального состояния – от пиктограммы с выражением счастья (оценка – 0 баллов) до выражения горя с плачем (оценка – 10 баллов). На рис. 2 показана шкала FPS-R (Faces Pain Scale – Revised) от 2001 года [18], являющаяся оптимизированным вариантом шкалы Wong-Baker. Следует понимать, что и та, и другая шкала лишь косвенно оценивает интенсивность боли.

Поведенческая шкала FLACC (face, legs, activity, cry, consolability) предназначена для оценки боли у детей младше 7 лет [19]. В ней учитываются выражение лица, положение/движение нижних конечностей, общая физическая активность, плач, способность успокоиться (табл. 1).

● Таблица 1. Шкала FLACC

● Table 1. Scale FLACC

Лицо	Ноги	Активность	Плач	Утешаемость	Баллы
Неопределенное выражение или улыбка	Нормальное или расслабленное положение	Спокое, положение тела обычное, движения не затруднены	Не плачет, не кричит, не стонет (в т. ч. во сне или когда только что разбужен)	В утешении не нуждается, расслабленный, довольный	0
Изредка хмурится, морщится или не проявляет интереса	Неспокойные, напряженные	Отталкивает, корчится, ерзает, напряжен	Периодически стонет, хнычет, иногда плачет, жалуется	Если приобнять, погладить, утешить – хорошо успокаивается, перестает плакать	1
Сильно морщится, зубы стиснуты, часто или постоянно дрожит подбородок	Брыкается или вытягивает ноги	Резко дергается или выгнулся дугой, застыл	Постоянно плачет, кричит или всхлипывает, часто жалуется	Поддается плохо или не поддается вообще. Не успокаивается	2

Примечание. Интерпретация результата: баллы суммируются по каждой ячейке в строке. Чем выше значение суммы, тем сильнее боль и дискомфорт у ребенка. Максимальная оценка – 10 баллов.

● Таблица 2. Шкала CRIES

● Table 2. Scale CRIES

Плач	Кислород	Гемодинамика	Лицо	Сон	Баллы
Не плачет или тихий плач	Нет потребности	В норме	Спокойное	Не нарушен	0
Громкий плач, но ребенок быстро успокаивается	Потребность < 30% в газовой смеси	Повышение до 20% от исходного	Хмурится	Часто просыпается	1
Громкий длительный плач	Потребность > 30% в газовой смеси	Повышение более 20% от исходного	Гримаса плача	Резко нарушен	2

Примечание. Интерпретация результата: баллы суммируются по каждой ячейке в строке. Чем выше значение суммы, тем сильнее боль и дискомфорт у ребенка. Максимальная оценка – 10 баллов.

Шкала CRIES (табл. 2) предложена для применения у новорожденных начиная с 32-й нед. гестации и до 6 мес. [20]. Каждый показатель шкалы (плач, потребность в кислороде при сатурации ниже 95%, повышение АД и ЧСС, выражение лица и сон) оценивается от 0 до 2 баллов.

Для оценки боли у детей в послеоперационном периоде можно использовать следующие шкалы. Шкала CHEOPS (табл. 3) [21] оценивает 6 признаков боли и дискомфорта у детей от 1 до 7 лет: крик, гримаса, вербальный ответ, тонус мышц спины, активность в ответ на прикосновение к хирургической ране и движения ног.

Объективная шкала боли (objective pain score, OPS) является достоверным и надежным методом оценки боли (табл. 4) [22]. Каждый из пяти параметров шкалы OPS – систолическое артериальное давление, крик, движение, возбуждение и вербализация – оценивается в баллах (от 0 до 2). Особенностью этой шкалы является оценка показателей сердечно-сосудистой системы, которые в послеоперационном периоде могут отражать высокую интенсивность боли, и при этом могут реагировать на наличие других факторов, например гиповолемию. Шкала OPS чаще используется для оценки боли у детей старше 1 года, у новорожденных практически не применяется из-за возрастной неспособности к целенаправленной вербализации.

Наиболее часто для оценки боли у новорожденных, которые находятся на искусственной вентиляции

● Таблица 3. Шкала CHEOPS

● Table 3. Scale CHEOPS

Признак	Описание	Баллы
Плач	Не плачет	0
	Стон	1
	Плач	2
	Крик	3
Лицо	Улыбка	0
	Спокое	1
	Гримаса	2
Вербальный ответ	Положительный	0
	Отсутствует	1
	Жалобы на дискомфорт	2
	Жалобы на боль и др.	3
Тонус мышц спины	Нормальный	1
	Переменный	2
	Высокий	2
	Дрожь	2
	Вертикальный (прямой)	2
	Ограниченный	2
Ответ на прикосновение к ране	Ребенок не реагирует	1
	Тянется к ране, но не касается ее	2
	Прикасается к ране	2
	Руки ребенка ограничены в движениях	2
Движения ног	Нейтральные	1
	Сучит ногами	2
	Напряжение	2
	Стоит на коленях или согнувшись	2
	Сдержанные	2

Примечание. Интерпретация результата: баллы суммируются по каждой ячейке в строке. Чем выше значение суммы, тем сильнее боль и дискомфорт у ребенка. Максимальная оценка – 14 баллов.

● Таблица 4. Шкала OPS

● Table 4. Scale OPS

Параметр	Описание	Баллы
Систолическое АД	Повышается < 20% от предоперационного сАД	0
	Повышается на 20–30% от предоперационного сАД	1
	Повышается > 30% от предоперационного сАД	2
Плач	Не плачет	0
	Соответствует возрасту и воспитанию	1
	Не соответствует возрасту и воспитанию	2
Движения	Расслаблен	0
	Беспокойный, постоянно двигается в постели	1
	Беспорядочные («дикие») движения	2
Возбуждение	Спит или спокоен	0
	Слегка возбужден, быстро успокаивается	1
	Возбужден, не успокаивается	2
Вербализация	Спит	0
	Не предъявляет жалобы на боль	0
	Не может локализовать боль	1
	Локализует боль	2

Примечание. Интерпретация результата: баллы суммируются по каждой ячейке в строке. Чем выше значение суммы, тем сильнее боль и дискомфорт у ребенка. Максимальная оценка – 10 баллов.

легких (ИВЛ), используют шкалу COMFORT (табл. 5). В ней оцениваются девять показателей: тревожность, беспокойство и агитация, дыхательные нарушения, плач, физическая подвижность, мышечный тонус, мимический тонус, среднее артериальное давление и ЧСС [23]. Каждый показатель оценивается по шкале от 1 до 5.

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЧИСЛОВЫХ ДАННЫХ И АЛГОРИТМЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ДЕЙСТВИЙ

На заключительном этапе анализа при конечной интерпретации количественной оценки, полученной с помощью любой из известных шкал, требуется преобразование данных в категориальную шкалу с распределением между тремя градациями – легкая (слабая), средняя (умеренная) и тяжелая (сильная) боль. Степень интенсивности боли определяется как слабая – от 0 до 30% по ВАШ (< 4 баллов по ЦРШ/NRS), умеренная – от 40% до 70% ($\geq 4 < 8$ баллов по ЦРШ/NRS), сильная – от 80% до 100% (> 7 баллов по ЦРШ/NRS). Другие градации, например, очень сильная боль или экстремальная боль, не оказывают влияния на выбор и модификацию лечебных алгоритмов, а потому не имеют клинического значения. Необходимость перевода количественной информации в категории обусловлена тем, что в основе современного подхода к выбору схемы обезболивающей терапии

● Таблица 5. Шкала COMFORT

● Table 5. Scale COMFORT

Параметр	Описание	Баллы
Беспокойство	Глубокий сон	1
	Поверхностный сон	2
	Сонливость	3
	Бодрствует, беспокойный	4
	Крайне беспокойный	5
Тревожность	Спокоен	1
	Небольшая тревожность	2
	Тревожность	3
	Сильная тревожность	4
	Паническое состояние	5
Дыхательные нарушения	Нет кашля и спонтанного дыхания	1
	Спонтанное дыхание, практически не реагирует на вентиляцию	2
	Периодически кашель или сопротивление вентиляции	3
	Активно дышит против вентилятора и/или регулярно кашляет	4
	Сопротивление вентилятору, кашель или удушье	5
Плач	Дыхание тихое, не плачет	1
	Рыдание или затрудненное дыхание	2
	Стон	3
	Плач	4
	Крик	5
Физическая активность	Нет движений	1
	Периодически легкие движения	2
	Частые небольшие движения	3
	Активные движения	4
	Энергичные движения, включая туловище и голову	5
Мышечный тонус	Мышечного тонуса нет	1
	Мышечный тонус снижен	2
	Нормальный мышечный тонус	3
	Повышение тонуса мышц, сгибание пальцев рук и ног	4
	Выраженная ригидность мышц и сгибание пальцев рук и ног	5
Мимический тонус	Лицевые мышцы полностью расслаблены	1
	Тонус лицевых мышц нормальный, нет выраженного напряжения	2
	Напряжение некоторых мышц лица	3
	Выраженное напряжение всех лицевых мышц	4
	Мышцы лица искажены гримасой	5

● **Таблица 5 (окончание).** Шкала COMFORT
 ● **Table 5 (ending).** Scale COMFORT

Параметр	Описание	Баллы
Среднее АД	Артериальное давление ниже исходного уровня	1
	Артериальное давление постоянно на исходном уровне	2
	Редко повышение на 15% или более от исходного (1–3 в течение 2 мин наблюдения)	3
	Частые повышения на 15% или более от исходного (>3 в течение 2 мин наблюдения)	4
	Устойчивое повышение на 15% или более	5
ЧСС	Частота сердечных сокращений ниже базового уровня	1
	Частота сердечных сокращений на исходном уровне	2
	Редкие повышения на 15% или более от базовой линии (1–3 в течение 2 мин наблюдения)	3
	Частые повышения на 15% или более от базовой линии (>3 в течение 2 мин наблюдения)	4
	Устойчивое повышение на 15% или более	5

Примечание. Интерпретация результата: сумма баллов может варьировать в диапазоне от 9 до 45, при этом суммарное значение от 17 до 26 свидетельствует об эффективной седации и обезболивании.

лежит анальгетическая трехступенчатая лестница, принятая ВОЗ во второй половине 80-х годов прошлого столетия [24]. Несмотря на существенные ограничения, именно интенсивность боли является краеугольным камнем лестницы ВОЗ [25]. В зависимости от интенсивности боли и соответствующей ей категории (ступени) врач включает в схему обезболивания анальгетик той или иной фармакологической группы. На низшей ступени лестницы прописывается один из неселективных ингибиторов циклооксигеназы, а на более высоких – опиоидные агонисты [26]. Такая унификация в финале процедуры позволяет упростить алгоритм назначения обезболивающих препаратов, но она имеет ряд недостатков: самый существенный заключается в том, что при применении анальгетической лестницы ВОЗ назначение лекарственных средств с анальгетическими свойствами не учитывает механизмы развития боли у конкретного человека. Именно поэтому последние редакции рекомендаций по использованию этого метода содержат положение о необходимости включения в схему обезболивания анальгетических адъювантов с различными механизмами фармакологического действия [27]. А поскольку признано, что патогенез боли может состоять из нескольких звеньев, то справедливость такого подхода не вызывает сомнений.

В настоящее время механизмы развития боли хорошо известны [28]. Но если подавляющее большинство болевых синдромов возникает в результате срабатывания одного или двух механизмов, то боль после хирургического вмешательства (как частный случай

посттравматической боли) и боль на фоне онкологического заболевания развиваются с участием любого из известных механизмов болевых ощущений и в любой комбинации. Указанные болевые синдромы можно выделить в особую группу, когда необходимо использовать всю палитру возможностей анализа состояния пациента, в т. ч. интенсивность боли. Многочисленность звеньев патогенеза оказывается не единственным объединяющим критерием. Эти состояния близки друг другу вследствие широкой распространенности, известности этиологического фактора, встречаемости в любом возрасте, а также сложности индивидуализации подбора схемы обезболивания и повсеместной применяемости анальгетической лестницы ВОЗ [29, 30]. Именно поэтому практические достижения в работе с одной из групп пациентов могут быть перенесены в другую группу. Так, у пациентов с болью после операции активно изучают эффективность антиконвульсантов, антидепрессантов, центральных миорелаксантов [31–33], т. е. тех препаратов, которые хорошо зарекомендовали себя в онкологии. В то же время мультимодальность обезболивания у онкологических пациентов с болевым синдромом является сложившейся практикой последнего времени [34], хотя концепция мультимодального подхода в онкологии пока еще до конца не сформулирована.

Лечение боли высокой интенсивности нередко представляет собой трудную задачу, в решении которой используют наиболее мощные анальгетики, относящиеся к классу агонистов опиоидных рецепторов [35]. В состав опиоидной медиаторной системы организма входят 6 типов опиоидных рецепторов, по меньшей мере три из которых – мю-, каппа- и дельта-опиоидные рецепторы участвуют в активации естественной антиноцицептивной системы и модуляции болевых ощущений [36]. К сожалению, активация всего спектра опиоидных рецепторов, помимо хорошего обезболивания, ведет к развитию нежелательных (или побочных) эффектов: угнетение дыхания и кашля, психическая и физическая зависимость, опиоидная толерантность и гипералгезия, кожный зуд, выраженная дисфория, констипация/обстипация, задержка мочи, нарушение моторики органов желудочно-кишечного тракта и некоторые другие [37, 38].

Эталонным препаратом лечения тяжелой боли является морфин. Он относится к полным агонистам опиоидных рецепторов естественного происхождения, т. е. к опиатам. Для обезболивания он назначается и больным после операции, и онкологическим пациентам [39]. Однако, несмотря на высокую эффективность при боли, развитие побочных эффектов может сузить границы его применения и даже стать мотивом для отказа от его назначения.

Одним из подходов к увеличению общеклинической эффективности опиоидных агонистов является применение селективных агонистов мю1-рецепторов. Таким агонистом является пептидный анальгетик тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида ацетат (Тафалгин®). Тафалгин избирательно связывается с мю1-рецепторами, что обеспечивает выраженное обезболивание без развития грубых побочных эффектов, свойственных полным агонистам опиоидных рецепторов [40].

И действительно, в нашей практике подкожное введение 4 мг тафалгина, в соответствии с инструкцией производителя по применению препарата, приводило к снижению интенсивности боли на 3–4 балла по шкале ЦРШ у пациентов после абдоминальных операций без усугубления седации, без клинически значимого урежения дыхания и без снижения сатурации гемоглобина кислородом, измеренного в пульсирующем потоке. Принимая во внимание имеющийся опыт, можно сделать вывод о наличии оснований для включения пептидного селективного агониста мю 1-опиоидных рецепторов тафалгина в схемы мультимодальной послеоперационной анальгезии.

Более выгодный профиль безопасности при сопоставимой эффективности наблюдали Г.Р. Абузарова и соавт. в 2022 г. при длительном применении тафалгина для лечения хронической боли у онкологических пациентов в сравнении с действием морфина. Было показано, что частота тошноты, запоров, состояния головокружения, избыточной сонливости, астении была ниже при назначении тафалгина, чем в группе пациентов, которые получали для обезболивания морфин [41]. Таким образом, тафалгин имеет хорошие перспективы занять лидирующие позиции при назначении схемы обезболивания для терапии умеренной и сильной боли, в том числе у пациентов, страдающих онкологическим заболеванием и болю в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время можно говорить об определенном прогрессе в области терапии болевых синдромов. Он обусловлен, во-первых, повышением качества анализа состояния пациентов, страдающих от умеренной и сильной боли. Важно осознавать, что при большом выборе

средств для оценки интенсивности боли важен не инструмент, а понимание интерпретации полученных результатов. Так, например, очевидно, что именно рейтинговая система оценки тяжести болевых ощущений сегодня используется в качестве финального результата анализа, позволяющего добиться эффективности от терапии боли.

Во-вторых, выбор терапевтической схемы лечения болевых ощущений расширился с появлением новых опиоидных агонистов с высокой селективностью к мю1-подклассу опиоидных рецепторов, что открывает новый горизонт терапии интенсивной боли, поскольку позволяет снизить выраженность побочных эффектов и предотвратить ухудшение качества жизни пациентов на фоне фармакотерапии болевого синдрома. При выявлении боли средней и высокой интенсивности после хирургического вмешательства и на фоне онкологического заболевания селективный опиоидный агонист мю1-рецепторов тафалгин может стать альтернативой полным опиоидным агонистам из-за низкого риска развития опиоид-зависимых побочных эффектов.

Наконец, многочисленность механизмов боли и возможность любой их комбинации очерчивает перспективы для дальнейшего развития обсуждаемой темы. Данное обстоятельство указывает на необходимость создания клинически релевантного алгоритма для выявления каждого из них. Учитывая, что мультимодальная анальгезия стала широко распространенным способом терапии боли в послеоперационном периоде, внедрение этого метода в практику лечения болевого синдрома у онкологических пациентов, по нашему мнению, будет способствовать оптимизации индивидуального подхода в работе с таким контингентом.

Поступила / Received 16.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 08.06.2023
Принята в печать / Accepted 13.06.2023



Список литературы / References

- Gerardon P, Lavand'homme P. Use of regional analgesia to prevent the conversion from acute to chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2022;35(5):641–646. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001175>.
- Abd-Elsayed A, Pope J, Munday D.A., Slavin K.V., Falowski S., Chitneni A. et al. Diagnosis, Treatment, and Management of Painful Scar: A Narrative Review. *J Pain Res*. 2022;15:925–937. <https://doi.org/10.2147/JPR.S355096>.
- O'Brien J., Francis A. The use of next-of-kin to estimate pain in cancer patients. *Pain*. 1988;35(2):171–178. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90224-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90224-2).
- Pergolizzi J.V., Magnusson P., LeQuang J.A., Gharibo C., Varrassi G. The pharmacological management of dental pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(5):591–601. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1718651>.
- Long G., Liu C., Liang T., Zhan X. The efficacy of thoracolumbar interfascial plane block for lumbar spinal surgeries: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):318. <https://doi.org/10.1186/s13018-023-03798-2>.
- Hardy J.D., Wolff H.G., Goodell H. Studies on pain: discrimination of differences in intensity of a pain stimulus as a basis of a scale of pain intensity. *J Clin Invest*. 1947;26(6):1152–1158. <https://doi.org/10.1172/JCI101907>.
- Davidoff G., Morey K., Amann M., Stamps J. Pain measurement in reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Pain*. 1988;32(1):27–34. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90020-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90020-6).
- Олешенко И.Г., Юрьева Т.Н., Бачалдина Л.Н., Маньков А.В., Заболотский Д.В. Оптимизация алгоритма обезболивания при хирургии косоглазия у детей: одноцентровое рандомизированное контролируемое проспективное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2022;3(3):124–132. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-124-132>.
- Oleshchenko I.G., Iureva T.N., Bachaldina L.N., Mankov A.V., Zabolotskii D.V. Optimization of analgesia algorithm in strabismus surgery in children: a single-center randomized controlled prospective study. *Annals of Critical Care*. 2022;3(3):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-3-124-132>.
- Beyer J.E., Wells N. The assessment of pain in children. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(4):837–854. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36724-4](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36724-4).
- Voepel-Lewis T., Malviya S., Tait A.R. Validity of parent ratings as proxy measures of pain in children with cognitive impairment. *Pain Manag Nurs*. 2005;6(4):168–174. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2005.08.004>.
- Schultz A.A., Murphy E., Morton J., Stempel A., Messenger-Rioux C., Bennett K. Preverbal, Early Verbal Pediatric Pain Scale (PEPPS): development and early psychometric testing. *J Pediatr Nurs*. 1999;14(1):19–27. [https://doi.org/10.1016/S0882-5963\(99\)80056-6](https://doi.org/10.1016/S0882-5963(99)80056-6).
- Maxwell C. Sensitivity and accuracy of the visual analogue scale: a psychophysical classroom experiment. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;6(1):15–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1978.tb01676.x>.
- Seymour R.A. The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in post-operative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23(5):441–444. <https://doi.org/10.1007/BF00605995>.
- Gracely R.H., McGrath P., Dubner R. Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain*. 1978;5(1):5–18. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(78\)90020-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(78)90020-9).
- Евреинов В.В., Жирова Т.А. Лечение боли у детей с детским церебральным параличом при реконструктивных или паллиативных операциях на тазобедренном суставе. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;5(5):75–80. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201905175>.
- Evreinov V.V., Zhironova T.A. Pain management in children with cerebral palsy undergoing reconstructive or palliative hip joint surgery.

- Anesteziologiya i Reanimatologiya = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2019;(5):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201905175>.
16. Kellier D.J., de Prado B.M., Haagen D., Grabner P., Raj N., Lechtenberg L., Velasquez G. et al. Validity of self-reported migraine in adolescents and children. *Headache*. 2023;63(5):634–641. <https://doi.org/10.1111/head.14498>.
 17. Gedaly-Duff V., Burns C. Reducing children's pain-distress associated with injections using cold: a pilot study. *J Am Acad Nurse Pract*. 1992;4(3):95–100. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.1992.tb00818.x>.
 18. Hicks C.L., von Baeyer C.L., Spafford P.A., van Korlaar I., Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001;93(2):173–183. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00314-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00314-1).
 19. Merkel S., Voepel-Lewis T., Malviya S. Pain assessment in infants and young children: the FLACC scale. *Am J Nurs*. 2002;102(10):55–58. <https://doi.org/10.1097/0000446-200210000-00024>.
 20. Krechel S.W., Bildner J. CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth*. 1995;5(1):53–61. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.1995.tb00242.x>.
 21. Tyler D.C., Tu A., Douthit J., Chapman R.C. Toward validation of pain measurement tools for children: a pilot study. *Pain*. 1993;52(3):301–309. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90163-J](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90163-J).
 22. Mikawa K., Nishina K., Maekawa N., Obara H. Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children. *Anesth Analg*. 1996;82(2):225–230. <https://doi.org/10.1097/0000539-199602000-00001>.
 23. van Dijk M., Peters J.W., van Deventer P., Tibboel D. The COMFORT Behavior Scale: a tool for assessing pain and sedation in infants. *Am J Nurs*. 2005;105(1):33–36. <https://doi.org/10.1097/0000446-200501000-00019>.
 24. Ashby M.A., Fleming B.G., Brooksbank M., Rounsefell B., Runciman W.B., Jackson K. et al. Description of a mechanistic approach to pain management in advanced cancer. Preliminary report. *Pain*. 1992;51(2):153–161. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(92\)90256-B](https://doi.org/10.1016/0304-3959(92)90256-B).
 25. Zech D.F.J., Grond S., Lynch J., Hertel D., Lehmann K.A. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63(1):65–76. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00017-M](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00017-M).
 26. McCaffery M. Pain control. Barriers to the use of available information. World Health Organization Expert Committee on Cancer Pain Relief and Active Supportive Care. *Cancer*. 1992;70(5):1438–1449. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1380884>.
 27. Kotlinska-Lemieszek A., Paulsen O., Kaasa S., Klestad P. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(6):1145–1159. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.03.008>.
 28. Карелов А.Е. Современные представления о механизмах боли. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(6):88–95. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006187>.
 - Карелов А.Е. Modern concepts of pain mechanisms. *Anesteziologiya i Reanimatologiya = Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(6):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006187>.
 29. Zenda S., Matsuura K., Tachibana H., Homma A., Kiritani T., Monden N. et al. Multicenter phase II study of an opioid-based pain control program for head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Radiother Oncol*. 2011;101(3):410–414. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.09.016>.
 30. Radwan R.W., Gardner A., Jayamanne H., Stephenson B.M. Benefits of pre-emptive analgesia by local infiltration at day-case general anaesthetic open inguinal hernioplasty. *Ann R Coll Surg Engl*. 2018;100(6):450–453. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2018.0059>.
 31. Hall E.A., Brandon H.H., Jasmin H.M., Raghavan K.C., Angheliescu D.L. Perioperative Indications for Gabapentinoids in Pediatrics: A Narrative Review. *Paediatr Drugs*. 2023;25(1):43–66. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00545-8>.
 32. Baradwan S., Alshahrani M.S., Alkhamis W.H., Allam H.S., AlSghan R., Ghazi A. Preoperative duloxetine on postoperative pain after laparoscopic gynecological surgeries: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2022;51(3):102305. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102305>.
 33. Gombotz H., Lochner R., Sigl R., Blasl J., Herzer G., Trimmel H. Opiate sparing effect of fixed combination of diclofenac and orphenadrine after unilateral total hip arthroplasty: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre clinical trial. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(19–20):526–534. <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0829-7>.
 34. Davis M., Loprinzi C. Pregabalin for chemotherapy-induced neuropathy: background and rationale for further study. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):8845–8853. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07317-7>.
 35. Fabbri A., Voza A., Riccardi A., Serra S., Iaco F. The Pain Management of Trauma Patients in the Emergency Department. *J Clin Med*. 2023;12(9):3289. <https://doi.org/10.3390/jcm12093289>.
 36. Gaborit M., Massotte D. Therapeutic potential of opioid receptor heteromers in chronic pain and associated comorbidities. *Br J Pharmacol*. 2023;180(7):994–1013. <https://doi.org/10.1111/bph.15772>.
 37. Lewald H., Girard T. Analgesia after cesarean section – what is new? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2023;36(3):288–292. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001259>.
 38. Sertcakacilar G., Tire Y., Kelava M., Nair H.K., Lawin-O'Brien R.O.C., Turan A., Ruetzler K. Regional anesthesia for thoracic surgery: a narrative review of indications and clinical considerations. *J Thorac Dis*. 2022;14(12):5012–5028. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-599>.
 39. Ishikawa T., Hiraga K. A successful case in cancer pain management with high-dose intravenous morphine. *J Anesth*. 1995;9(4):374–375. <https://doi.org/10.1007/BF02479958>.
 40. Zhao C., Bai J., Jia S., Zhang X., Geng D., Li D. et al. Morphine poisoning in a patient with malignant peritoneal mesothelioma: A case report. *Exp Ther Med*. 2023;25(5):197. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11896>.
 41. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзельва О.Ю., Сарманаева Р.Р., Бражникова Ю.В. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(5):38–48. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221105138>.
 - Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзельва О.Ю., Сарманаева Р.Р., Бражникова Ю.В. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2022;11(5):38–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20221105138>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Е. Карелов

Написание текста – А.Е. Карелов, А.А. Рязанкина, В.А. Семкичев, Д.В. Заболотский, С.А. Кулева

Сбор и обработка материала – А.Е. Карелов, А.А. Рязанкина, В.А. Семкичев, Д.В. Заболотский, С.А. Кулева

Обзор литературы – А.Е. Карелов, А.А. Рязанкина, В.А. Семкичев, Д.А. Карелов, Д.В. Заболотский, С.А. Кулева

Перевод на английский язык – Д.А. Карелов

Анализ материала – А.Е. Карелов, А.А. Рязанкина, В.А. Семкичев, Д.В. Заболотский, С.А. Кулева

Редактирование – А.Е. Карелов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Е. Карелов, А.А. Рязанкина, В.А. Семкичев, Д.В. Заболотский, С.А. Кулева

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksei E. Karelov

Text development – Aleksei E. Karelov, Alla A. Ryazankina, Vladimir A. Semkichev, Dmitrii A. Karelov, Dmitry V. Zabolotskii, Svetlana A. Kulyova

Collection and processing of material – Aleksei E. Karelov, Alla A. Ryazankina, Vladimir A. Semkichev, Dmitrii A. Karelov, Dmitry V. Zabolotskii, Svetlana A. Kulyova

Literature review – Aleksei E. Karelov, Alla A. Ryazankina, Vladimir A. Semkichev, Dmitrii A. Karelov, Dmitry V. Zabolotskii, Svetlana A. Kulyova

Translation into English – Dmitrii A. Karelov

Material analysis – Aleksei E. Karelov, Alla A. Ryazankina, Vladimir A. Semkichev, Dmitrii A. Karelov, Dmitry V. Zabolotskii, Svetlana A. Kulyova

Editing – Aleksei E. Karelov

Approval of the final version of the article – Aleksei E. Karelov, Alla A. Ryazankina, Vladimir A. Semkichev, Dmitrii A. Karelov, Dmitry V. Zabolotskii, Svetlana A. Kulyova

Информация об авторах:

Карелов Алексей Евгеньевич, д.м.н., председатель Комитета по лечению боли Федерации анестезиологов и реаниматологов России, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского, руководитель университетского центра лечения боли, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0003-4401-1599>; a.karelov@mail.ru

Рязанкина Алла Алексеевна, главный внештатный специалист Северо-Западного ФО по паллиативной медицинской помощи, доцент кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; научный сотрудник научного отделения анестезиологии, реаниматологии и алгологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0001-7195-6307>; alla-rjazankina@mail.ru

Семкичев Владимир Александрович, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0001-7402-672X>; vladimir.semlichev@szgmu.ru

Карелов Дмитрий Алексеевич, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0004-3117-9450>; d.kareloff@mail.ru

Заболотский Дмитрий Владиславович, д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени В.И. Гордеева, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6127-0798>; zdv4330303@mail.ru

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., главный детский специалист-онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, заведующая детским онкологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>; kulevadoc@yandex.ru

Information about the authors:

Aleksei E. Karelov, Dr. Sci. (Med.), Head of Pain Management Committee of Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V.L. Vanevsky, Chair of Pain Management Center, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4401-1599>; a.karelov@mail.ru

Alla A. Ryazankina, Chief freelance specialist of the North-Western Federal District for Palliative Care, Associate Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; Researcher of the Scientific Department of Anesthesiology, Intensive Care and Algology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradska-ya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7195-6307>; alla-rjazankina@mail.ru

Vladimir A. Semkichev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V.L. Vanevsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7402-672X>; vladimir.semlichev@szgmu.ru

Dmitrii A. Karelov, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3117-9450>; d.kareloff@mail.ru

Dmitry V. Zabolotskii, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics named after V.I. Gordeev, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6127-0798>; zdv4330303@mail.ru

Svetlana A. Kulyova, Dr. Sci. (Med.), Chief Pediatric Oncologist of the St. Petersburg Health Committee, Leading Researcher of the Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Head of the Pediatric Oncology Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradska-ya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>; kulevadoc@yandex.ru

Анализ региональной клинической практики применения CDK4/6 – ингибитора рибоциклиба как механизм интеграции научно-исследовательского подхода в организацию лекарственного обеспечения

А.Ю. Горяинова^{1,2✉}, mashelueva@yandex.ru, Р.А. Мурашко^{1,2}, С.В. Шаров^{1,2}, Д.Н. Кугаевский¹, А.И. Стукань^{1,2}, Е.В. Лымарь¹

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

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

Резюме

Введение. Внедрение данных регистрационных исследований в клиническую практику зачастую представляет ряд проблем, обусловленных гетерогенностью популяции больных, отсутствием единообразия мышления клиницистов и организационными трудностями. На примере изучения алгоритма назначения рибоциклиба в когорте больных одного региона в современных реалиях и возможностях лекарственного обеспечения мы показали основные спорные моменты реализации результатов клинических исследований в повседневной практике онколога.

Цель. Проанализировать предварительные результаты лечения больных гормон-рецептор-позитивным Her-2 отрицательным метастатическим раком молочной железы с использованием рибоциклиба в рутинной клинической практике с учетом влияния особенностей регионального лекарственного обеспечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных (n = 56), принимавших рибоциклиб в плане комбинированной гормонотерапии метастатического гормонозависимого Her-2 негативного рака молочной железы, в практике онкологов Краснодарского края с 2019 по 2022 г.

Результаты. На момент сбора и анализа данных при общем времени наблюдения за больными 29 месяцев медиана общей выживаемости не была достигнута, живы и продолжили наблюдение 52 пациента (92,9%). Медиана выживаемости без прогрессирования также не была достигнута: прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 19 больных (33,9%), 37 пациентов (66,1%) продолжили лечение. Всего 14 из 56 больных (25,1%) получили терапию рибоциклибом в сочетании с препаратами для эндокринотерапии в первой и второй линиях. Наилучшие результаты продемонстрировали больные с высоким уровнем экспрессии рецепторов прогестерона в опухоли (p = 0,005), низким уровнем индекса пролиферативной активности Ki67 (p = 0,035), без метастатического висцерального поражения (p = 0,034), получившие минимальное количество линий терапии до назначения рибоциклиба (p = 0,029). Результаты клинической части исследования стали доступны благодаря своевременной оптимизации процессов регионального лекарственного обеспечения с созданием и постоянным контролем клиницистами устойчивой когорты больных в виде актуализируемых регистров.

Выводы. Внедрение опыта и знаний клинических онкологов в процесс управления лекарственным обеспечением и его оптимизацией с учетом понимания данных об эффективности и токсичности препарата является перспективным направлением и требует дальнейшего обсуждения.

Ключевые слова: гормон-рецептор-позитивный рак молочной железы, ингибиторы циклинзависимых киназ, CDK 4/6, гормонотерапия, рибоциклиб, метастатический рак молочной железы, лекарственное обеспечение

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Кугаевский Д.Н., Стукань А.И., Лымарь Е.В. Анализ региональной клинической практики применения CDK4/6 – ингибитора рибоциклиба как механизм интеграции научно-исследовательского подхода в организацию лекарственного обеспечения. *Медицинский совет.* 2023;17(11):119–130. <https://doi.org/10.21518/ms2023-201>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of the regional clinical use of CDK4/6 inhibitor ribociclib as a mechanism of integration of a research approach in drug provision

Alla Yu. Goryainova^{1,2✉}, mashelueva@yandex.ru, Roman A. Murashko^{1,2}, Sergey V. Sharov^{1,2}, Anastasia I. Stukan^{1,2}, Dmitry N. Kugaevsky¹, Elena V. Lymary¹

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

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

Abstract

Introduction. Implementation of data from registration studies into clinical practice often presents a number of problems due to the heterogeneity of the patient population, the lack of uniformity of thinking among clinicians, and organizational difficulties. Using the example of studying the algorithm for prescribing ribociclib in a cohort of patients from one region in modern

realities and the possibilities of drug provision, we have shown the main controversial points in the implementation of the results of clinical trials in the daily practice of an oncologist.

Aim. The purpose of this study was to analyze our own preliminary results of the treatment of patients with hormone-receptor-positive Her-2-negative metastatic breast cancer using ribociclib in the routine practice of prescribing CDK4/6 inhibitors outside of clinical trials, taking into account the peculiarities of regional drug supply.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of patients ($n = 56$) who took ribociclib in terms of combined hormone therapy for metastatic hormone-dependent Her-2 negative breast cancer in the practice of oncologists in the Krasnodar Territory from 2019 to 2022 was carried out.

Results. At the time of data collection and analysis, with a total follow-up time of 29 months, the median overall survival was not achieved, 52 patients (92.9%) were alive and continued to follow up. The median progression-free survival was also not reached: disease progression was recorded in 19 patients (33.9%), 37 patients (66.1%) continued treatment. A total of 14 out of 56 patients (25.1%) received ribociclib therapy in combination with drugs for endocrine therapy in the first and second lines. The best results were demonstrated by patients with a high level of expression of progesterone receptors in the tumor ($p = 0.005$), a low level of Ki67 proliferative activity index ($p = 0.035$), without metastatic visceral lesions ($p = 0.034$), who received the minimum number of lines of therapy before the appointment of ribociclib ($p = 0.029$). The results of the clinical part of the study became available due to the timely optimization of regional drug supply processes with the creation and constant monitoring by clinicians of a stable cohort of patients in the form of updated registers.

Conclusions. The introduction of the experience and knowledge of clinical oncologists into the process of drug supply management and its optimization, taking into account the understanding of data on drug efficacy and toxicity, is a promising direction and requires further discussion.

Keywords: hormone-receptor-positive breast cancer, cyclin-dependent kinase inhibitors, CDK 4/6, hormone therapy, ribociclib, metastatic breast cancer, drug supply

For citation: Goryainova A.Yu., Murashko R.A., Sharov S.V., Kugaevsky D.N., Stukan A.I., Lyamar E.V. Analysis of the regional clinical use of CDK4/6 inhibitor ribociclib as a mechanism of integration of a research approach in drug provision. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(11):119–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-201>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) за последние годы вышел на позицию не только медицинской, но и социальной проблемы. Связано это с существенными цифрами заболеваемости и преимущественно молодым возрастом больных. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями РМЖ занимает второе место после злокачественной патологии кожи и составляет 11,6%, при этом уверенно лидируя в качестве ведущей онкопатологии среди женского населения (21,2%). В наиболее социально активной возрастной группе населения 30–59 лет РМЖ имеет существенный удельный вес – 16,4% [1]. Выявление РМЖ в ряде случаев происходит в довольно поздних стадиях (III–IV – 27,7%). Суррогатным показателем эффективности существующего алгоритма лечения является наибольший удельный вес для РМЖ среди больных, наблюдающихся по поводу злокачественного новообразования 5 лет и более (20,6%) [2]. Таким образом, сегодня клиницисты и организаторы здравоохранения имеют такое явление, как непрерывное нарастание накопленного контингента, нуждающегося в лечении и динамическом наблюдении при относительно стабильных показателях финансирования. В сложившихся условиях особенно важным становится адекватное распределение имеющихся ресурсов с формированием групп приоритетности для различных лекарственных позиций.

Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK4/6) являются мощнейшими агентами для лечения гормон-рецептор-позитивного Her-2-неу-негативного (HR+/Her-2-) РМЖ с доказанной высокой эффективностью в большом количестве исследований и в клинической практике [3]. Однако высокая стоимость противоопухолевых препаратов – все более обсуждаемая проблема в медицинских сообществах большинства государств. Поэтому существует риск формирования такого явления, как предпочтение при планировании лекарственного обеспечения и клинического ведения больных препаратов с низкой или недоказанной эффективностью, но меньшей стоимостью, что имеет отдаленные последствия в виде «побочных» дополнительных затрат на последующее лечение и реабилитацию онкологических больных [4]. Стоит отметить, что фармакоэкономический анализ, основанный на окончательных результатах исследований MONALEESA-2, показал большую экономическую эффективность рибосиклиба, обусловленную управляемой токсичностью и удобством формы выпуска [5]. В сложившихся условиях анализ собственной клинической практики каждого конкретного онкологического центра с целью совершенствования лечебного и организационного процесса для данного класса препаратов является крайне актуальным. Возможно, такая тактика позволит эффективнее внедрять результаты клинических исследований в повседневные алгоритмы ведения больных.

Формирование представлений об управлении клеточным циклом – фундаментальная основа рандомизированных клинических исследований рибоциклиба

Как правило, отсутствие удовлетворенности клинических потребностей специалистов и пациентов, реже – поиск фармакоэффективности, является двигателем прогресса в поиске новых терапевтических опций, в том числе при лечении HR+/Her-2- ПМЖ [6]. В исследовании, включившем 815 пациентов с метастатическим ПМЖ, была показана самая продолжительная выживаемость для больных с иммуногистохимическим подтипом ПМЖ HR+/Her-2+ (медиана 34,4 месяца) по сравнению с 24,8 месяцами для подтипа HR+/Her-2- [7], что говорит о значительных более ранних успехах в лечении Her-2 позитивного ПМЖ. Несмотря на высокую эффективность гормонотерапии в лечении HR+/Her-2- ПМЖ, значительного прироста выживаемости до появления CDK4/6-ингибиторов достичь не удалось, в том числе за счет формирования гормонорезистентности. Преодоление гормонорезистентности путем индукции клеточного старения вне зависимости от функционального состояния и уровня активности эстрогенового рецептора за счет воздействия на экспрессию циклина D1 и фосфорилирования белка-супрессора опухоли ретинобластомы зарекомендовало себя в качестве эффективной концепции [8].

Вопрос управления клеточным циклом как терапевтической мишенью не так молод, как может показаться на первый взгляд. Исследования *in vitro*, начавшиеся в первом десятилетии текущего века, показали значение ингибирования различных фаз клеточного цикла для регрессии опухоли [9]. Интерес к циклинзависимым киназам был обусловлен тем, что в генезе большинства неоплазий были характерные совпадения: в качестве ключевых регуляторов клеточного цикла, вызывающих гиперфосфорилирование гена-супрессора ретинобластомы, сдерживающего прогрессирование от G1 до S-фазы, выступали именно данные соединения [10, 11]. Однако концепция неселективного CDK-ингибирования не была принята в связи с высокой токсичностью препаратов первого поколения. Высокоспецифичные ингибиторы CDK4/6, вызывающие обратимую приостановку клеточного цикла в фазе G1 стали новым классом высокоэффективных соединений для лечения метастатического гормонозависимого ПМЖ [12, 13].

Рибоциклиб (LEE011), один из селективных ингибиторов CDK4/6, зарегистрировался для медицинского применения в марте 2017 г. на основании успешных доклинических и клинических испытаний, в которых он проявил свою активность в отношении ряда опухолей (меланома, рак легкого, нейробластома, лимфома, рак молочной железы). Однако наилучшую активность удалось запечатлеть при использовании на эстрогензависимых клеточных линиях [14]. Клиническая активность рибоциклиба впервые была оценена в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании MONALEESA-2, включившем 668 больных с HR+/Her-2- метастатическим ПМЖ в постменопаузе. Комбинация рибоциклиб +

летрозол значительно выигрывала в показателе времени без прогрессирования по сравнению с комбинацией плацебо + летрозол в первой линии терапии (медиана времени без прогрессирования не достигнута в группе рибоциклиба по сравнению с 14,7 месяца в группе плацебо; OR = 0,56; $p = 3,29 \times 10^{-6}$). Показатель выживаемости без прогрессии по истечении 12 месяцев терапии составил 72,8% в группе рибоциклиб + летрозол по сравнению с 60,9% в группе плацебо +летрозол [15, 16].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование III фазы MONALEESA-7, более позднее, было проведено для оценки эффективности и безопасности комбинации рибоциклиба и эндокринной терапии у больных в пременопаузе с HR+/Her-2- метастатическим ПМЖ. Комбинированная гормонотерапия предусматривала использование в качестве гормонотерапевтического препарата тамоксифен либо нестероидный ингибитор ароматазы на фоне овариальной медикаментозной супрессии. Увеличение интервала без прогрессирования составило 11 месяцев при снижении относительного риска прогрессирования и смерти на 45%, что дополнительно подтвердило эффективность добавления CDK4/6 ингибиторов к стандартной эндокринотерапии первой линии вне зависимости от менопаузального статуса больных [17]. В дальнейшем в точке среза данных 42 месяца медиана общей выживаемости в группе рибоциклиба достигнута не была, однако было показано увеличение общей расчетной выживаемости до 70,2% (95% ДИ, 63,5–76,0) в группе рибоциклиба по сравнению с группой плацебо 46,0% (95% ДИ, 32,0–58,9; $p = 0,00973$ по критерию логарифмического ранга) [18].

В сочетании с фулвестрантом в первой или второй линиях эндокринной терапии HR+/Her-2- метастатического ПМЖ рибоциклиб также продемонстрировал свою эффективность в рандомизированном исследовании III фазы MONALEESA-3; медиана времени без прогрессирования составила 20,5 месяца (95% ДИ, 18,5–23,5) по сравнению с 12,8 месяцами в группе монотерапии фулвестрантом (95% ДИ, 10,9–16,3 месяцев; OR = 0,593; 95% ДИ, от 0,480 до 0,732; $p < 0,001$) [19]. Обновление данных при последующем наблюдении за больными показало увеличение общей выживаемости в группе комбинированной гормонотерапии рибоциклиб + фулвестрант по сравнению с фулвестрантом в монорежиме: скорректированная общая выживаемость через 42 месяца составила 57,8% (95% ДИ, 52,0–63,2) в группе рибоциклиб + фулвестрант и 45,9% (95% ДИ, 36,9–54,5) в группе плацебо + фулвестрант, при снижении относительного риска смерти на 28% в группе комбинированной гормонотерапии (OR = 0,72; 95% ДИ 0,57–0,92; $p = 0,00455$) [20].

Поздние наблюдения за больными в рандомизированных исследованиях показали однозначное увеличение показателя общей выживаемости при добавлении рибоциклиба к стандартной гормонотерапии у больных HR+/Her-2- метастатическим ПМЖ как в первой, так и во второй линиях с любым гормонотерапевтическим партнером, продемонстрировав увеличение медианы

общей выживаемости на 10–12 месяцев по сравнению со стандартной гормонотерапией. При этом результаты анализа подгрупп существенно не отличались от данных по общей выживаемости в цельных когортах [21, 22].

Расширение популяции больных как инструмент интеграции данных регистрационных исследований в клиническую практику

Регистрационные клинические исследования любого лекарственного препарата, и рибоциклиб не исключение, являются золотым стандартом получения и систематизации данных об эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов. Регистрационные исследования также дают ученым и врачам ответы на такие вопросы, как определение целевой популяции, оптимизация дозового режима [23]. Однако в настоящее время наметился тренд на исследование данных реальной клинической практики, дающих понимание эффективности и безопасности препарата в расширенной популяции, в том числе у больных групп особого интереса (с поражением центральной нервной системы (ЦНС), старшей возрастной группы, высокой коморбидности, с большой степенью распространенности опухолевого процесса с явлениями висцерального криза) [24]. Такие исследования позволяют оценить реальную пользу от лекарственного препарата в условиях различной приверженности больных лечению, необходимости коррекции соматической патологии и риска лекарственных взаимодействий, а также организационных и социальных трудностей, сопряженных с ограниченными ресурсами здравоохранения. По нашему мнению, исследования реальной клинической практики – это также дополнительный повод проанализировать собственный стиль повседневной лечебной работы для последующей возможной оптимизации и внедрения новых алгоритмов в лечение больных.

Исследование безопасности и эффективности рибоциклиба CompLEEment-1, включившее 3246 пациентов, максимально приближенное к реальной клинической практике, подтвердило данные исследований MONALEESA-2 и MONALEESA-7 по использованию рибоциклиба в сочетании с нестероидным ингибитором ароматазы летрозолом в первой линии лекарственного лечения у пациентов с HR+/Her-2- метастатическим РМЖ [25]. Анализ подгрупп показал, что пользу от добавления рибоциклиба к стандартной терапии ингибитором ароматазы получили также пациенты с висцеральными метастазами, больные, ранее проходившие лечение цитостатическими препаратами по поводу метастазов заболевания, пациенты с поражением ЦНС, тяжелым общим состоянием по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [26, 27]. Крупное исследование расширенной когорты больных HR+/Her-2- метастатическим РМЖ позволило выработать различные подходы и алгоритмы в повседневной медицинской деятельности специалистов.

Понимание «ландшафта» собственных клинических данных и исходов лечения конкретных больных всегда крайне важно для каждого клинициста. Совместные разборы клинических случаев стали обычной практикой для

специалистов различных центров. Более продвинутые и амбициозные варианты – обзор собственного опыта применения методики или препарата и попытка сравнения личной практики конкретного центра с регистрационными исследованиями.

Анализ регистра пациентов KARMA, проведенный в Австралии, включивший 160 пациентов из 17 центров, продвинул понимание реальной клинической практики применения рибоциклиба значительно дальше: выживаемость без прогрессирования достигла более высоких по сравнению с данными исследования MONALEESA-2 значений (>36,5 месяцев). Токсичность была легко управляема с помощью стандартной редукции дозы [28]. Итальянские клиницисты также провели собственное наблюдение регистра из 64 больных HR+/Her-2- метастатическим РМЖ, получивших рибоциклиб в сочетании с эндокринотерапией, предприняв попытку сопоставления собственных данных с результатами исследования MONALEESA-7. У 57 пациентов были получены данные о клинических исходах: у 48 из них (84,2%) был достигнут клинический эффект (полный ответ у 7 больных (12,3%), частичный ответ – 17 больных (29,8%), стабилизация заболевания – 24 больных (42,1%), у 9 (15,8%) – прогрессирование опухолевого процесса. Часть пациентов (n = 15, 23,4%) нуждались в снижении дозы рибоциклиба в связи с развитием нежелательных реакций. Результаты были практически сопоставимы с регистрационным исследованием MONALEESA-7 [29].

Таким образом, регистры больных имеют огромное практическое значение, но также некоторые ограничения, т. к. не являются клиническим исследованием, но именно такой вариант самостоятельного анализа клинической практики позволяет оценить готовность конкретной территории или центра к внедрению результатов клинических испытаний в практику.

Клинический онкологический диспансер №1 Краснодара получил возможности применения рибоциклиба в сочетании с эндокринотерапией в 2019 г. Организация лекарственного обеспечения, нехватка информационных материалов на старте применения CDK4/6 ингибиторов, затруднения в понимании «портрета» пациента и недостаток мониторинга нежелательных явлений явились факторами, формирующими необходимость исследования территориальной когорты больных путем создания регистра для оценки и корректировки собственной клинической практики применения рибоциклиба.

Оценка предварительных результатов лечения больных HR+/Her-2- метастатическим РМЖ с использованием ингибитора CDK4/6 рибоциклиба в условиях реальной клинической практики онкологических учреждений Краснодарского края явилась основной **целью** исследования. Вторичной точкой, запланированной для обсуждения, явилось влияние территориальных особенностей и стиля организации лекарственного обеспечения на результаты комбинированной гормонотерапии с использованием CDK4/6 ингибиторов на примере рибоциклиба.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 01.01.2019 на территории Краснодарского края произошла кардинальная смена системы организации программ льготного лекарственного обеспечения в виде его централизации Министерством здравоохранения. Это потребовало создания персонифицированных реестров обеспечения льготных категорий граждан в рамках реализации программ лекарственного обеспечения на базе Клинического онкологического диспансера №1 и интеграции медицинской информации и базисных знаний о клинических рекомендациях и данных регистрационных исследований лекарственных препаратов клиницистами – онкологами в систему планирования и распределения ресурсов территориального здравоохранения. На примере анализа территориального опыта использования рибоциклиба в схемах комбинированной гормонотерапии была продемонстрирована эффективность данной стратегии.

Мы провели анализ закупок, поставок и реализации рибоциклиба на территории Краснодарского края в период с 01.01.2020 по 31.12.2022, а также анализ возможного влияния организационных факторов на клинические параметры эффективности терапии. Все поставки лекарственного препарата с 2020 г. в аптечные организации края осуществлялись персонифицировано, согласно реестрам, поддерживаемым в актуальном состоянии специалистами Клинического онкологического диспансера №1. Всего за исследованный период обеспечено рибоциклибом в сочетании с препаратами для эндокринотерапии метастатического РМЖ 157 больных. В связи с особенностями документооборота нам удалось проанализировать медицинскую документацию и исходы лечения 56 больных из данного регистра.

В клиническую часть анализа включались все пациенты с HR+/Her-2- метастатическим РМЖ, которые получали рибоциклиб в указанные временные промежутки и для которых были извлечены все полноценные необходимые клинические данные, вне зависимости от возраста, стадии заболевания, размера первичного очага, количества пораженных лимфатических узлов, степени злокачественности опухоли. Расчеты выборки в этой связи не производились, и исследование базировалось на доступных данных (табл.).

Исследование не ставило перед собой цель тестирования конкретной статистической гипотезы, в связи с наблюдательным характером анализа. При этом был предварительно запланирован анализ общей выживаемости пациентов, выживаемости без прогрессирования, со стратификацией пациентов по факторам неблагоприятного прогноза (уровню экспрессии прогестеронового рецептора (PR), показателям статуса Her-2-neu, величине индекса пролиферативной активности Ki67), комбинаторному партнеру для терапии в сочетании с рибоциклибом (ингибиторы ароматазы или фулвестрант), статусу и распространенности болезни на момент выявления диагноза (прогрессирование после радикального лечения по поводу РМЖ или исходно метастатический рак),

● **Таблица.** Исходные характеристики больных (n = 56) в зависимости от стадии заболевания, степени злокачественности опухоли, факторов стратификации

● **Table.** Baseline characteristics of patients (n = 56) according to clinical disease stage, tumour grade, and stratification factors

Стадирование, степень злокачественности, клинические/иммуногистохимические данные		n	%
		56	100
T	1	16	28,60
	2	29	51,80
	3	4	7,10
	4	7	12,50
N	1	16	28,60
	2	7	12,50
	3	4	7,10
	0	29	51,80
M	1	11	19,60
	0	45	80,40
G	1	10	17,80
	2	26	46,40
	3	17	30,40
ECOG	0	37	66,10
	1	17	30,40
	2	2	3,50
PRcat20	Менее 20%	20	85,70
	20–30%	36	64,30
	Более 30%	20	35,70
Ki67 cat20	Низкий	29	51,80
	Высокий	27	48,20
Her-2-neu	1+, 2+ (FISH негативные)	34	60,70
	0	22	39,30
Хирургическое лечение	Удаления первичной опухоли не было	9	16,10
	Удаление первичной опухоли выполнено	47	83,90
Препарат в комбинации с рибоциклибом	ИА (летрозол или анастрозол)	35	62,50
	Фулвестрант	21	37,50

а также в зависимости от сайтов метастазирования на момент назначения комбинированной гормонотерапии CDK4/6 ингибитором (наличие или отсутствие висцеральных метастазов).

Анализ проводился с использованием программного пакета SPSS 26 и включал методы описательной статистики, анализа выживаемости Каплана – Майера и стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. Эти методы позволили оценить взаимосвязь между различными исходными показателями пациентов и опухоли

и временем выживания без прогрессирования. В анализе выживаемости было проведено цензурирование данных на выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 12 и 18 месяцев. Это позволило получить более точные оценки среднего и медианного времени выживания без прогрессирования с учетом различной длительности лечения пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных, включенных в исследование, менее половины получили комбинированную эндокринотерапию с включением CDK4/6 ингибитора рибоциклиба в начальных линиях (2 и менее). Большая часть пациентов получила рибоциклиб в сочетании с любым гормонотерапевтическим партнером в третьей и последующих линиях (рис. 1).

При анализе медицинской документации с целью уточнения причин позднего обеспечения больных ингибиторами CDK4/6 нам удалось выявить три основных фактора, влияющих на данный процесс. Большая часть проблем, связанных с задержкой терапии, была обусловлена затруднениями в реализации своевременных закупок препарата на первичных больных, получивших назначения в онкологических диспансерах Краснодарского края и Федеральных научных центрах, поскольку на время ожидания формирования дополнительных заявок в орган территориального здравоохранения, а также учитывая сроки проводимой закупочной процедуры согласно требованиям Федерального закона от 05.04.2013 №44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд», было необходимо назначение альтернативного лечения в соответствии с возможными вариантами, представленными в клинических рекомендациях, с целью недопущения прогрессирования заболевания. Недостаточная информированность и осведомленность районных онкологов и низкий уровень приверженности отдельных больных лечению также стали дополнительными факторами, влияющими на своевременность получения терапии CDK4/6 ингибиторами. Создание в 2020 г. в Клиническом онкологическом

● **Рисунок 1.** Исходные характеристики больных в зависимости от количества линий полученной ранее терапии по поводу метастатического HR+/Her-2 РМЖ

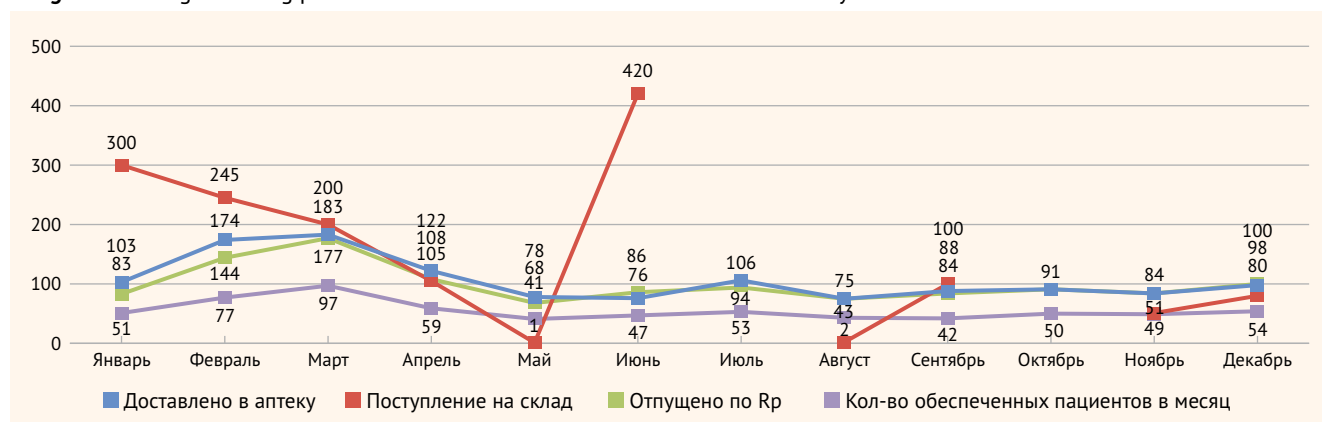
● **Figure 1.** Baseline characteristics of patients according to the number of prior lines of treatment for HR+/Her-2 metastatic BC



диспансере №1 учетной реестровой системы больных и персонификация процедуры их лекарственного обеспечения способствовали своевременному получению назначенной терапии.

По данным проведенного нами анализа «движения» лекарственных препаратов на примере рибоциклиба было показано достаточно равномерное обеспечение пациентов в течение года (кривая фиолетового цвета на диаграмме (рис. 2)). В среднем в год было зарегистрировано 55 реестровых пациентов. При этом отмечалось увеличение количества обеспеченных пациентов в начале каждого года, что было обусловлено нарастанием накопленного контингента в связи с высокой эффективностью и снижением частоты отмены препарата,

● **Рисунок 2.** Динамика льготного лекарственного обеспечения пациентов в Краснодарском крае на примере рибоциклиба
 ● **Figure 2.** Changes in drug provision in Krasnodar Krai over time as illustrated by ribociclib



обусловленных эскалацией знаний клиницистов в вопросе управления токсичностью. Анализ обеспечения продемонстрировал относительную равномерность (кривые голубого и зеленого цвета на диаграмме (рис. 2) поставок и выдачи лекарственных препаратов на примере рибосцикла пациентам в течение года, в среднем 97 упаковок в месяц. Также наблюдался рост количества упаковок препарата, отгруженных в аптечные организации и отпущенных в феврале и марте каждого нового года. Персонафицированная отгрузка также дала возможность прогнозировать объем потребности в плановом периоде, позволяя не иметь на остатках в аптечных организациях неостребованное количество лекарственного препарата. Прогнозируемый рост выписываемого объема лекарственного препарата на примере рибосцикла позволил своевременно провести необходимые процедуры по дополнительной закупке лекарственного препарата – кривая красного цвета на диаграмме (рис. 2).

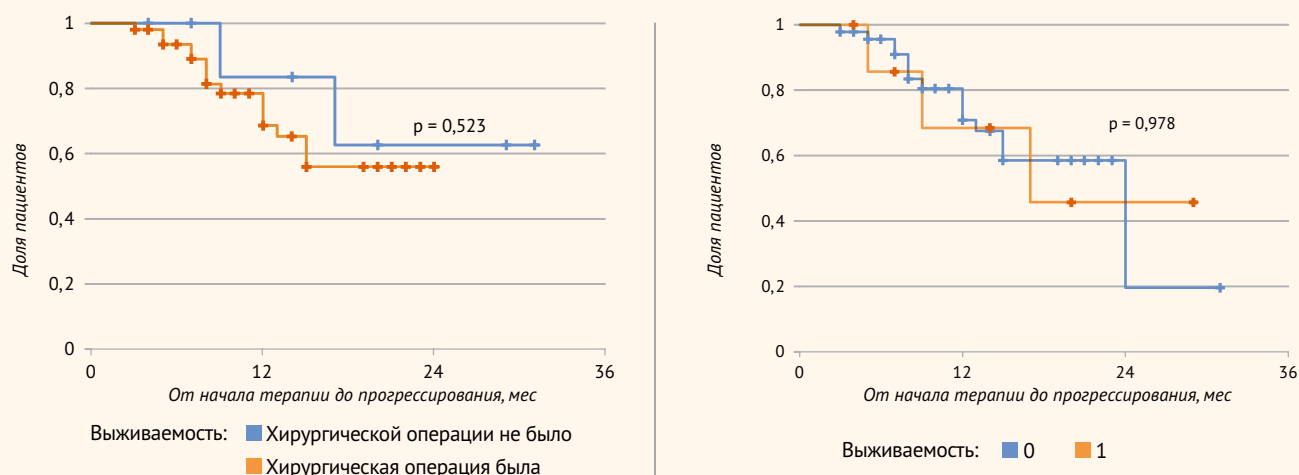
Формирование устойчивого учета пациентов позволило нам в дальнейшем осуществить сбор дополнительной клинической информации и оценить характер влияния оптимизации алгоритмов лекарственного обеспечения на собственную клиническую практику. Несмотря на существующую проблему позднего назначения ингибиторов циклинзависимых киназ, собственные предварительные результаты лечения рибосциклом больных HR+/Her-2- метастатическим РМЖ существенно не отличались от результатов мировой реальной клинической практики. Период клинического наблюдения составил 29 месяцев. Включались больные с различным функциональным статусом по шкале ECOG (ECOG 0 баллов – 37 пациентов (66,1%), ECOG 1 балл – 17 пациентов (30,4%), ECOG 2 балла – 2 пациента (3,5%)) (табл.). Медиана общей выживаемости к моменту окончания сбора данных (ноябрь 2022 г.) не достигнута. Живы и продолжали лечение и наблюдение 52 пациента (92,9%).

Медиана времени без прогрессирования также не была достигнута: прогрессирование заболевания на фоне комбинированной гормонотерапии с использованием рибосцикла было зарегистрировано у 19 больных (33,9%), 37 пациентов (66,1%) продолжали лечение в дальнейшем.

При оценке безрецидивной выживаемости эффективности комбинированной гормонотерапии с использованием рибосцикла не зависела от применения при прогрессировании HR+/Her-2- РМЖ после радикального лечения или назначении для лечения исходно метастатического РМЖ (66,0 против 66,7% соответственно; $p = 0,978$), а также от наличия в анамнезе хирургического лечения по поводу удаления первичного опухолевого узла (68,1% в группе с хирургическим лечением в анамнезе, 77,8% в группе без предшествующего хирургического лечения; $p = 0,523$) (рис. 3).

Учитывая, что низкая экспрессия PR и индекс пролиферативной активности Ki67 являются факторами неблагоприятного прогноза, мы рассмотрели эти показатели, выделив пограничные значения обоих на уровне 20%. Всего в анализ было включено 20 человек с низким уровнем экспрессии PR (35,7%), 36 пациентов (64,3%) с уровнем PR более 20%. Подразделение по величине индекса пролиферативной активности также с границей 20% оказалось практически равнозначным: 29 пациентов (51,8%) с высокими значениями Ki67, 27 пациентов (48,2%) с низкими значениями. Была показана лучшая эффективность рибосцикла в комбинации с эндокринотерапией у больных с высокими уровнями экспрессии PR как в случае цензурирования данных на уровне 12-месячной ВБП (55,0% в группе с низким и 88,9% в группе с высоким уровнем экспрессии PR; $p = 0,005$), так и при оценке расчетной 18-месячной ВБП (45,0% в группе с низким и 83,3% в группе с высоким уровнем экспрессии PR; $p = 0,003$) (рис. 4).

● **Рисунок 3.** Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия / отсутствия в анамнезе хирургического лечения по поводу HR+/Her-2- РМЖ (слева), в зависимости от наличия исходно метастатической болезни (справа)
● **Figure 3.** Progression-free survival rates according to the history of surgical treatment due to HR+/Her-2-BC (left), and according to the presence or absence of metastatic disease at baseline (right)



Примечание. 0 – пациенты с прогрессированием после радикального лечения РМЖ, 1 – пациенты с метастатическим РМЖ de nova.

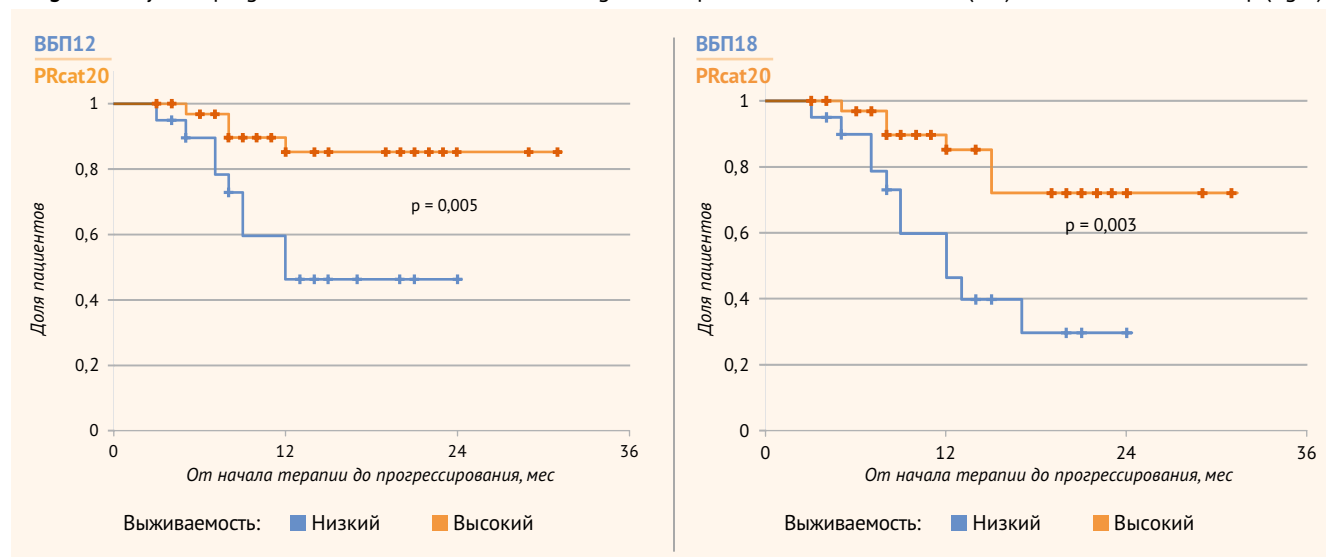
Однако, что касается значений индекса пролиферативной активности Ki67, несмотря на лучшую сбалансированность групп, оценка выживаемости на уровне 12 и 18 месяцев не была так однозначна. Оценка ВБП на уровне 12-месячного интервала наблюдения показала, что пациенты с низкими значениями Ki67 20% и менее имели лучшие показатели безрецидивной выживаемости (89,7%) по сравнению с больными с высоким индексом пролиферативной активности (63,0%) по данным иммуногистохимического исследования ($p = 0,035$), но при цензурировании данных на уровне ВПБ на 18 месяцев терапии статистическая достоверность результатов не была достигнута, несмотря на сохраняющийся разрыв в процентном соотношении (79,3% в группе с низким Ki67 и 59,3% в группе

с высоким Ki67; $p = 0,13$) (рис. 5). Не было показано изменения безрецидивной выживаемости у больных с различным статусом Her-2-neu (пациенты с неопределенным результатом иммуногистохимического анализа Her-2 (2+) в случае отсутствия амплификации гена Her-2-neu по данным метода гибридизации *in situ* (FISH) были отнесены к статусу «1+») ($p = 0,743$) (рис. 6).

Как было описано выше, рибоциклиб в регистрационных исследованиях применялся с различными гормонально-терапевтическими партнерами. В нашей клинической практике среди больных, включенных в анализ, традиционным явилось использование рибоциклиба с нестероидными ингибиторами ароматазы (ИА) анастрозолом или летрозолом или фулвестрантом в зависимости от предшествующей в анамнезе гормонотерапии предыдущих

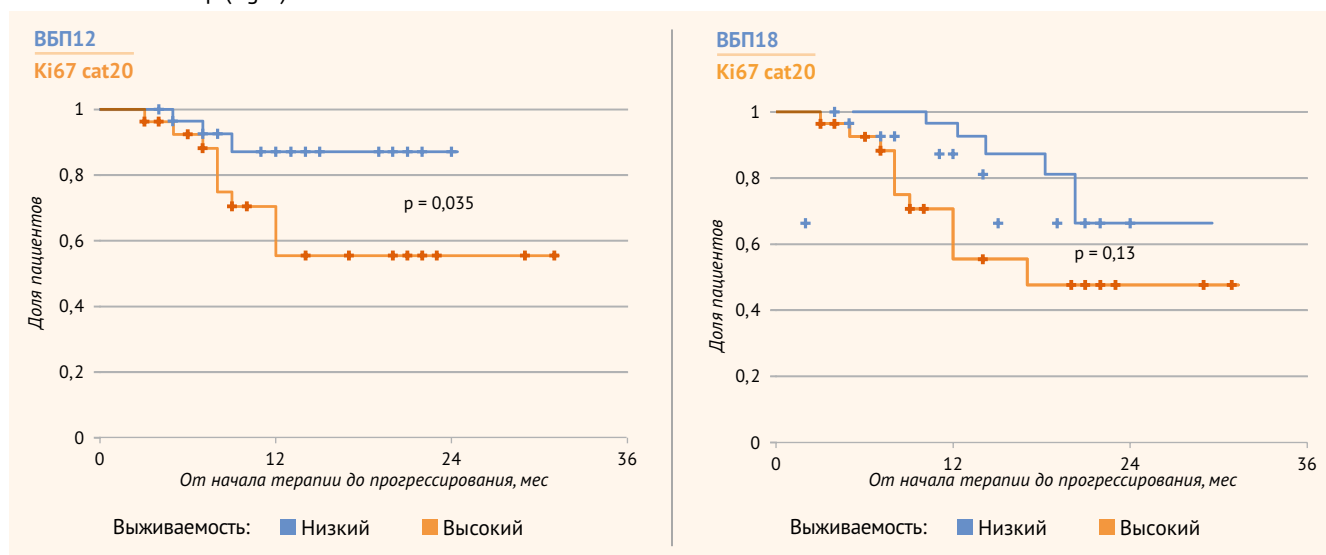
● **Рисунок 4.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии PR на 12 месяцев (слева) и 18 месяцев (справа) наблюдения

● **Figure 4.** Adjusted progression-free survival rates according to PR expression level at 12-month (left) and 18-month follow-up (right)



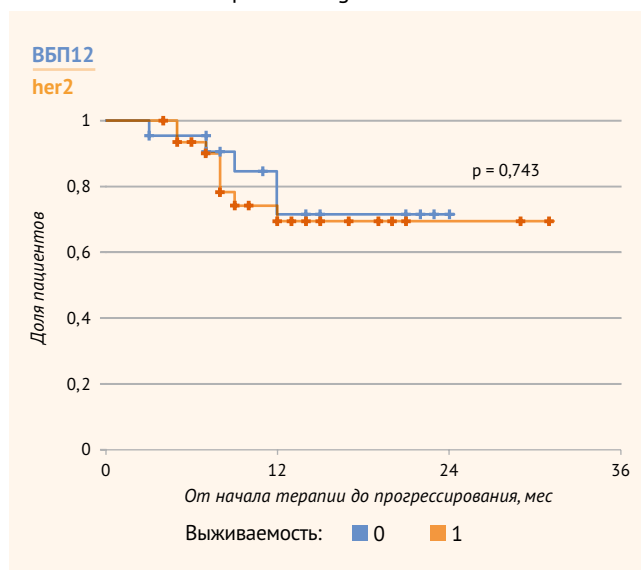
● **Рисунок 5.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования в зависимости от уровня индекса пролиферативной активности Ki67 на 12 месяцев (слева) и 18 месяцев (справа) наблюдения

● **Figure 5.** Adjusted progression-free survival rates according to Ki67 proliferative activity index level at 12-month (left) and 18-month follow-up (right)



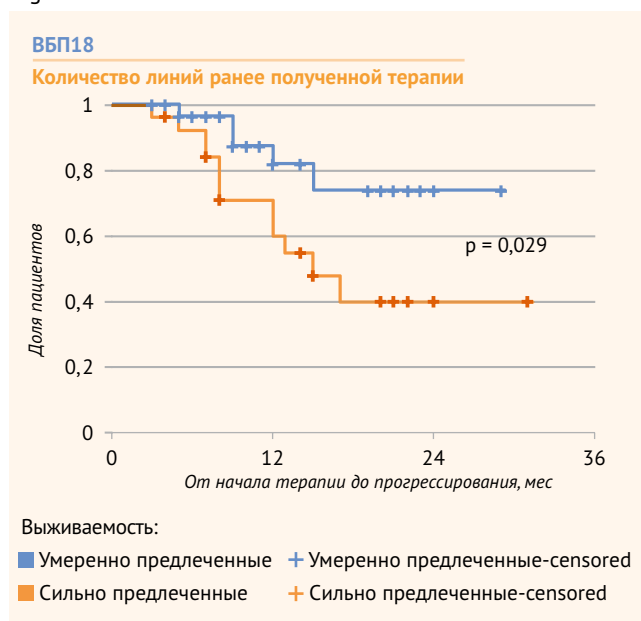
● **Рисунок 6.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования на 12 месяцев наблюдения в зависимости от статуса Her-2-neu

● **Figure 6.** Adjusted progression-free survival rates at 12-month follow-up according to Her-2-neu status



● **Рисунок 8.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования на 18 месяцев в зависимости от количества линий полученной терапии до назначения рибосиклиба

● **Figure 8.** Adjusted progression-free survival rates at 18 months according to the number of prior therapy lines before initiating treatment with ribociclib

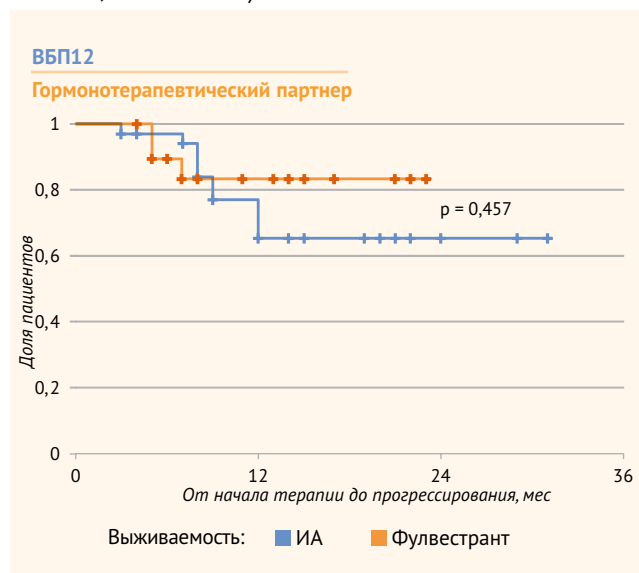


Примечание. Категория «умеренно предлеченные» – больные, получившие 2 и менее линий предшествующей терапии, категория «сильно предлеченные» – больные, получившие >2 линий предшествующей терапии.

линий. Всего в комбинации с нестероидными ИА рибосиклиб был использован у 35 больных (62,5%), в комбинации с фулвестрантом в стандартном режиме у 21 больного (37,5%). Овариальная супрессия (хирургическая или медикаментозная) проводилась всем больным, не достигшим менопаузы в момент назначения комбинированной гормонотерапии. Сочетаний рибосиклиба со стероидными

● **Рисунок 7.** Показатели скорректированной выживаемости без прогрессирования на 12 месяцев в зависимости от гормонотерапевтического партнера, применяемого в комбинации с рибосиклибом (ингибиторы ароматазы, анастрозол / летрозол, или фулвестрант)

● **Figure 7.** Adjusted progression-free survival rates at 12 months according to the endocrine therapy (ET) partner used in combination with ribociclib (aromatase inhibitors, anastrozole/letrozole, or fulvestrant)



ингибиторами ароматазы и селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов не было. В результате оценки влияния комбинаторного партнера на эффективность терапии рибосиклибом различий в выживаемости получено не было (71,4% в группе ИА против 85,7% в группе фулвестранта, $p = 0,457$) (рис. 7).

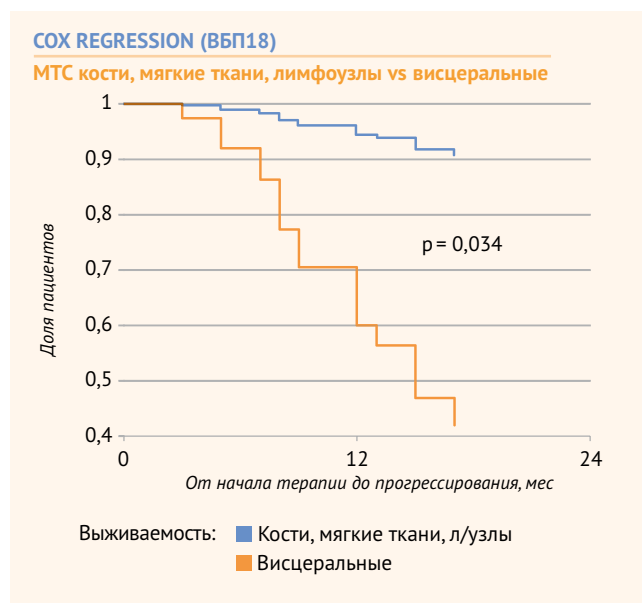
Анализ ВБП у больных в зависимости от объема предшествующей терапии показал, что пациенты, получившие >2 линий лекарственного лечения по поводу метастатической болезни до назначения комбинированной гормонотерапии с включением рибосиклиба ($n = 26$, 46,4%), имели сниженную ее эффективность по сравнению с менее предлеченными больными ($n = 30$, 53,6%): 83,3% больных в группе с меньшей «лекарственной нагрузкой» в анамнезе не имели прогрессирования к 18 месяцам терапии в отличие от группы с большим количеством линий терапии, в которой не прогрессировали к аналогичному интервалу времени приема комбинированной гормонотерапии только 53,8% больных, расчет ВБП на 18 месяцев достиг статистической достоверности ($p = 0,029$) (рис. 8).

Больные без висцерального метастатического поражения с метастазами в костях, лимфатических узлах и мягких тканях ($n = 19$, 33,9%) получали значимую пользу по сравнению с больными с локализацией метастатического процесса во внутренних органах ($n = 37$, 66,1%), однако медиана времени без прогрессирования не была достигнута ни в одной из указанных подгрупп (OR = 0,113; 95% ДИ от 0,02 до 0,85; $p = 0,034$) (рис. 9).

Таким образом, несмотря на ограничения, существующие в нашем исследовании реальной региональной

● **Рисунок 9.** Анализ скорректированной на 18 месяцев выживаемости методом стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса в зависимости от наличия / отсутствия висцеральных метастазов на момент назначения рибосиклиба

● **Figure 9.** Analysis of adjusted survival rates at 18 months using the stratified Cox proportional hazards model according to presence/absence of visceral metastases at the time of ribociclib administration



практики назначения ингибиторов CDK4/6 на примере рибосиклиба, нам удалось продемонстрировать результаты, максимально приближенные к данным проведенных ранее наблюдательных исследований. Преимущество в выживаемости получили больные, иммуногистохимические характеристики опухоли которых отличались высоким уровнем экспрессии прогестероновых рецепторов, низким уровнем индекса пролиферативной активности, отсутствием метастазов в висцеральных органах, а также с минимальным количеством линий лекарственной терапии в анамнезе. Организационные сложности в виде отсрочки назначения ингибиторов CDK4/6, связанные с длительностью процедуры закупки лекарственного препарата, обусловили необходимость формирования дополнительной лекарственной нагрузки в анамнезе у включенных в исследование больных с целью сдерживания прогрессирования метастатической. Централизация и персонификация лекарственного обеспечения позволили сохранить относительное постоянство когорты больных за счет своевременного информирования органа территориального здравоохранения

о необходимости дополнительных закупок препаратов, значительного снижения вероятности возникновения стрессорных факторов, связанных с отсутствием препарата в аптечной сети, произвести разносторонний анализ собственных регистров пациентов, выявить факторы, влияющие на эффективность терапии, выделить группы приоритета в назначении ингибиторов CDK4/6 на примере рибосиклиба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку лечение рака на сегодняшний день является крайне ресурсоемким процессом, становится очевидной необходимость слияния клинического и экономического понимания данного вопроса. В ряде случаев нагрузка на бюджет здравоохранения и клиническая польза от применения препарата бывают не ясны [30]. Применение CDK4/6 ингибиторов зарекомендовало себя как эффективная стратегия лекарственной терапии метастатического рака молочной железы, превосходящая химиотерапевтические режимы, однако эта тенденция характерна только для начальных линий лечения [31]. Кроме того, важным вопросом является понимание значения феномена ингибирования CDK4/6 как механизма изменения биологии опухоли и повышения ее чувствительности к последующим линиям терапии [32]. Нарращивание информированности клиницистов и формирование представлений об оптимальном времени назначения, идеальном «портрете» пациента, правильной последовательности линий терапии будут способствовать увеличению социальной эффективности лечения в целом. Координация лекарственного обеспечения на территориальном уровне с учетом особенностей каждого конкретного региона, анализ собственных клинических данных позволят выделить группы приоритета больных и сбалансировать бюджетную и медицинскую составляющие, упорядочив этапы лечения и улучшая его эффект. Также анализ собственной рутинной практики применения препарата даст возможность выявить существующие проблемы и вовремя провести работу по оптимизации традиционных алгоритмов. Синтез понимания клинических и организационных вопросов может быть важным инструментом повышения как клинической, так и экономической эффективности терапии HR+/Her-2- метастатического РМЖ с использованием CDK4/6 ингибиторов. 

Поступила / Received 03.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2023

Принята в печать / Accepted 05.06.2023

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 им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 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. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: Hertsen Moscow Research Institute of Oncology – branch of FSBI NMRR of the Ministry of Health of Russia; 2021. 252 p. 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.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) *Status of cancer care in Russia, 2021* Moscow: Hertsen Moscow Research Institute of Oncology –

- branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia; 2022. 239 p. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyaniye-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
3. O'Leary B., Finn R.S., Turner N.C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(7):417–430. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.26>.
 4. Vokinger K.N., Hwang T.J., Grischoff T., Reichert S., Tibau A., Rosemann T., Kesselheim A.S. Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):664–670. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30139-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30139-X).
 5. Cameron D., Kumar Sharma V., Biswas C., Clarke C., Chandiwana D., Pathak P. Cost-effectiveness of ribociclib versus palbociclib in combination with an aromatase inhibitor as first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer: analysis based on final OS results of MONALEESA-2 and PALOMA-2. *J Med Econ*. 2023;26(1):357–365. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2182051>.
 6. Başaran G.A., Twelves C., Diéras V., Cortés J., Awada A. Ongoing unmet needs in treating estrogen receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;63:144–155. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.002>.
 7. Lobbezoo D.J., van Kampen R.J., Voogd A.C., Dercksen M.W., van den Berkmoortel F., Smilde T.J. et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507–514. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2711-y>.
 8. Thangavel C., Dean J.L., Ertel A., Knudsen K.E., Aldaz C.M., Witkiewicz A.K. et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):333–345. <https://doi.org/10.1530/ERC-10-0262>.
 9. Shapiro G.I. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24(11):1770–1783. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.7689>.
 10. Senderowicz A.M. Development of cyclin-dependent kinase modulators as novel therapeutic approaches for hematological malignancies. *Leukemia*. 2001;15(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401994>.
 11. Senderowicz A.M. Novel direct and indirect cyclin-dependent kinase modulators for the prevention and treatment of human neoplasms. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;52(Suppl 1):S61–73. <https://doi.org/10.1007/s00280-003-0624-x>.
 12. Ingham M., Schwartz G.K. Cell-Cycle Therapeutics Come of Age. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2949–2959. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.0032>.
 13. Hosford S.R., Miller T.W. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT/mTOR pathways. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2014;7(7):203–215. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S52762>.
 14. 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>.
 15. 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>.
 16. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541–1547. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy155>.
 17. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
 18. 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>.
 19. Slamon DJ., 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>.
 20. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514–524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>.
 21. Lu Y.S., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Cardoso F., Harbeck N. 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>.
 22. Slamon DJ., Neven P., Chia S., Jerusalem G., De Laurentiis M., Im S. et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1015–1024. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353>.
 23. Li M., Chen S., Lai Y., Liang Z., Wang J., Shi J. et al. Integrating Real-World Evidence in the Regulatory Decision-Making Process: A Systematic Analysis of Experiences in the US, EU, and China Using a Logic Model. *Front Med*. 2021;8:669509. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.669509>.
 24. Flynn R., Plueschke K., Quinten C., Strassmann V., Duijnhoven R.G., Gordillo-Marañón M. et al. Marketing Authorization Applications Made to the European Medicines Agency in 2018–2019: What was the Contribution of Real-World Evidence? *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):90–97. <https://doi.org/10.1002/cpt.2461>.
 25. 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>.
 26. Campone M., De Laurentiis M., Zamagni C., Kudryavcev I., Agterof M., Brown-Glaberman U. et al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIb ComPLEEment-1 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193(1):95–103. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06543-1>.
 27. Cottu P., Ring A., Abdel-Razeq H., Marchetti P., Cardoso F., Salvador Boffill 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 IIb ComPLEEment-1 trial. *Breast*. 2022;62:75–83. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.01.016>.
 28. Wong V., de Boer R., Baron-Hay S., Blum R., Boyle F., Chua S. et al. Real-World Outcomes of Ribociclib and Aromatase Inhibitor Use in First Line Hormone Receptor Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(8):792–800. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.08.011>.
 29. Staropoli N., Geuna E., Rinaldi G., Bisagni G., Scotti V., Faggioni G. et al. Real-World Clinical Outcomes of Ribociclib in Combination with a Non-Steroidal Aromatase Inhibitor and a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist in Premenopausal HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Patients: An Italian Managed Access Program. *Curr Oncol*. 2022;29(9):6635–6641. <https://doi.org/10.3390/curroncol29090521>.
 30. Molto C., Hwang T.J., Borrell M., Andres M., Gich I., Barnadas A. et al. Clinical benefit and cost of breakthrough cancer drugs approved by the US Food and Drug Administration. *Cancer*. 2020;126(19):4390–4399. <https://doi.org/10.1002/cncr.33095>.
 31. 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).
 32. Pandey P., Khan F., Upadhyay T.K., Sharangi A.B. Deciphering the Immunomodulatory Role of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2236. <https://doi.org/10.3390/ijms24032236>.

Вклад авторов:

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

Написание текста – А.Ю. Горяинова

Перевод на английский язык – А.И. Стукань

Проверка критически важного интеллектуального содержания – С.В. Шаров

Анализ материала – А.Ю. Горяинова, А.И. Стукань, Д.Н. Кугаевский

Окончательное утверждение для публикации статьи – Р.А. Мурашко

Contribution of authors:*Study concept and design* – Alla Yu. Goryainova, Elena V. Lyamar*Text development* – Alla Yu. Goryainova*Translation into English* – Anastasia I. Stukan*Revision of critically important intellectual content* – Sergey V. Sharov*Material analysis* – Alla Yu. Goryainova, Anastasia I. Stukan, Dmitry N. Kugaevsky*Final approval for publication of the article* – Roman A. Murashko**Информация об авторах:**

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

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

Шаров Сергей Викторович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственному обеспечению, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>; dr_sch@mail.ru

Дмитрий Николаевич Кугаевский, провизор координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; <https://orcid.org/0009-0005-6153-3059>; lgotakuban@gmail.com

Стукань Анастасия Игоревна, к.м.н., врач-онколог координационного отдела лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер № 1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>; jolie86@bk.ru

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

Information about the authors:

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

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

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

Dmitry N. Kugaevsky, Pharmacist, Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-6153-3059>; lgotakuban@gmail.com

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

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

Моделирование влияния расширения практики применения препарата осимертиниба в качестве адъювантной терапии НМРЛ с мутациями гена *EGFR* на снижение смертности от новообразований в Российской Федерации

Н.А. Авксентьев^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>, na@nifi.ru

А.С. Макаров³, <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>, am@health-ma.ru

Н.Н. Сисигина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>, sisigina@nifi.ru

¹ Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3, стр. 2

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82, стр. 1

³ ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; 109378, Россия, Москва, Волгоградский проспект, д. 157, корп. 1

Резюме

Введение. При выявлении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) на ранних стадиях и проведении резекции опухоли долгое время единственным вариантом адъювантной терапии являлись препараты платины. Осимертиниб – ингибитор тирозинкиназы *EGFR*, доказывавший свою эффективность в качестве адъювантной терапии у пациентов с НМРЛ.

Цель. Оценить эффект от расширения применения осимертиниба в качестве адъювантной терапии *EGFR*+ НМРЛ в снижении смертности от злокачественных новообразований.

Материалы и методы. По данным РКИ ADAURA, осимертиниб приводит к значительному снижению риска рецидива или смерти: отношение рисков 0,17; 99%-ный доверительный интервал: 0,11–0,26, $p < 0,001$. Однако долгосрочные данные об общей выживаемости пациентов в литературе отсутствуют. В рамках исследования была предложена модель, которая на горизонте 10 лет описывает время рецидивов и дожитие пациентов при наличии или отсутствии применения осимертиниба в качестве адъювантной терапии НМРЛ. Кроме того, была проведена оценка дополнительных затрат, связанных с расширением практики применения осимертиниба.

Результаты. Лечение осимертинибом в адъювантной терапии НМРЛ может быть показано 1 280 пациентам ежегодно. Учитывая, что до 450 пациентов уже получают осимертиниб в адъювантной терапии, дополнительно препарат может быть показан 830 пациентам ежегодно. Если все они станут получать осимертиниб, смертность от новообразований может быть снижена на 683 случая за десять лет, что позволит увеличить долю пациентов, находящихся на учете пять и более лет (по поводу всех ЗНО), на 0,006 процентных пункта, а среди пациентов с раком легкого – на 0,231 процентных пункта. При этом дополнительные затраты бюджетной системы РФ оцениваются в 2,2 млрд руб. в год.

Выводы. Применение осимертиниба в адъювантной терапии *EGFR*+ НМРЛ ведет к количественно измеримому вкладу в снижении смертности от ЗНО в России.

Ключевые слова: рак легкого, осимертиниб, общая выживаемость, смертность от ЗНО, анализ влияния на бюджет, адъювантная терапия, ингибитор тирозинкиназы *EGFR*

Благодарности. Статья подготовлена в рамках выполнения научно-исследовательской работы государственного задания РАНХиГС.

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н. Моделирование влияния расширения практики применения препарата осимертиниба в качестве адъювантной терапии НМРЛ с мутациями гена *EGFR* на снижение смертности от новообразований в Российской Федерации. *Медицинский совет*. 2023;17(11):132–141. <https://doi.org/10.21518/ms2023-210>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Expanding the usage of osimertinib as adjuvant therapy for *EGFR*-mutated NSCLC: a model-based assessment of its impact on reducing cancer mortality in Russia

Nikolay A. Avxentyev^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>, na@nifi.ru

Alexander S. Makarov³, <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>, am@health-ma.ru

Natalya N. Sisigina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9130-2343>, sisigina@nifi.ru

¹ Financial Research Institute; 3, Bldg. 2, Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia

² Russian Academy of National Economy and Public Administration; 82, Bldg. 1, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia

³ Health and Market Access Consulting LLC; 157, Bldg. 1, Volgogradsky Ave., Moscow, 109378, Russia

Abstract

Introduction. Platinum-based chemo have long been the only option for adjuvant therapy after tumor resection in early-stage NSCLC. Osimertinib is EGFR tyrosine kinase inhibitor which demonstrated efficacy as adjuvant therapy in patients with NSCLC.

Aim. To evaluate the effects of expanding the use of osimertinib as adjuvant therapy for EGFR+ NSCLC on reducing cancer mortality in Russia.

Materials and methods. According to the ADAURA clinical trial, osimertinib has shown a significant reduction in the risk of recurrence or death, with hazard ratio of 0.17 and a 99% confidence interval of 0.11–0.26, $p < 0.001$. However, long-term overall survival data is not yet available in the literature. To evaluate the potential benefits of osimertinib as an adjuvant therapy for EGFR+ NSCLC, a model was proposed, which aims to describe the time to recurrence and overall survival of patients over a 10-year horizon, with or without use of osimertinib. We also evaluated the additional costs associated with expanding the use of osimertinib for this particular indication.

Results. In Russia, the use of osimertinib as an adjuvant therapy for NSCLC has the potential to benefit approximately 1 280 patients annually. Currently, around 450 patients are already receiving osimertinib as adjuvant therapy, leaving room for an additional 830 patients to be considered for this treatment option. If all eligible patients receive osimertinib, it is estimated that there could be a reduction of 683 cancer-related deaths over a span of 10 years. The long-term effects of osimertinib are particularly noteworthy, as they can positively impact the proportion of patients registered for five or more years by an increase of 0.006 percentage points, and among lung cancer patients by 0.231 percentage points. The additional costs associated with this expansion are estimated at 2.2 billion rubles per year.

Conclusions. The use of osimertinib as an adjuvant therapy for EGFR+ NSCLC has a significant and quantifiable impact on reducing cancer-related mortality in Russia.

Keywords: lung cancer, osimertinib, overall survival, cancer mortality, budget impact analysis, adjuvant therapy, EGFR tyrosine kinase inhibitor

Acknowledgements. The article was prepared as part of the implementation of a research project under the state assignment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration.

For citation: Avxentyev N.A., Makarov A.S., Sisigina N.N. Expanding the usage of osimertinib as adjuvant therapy for EGFR-mutated NSCLC: a model-based assessment of its impact on reducing cancer mortality in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):132–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-210>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные образования (ЗНО) являются одной из ведущих причин смерти населения Российской Федерации, занимая второе место в структуре смертности после болезней системы кровообращения. В структуре смертности населения РФ от ЗНО наибольший удельный вес приходится на ЗНО трахеи, бронхов и легких – 16,8% [1].

Наиболее распространенным гистологическим типом рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), на который приходится до 80–85% от общего числа случаев рака легкого. Около 10–15% пациентов с НМРЛ в США и Европе, а также от 30 до 40% пациентов в Азии имеют мутации в гене *EGFR*, что делает их подходящими для лечения ингибиторами тирозинкиназы EGFR, блокирующими сигнальные пути, которые контролируют рост опухолевых клеток [2–4]. Несмотря на то что в большинстве случаев пациенты с НМРЛ диагностируются на поздних стадиях болезни, когда оперативное вмешательство провести уже невозможно, значительное число пациентов (по оценкам, до 25–30%) на момент установления диагноза имеют операбельную опухоль [5, 6].

При этом если при лечении поздних стадий НМРЛ ИТК EGFR являются признанными стандартами терапии, то для ранних стадий НМРЛ единственной опцией адъювантной терапии до недавнего времени являлась химиотерапия в связи с отсутствием доказательств эффективности ИТК EGFR у данной когорты пациентов. В связи с этим у значительной части пациентов с операбельным НМРЛ возникал рецидив заболевания, несмотря на полную резекцию опухоли. Прорыв в части адъювантной терапии EGFR НМРЛ был достигнут некоторое время назад в связи с появлением ИТК EGFR третьего поколения – осимертиниба.

По итогам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого международного исследования III фазы ADAURA адъювантная терапия осимертинибом приводит к существенному снижению риска рецидива или смерти (отношение рисков (ОР, англ. *hazard ratio*) 0,17; 99% доверительный интервал (ДИ): 0,11–0,26, $p < 0,001$). Однако на момент публикации первых результатов исследования ADAURA [7] данные об общей выживаемости (ОВ) пациентов были предварительными в связи с малым числом наблюдаемых событий. Таким образом, остается открытым вопрос о наличии или

отсутствии преимуществ в ОВ при применении осимертиниба в адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ.

Целью исследования является оценка вклада расширения практики применения осимертиниба в качестве адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ на снижение смертности населения РФ от злокачественных новообразований на горизонте 10 лет.

Для достижения поставленной цели на первом этапе анализа была разработана методика оценки долгосрочной ОВ пациентов, получающих или не получающих адъювантную терапию осимертинибом на основании доступных на момент проведения анализа данных. На втором этапе, на основании собственной методики была проведена оценка вклада практики расширения применения осимертиниба в качестве адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ в снижении смертности населения РФ от злокачественных новообразований, а также (учитывая долгосрочный характер эффекта от данного препарата) в увеличении доли пациентов, состоящих на диспансерном учете пять и более лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рассматриваемые показания и варианты сравнения

Настоящее исследование выполнялось в отношении одного из зарегистрированных показаний препарата осимертиниб: «адъювантная терапия НМРЛ у взрослых пациентов после полной резекции опухоли в случае наличия в опухолевых клетках мутаций в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)».

Рассматривалось применение следующих альтернативных вариантов терапии:

1. Осимертиниб в режиме применения 80 мг 1 раз в сутки ± адъювантная платиносодержащая химиотерапия (по выбору врача).
2. Адъювантная платиносодержащая химиотерапия или отсутствие терапии (по выбору врача).

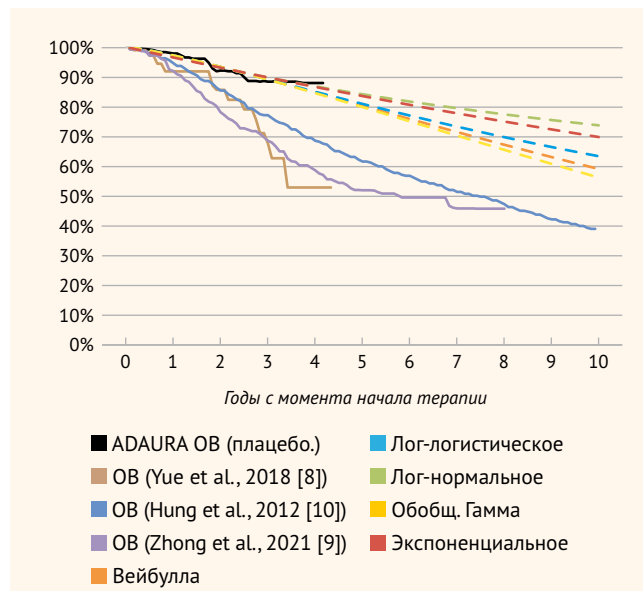
Долгосрочная оценка общей выживаемости пациентов

В связи с длительным течением НМРЛ при выявлении на ранних стадиях, для демонстрации эффекта от внедрения осимертиниба в рутинную практику адъювантной терапии было принято решение осуществить расчеты на десятилетнем горизонте. Однако, поскольку на момент проведения исследования опубликованные данные об общей выживаемости по итогам РКИ ADAURA [7] ограничивались чуть более чем четырьмя годами, перед нами встала задача долгосрочного прогнозирования общей выживаемости при использовании вышеуказанных вариантов терапии НМРЛ.

На первом этапе нами была предпринята попытка экстраполяции кривых ОВ из исследования ADAURA [7] путем подбора параметров стандартных статистических распределений, наилучшим образом описывающих исследуемые взаимосвязи. Для получения оценок параметров распределений и значений информационных критериев Акаике (AIC) использовалась библиотека "flexsurv" в среде программирования R.

● **Рисунок 1.** Графики экстраполированных кривых общей выживаемости в сценарии отсутствия адъювантной терапии и по результатам исследований реальной клинической практики лечения ранних стадий НМРЛ

● **Figure 1.** Plots of extrapolated overall survival curves in the scenario of no adjuvant therapy and from studies of real clinical practice in the treatment of early stages of NSCLC



Примечание: составлено авторами на основании собственных расчетов и источников [8–10]. ОВ – общая выживаемость.

Для валидации полученного результата графики экстраполированных кривых в сценарии отсутствия адъювантной терапии (текущей практике) были наложены на кривые, опубликованные по результатам исследований реальной клинической практики лечения ранних стадий НМРЛ [8–10]. Представленный на рис. 1 результат свидетельствует о низком качестве прогнозирования, поскольку полученные оценки ОВ оказываются сильно переоценены (экстраполированные кривые значительно выше опубликованных в литературе по результатам изучения реальной клинической практики [8–10]). Одной из возможных причин подобного результата является тот факт, что экстраполяция была построена на небольшом количестве данных по результатам исследования ADAURA [7], что, в свою очередь, не позволило оценить реальные тенденции общей выживаемости. Однако данное ограничение может быть решено посредством построения более сложной математической модели и использованием большего количества данных.

Таким образом, для оценки общей выживаемости пациентов при применении рассматриваемых вариантов было принято решение использовать марковскую модель прогрессирования НМРЛ, предполагающую следующие последовательные взаимоисключающие состояния, в которых могут находиться пациенты:

1. Адъювантная терапия НМРЛ после резекции опухоли.
2. Первая линия терапии местнораспространенного или метастатического НМРЛ (мНМРЛ).
3. Вторая линия терапии мНМРЛ.
4. Паллиативное лечение.
5. Смерть.

Графически структура разработанной модели представлена на *рис. 2*. Варианты терапии пациентов с НМРЛ, рассмотренные в модели, представлены в *табл. 1*.

В зависимости от варианта сравнения все пациенты в первый период моделирования либо получали осимертиниб в качестве адъювантной терапии, либо его не получали. После прохождения одного периода моделирования пациенты могли:

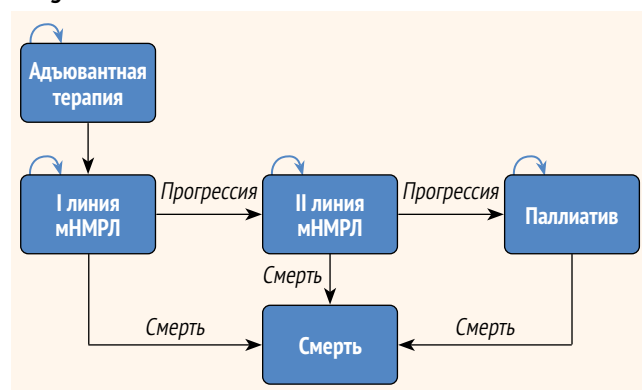
- остаться в прежнем состоянии;
- перейти в последующее состояние вследствие развития рецидива.

После первого рецидива предполагалось, что пациенты могли либо остаться в текущем состоянии, либо при развитии очередного рецидива перейти к следующей линии терапии, либо перейти в конечное состояние – «смерть».

В качестве оценок выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в модели использовались данные, опубликованные по итогам клинических исследований ADAURA [7] (для осимертиниба и плацебо

● **Рисунок 2.** Марковская модель исследования

● **Figure 2.** Markov model structure



в адъювантной терапии НМРЛ только в части ВБП), Impower150 [11] (для схемы терапии АТЕ + БЕВ + ЦИС), TREAT [12] – ПЕМ + ЦИС, применения бевацезумаба в комбинации с ХТ [13] – БЕВ + ПЕМ + ЦИС, LUX-LUNG-3 [14] – афатиниб, NCT00322452 [15] – гефитиниб, EURTAC [16] – эрлотиниб, применения доцетаксела [17], FLAURA [18] – осимертиниб (при рецидиве НМРЛ).

Поскольку в основном данные были опубликованы за период менее десяти лет, применялась методика экстраполяции опубликованных данных путем подбора параметров стандартных распределений, наиболее точно описывающих изучаемые взаимосвязи.

Исходя из указанных вероятностей, был произведен расчет распределения пациентов по состояниям модели в каждом из вариантов сравнения за 10-летний период. В качестве итоговой оценки общей выживаемости использовалась доля пациентов, не находящихся в состоянии «смерть».

На основе полученных оценок общей выживаемости для каждого варианта сравнения были рассчитаны:

- Доля пациентов, живущих на момент окончания периода моделирования (10 лет).
- Медиана общей выживаемости (время, к которому доживает ровно 50% пациентов).
- Среднее число лет жизни за период моделирования (площадь под кривой ОВ).

Кроме того, при помощи модели пропорциональной регрессии Кокса [19] мы также оценили отношение рисков смерти при применении осимертиниба в качестве адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ по сравнению с плацебо, а также рассчитали соответствующий 95%-ный доверительный интервал.

Для проверки стабильности полученных результатов был использован вероятностный анализ чувствительности

● **Таблица 1.** Варианты терапии пациентов с НМРЛ, рассмотренные в модели

● **Table 1.** Therapy options for patients with NSCLC considered in the model

Клиническая ситуация	Вариант 1	Вариант 2
Адъювантная терапия	Осимертиниб (80 мг 1 раз в сутки) +/- платиносодержащая ХТ (по выбору врача) – 100%	+/- платиносодержащая ХТ (по выбору врача) – 100%
Рецидив после адъювантной терапии – I линия терапии	Платиносодержащая ХТ: • АТЕ+БЕВ+ЦИС – 40% • ПЕМ+ЦИС – 20% • БЕВ+ПЕМ+ЦИС – 20%	• Осимертиниб (80 мг 1 раз в сутки) – 60% • Афатиниб (50 мг 1 раз в сутки) – 20% • Гефитиниб (250 мг 1 раз в сутки) – 20% • Эрлотиниб (150 мг 1 раз в сутки) – 0%
Лечение после второго рецидива – II линия терапии	Доцетаксел (75 мг/м ² каждые 3 нед.) – 100%	После осимертиниба в I линии: • АТЕ+БЕВ+ЦИС – 40% • ПЕМ+ЦИС – 40% • БЕВ+ПЕМ+ЦИС – 20% После иных препаратов в I линии: • Осимертиниб (80 мг 1 раз в сутки) – 25% • АТЕ+БЕВ+ЦИС – 30% • ПЕМ+ЦИС – 30% • БЕВ+ПЕМ+ЦИС – 15%
Последующее лечение рецидива после терапии II линии	Паллиативное лечение – 100%	Паллиативное лечение – 100%

Примечание: АТЕ – атезолиумаб (1200 мг каждые 3 нед.), БЕВ – бевацизумаб (7,5 мг/кг каждые 3 нед.), ЦИС – цисплатин (75 мг/м² каждые 3 нед.), ПЕМ – пеметрексед (500 мг/м² каждые 3 нед.).

с помощью метода Монте-Карло. Критерием результатов для анализа чувствительности был ОР смерти при применении осимертиниба по сравнению с отсутствием адъювантной терапии. Для проведения анализа чувствительности было выполнено 10 тыс. симуляций, в которых использовались случайно сгенерированные значения параметров. В ходе анализа чувствительности рассматривались следующие параметры, влияющие на результат:

1. Значения параметров распределений, используемых для экстраполяции кривых ВБП и ОВ при использовании рассмотренных вариантов сравнения (т. е. вероятности переходов между состояниями модели).
2. Частота назначения рассматриваемых вариантов терапии в I и II линиях метастатического НМРЛ.

Кроме того, были рассчитаны затраты на лекарственную терапию во всех рассмотренных состояниях модели в соответствии с режимами применения, указанными в клинических рекомендациях, и ценами, определенными на основании Государственного реестра предельных отпускных цен. Затраты на платиносодержащую адъювантную ХТ не учитывались, поскольку в обоих сценариях моделирования предполагалась одинаковая длительность, состав и вероятность назначения адъювантной ХТ.

Оценка численности целевой популяции исследования

Для определения численности целевой популяции пациентов, доступных для терапии ежегодно, использовался комплексный подход: расчет численности

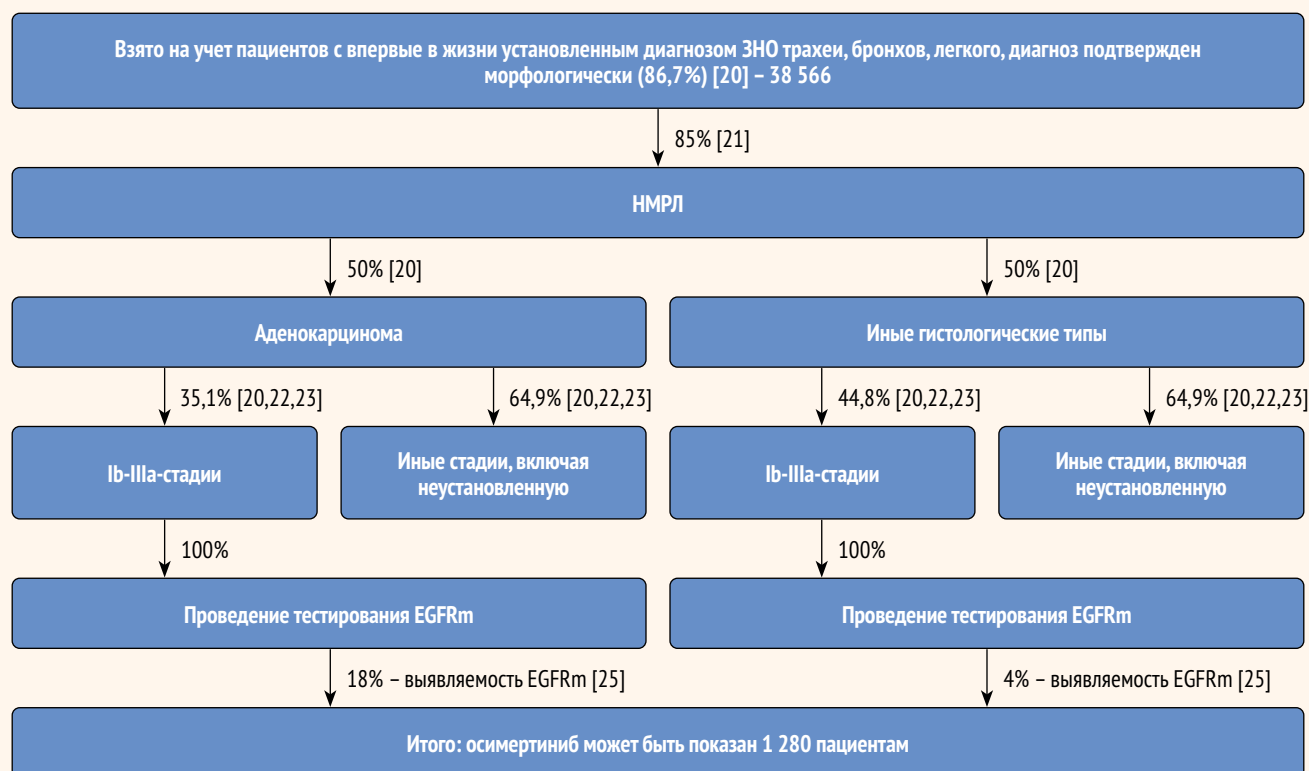
целевой популяции на основании данных официального статистического наблюдения и данных эпидемиологических исследований, обнаруженных в результате систематического поиска (рис. 3). Согласно полученным оценкам, до 1 280 пациентов ежегодно могут получать осимертиниб в адъювантной терапии. По данным производителя по состоянию на октябрь 2022 г., в текущей практике до 450 пациентов получают осимертиниб по рассматриваемому показанию. Таким образом, потенциал для расширения практики применения осимертиниба в адъювантной терапии EGFR+ НМРЛ составляет до 830 человек.

Оценка вклада в снижение смертности

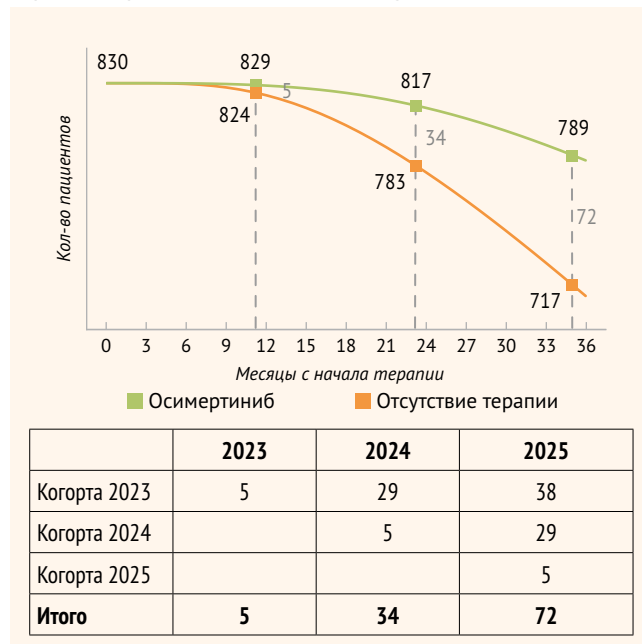
Оценка вклада расширения практики применения осимертиниба в снижении смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных) основывалась на представленной ранее методике [26]. Оценка проводилась для двух ключевых показателей: смертность от новообразований (в т. ч. злокачественных) и доля больных, находящихся на учете пять и более лет (как по поводу любых ЗНО, так и ЗНО трахеи, бронхов, легкого).

Предположим, что к терапии осимертинибом ежегодно может дополнительно приступать по 830 пациентов. Используя полученные при помощи математического моделирования оценки ОВ, можно оценить количество выживших пациентов в когорте получавших осимертиниб к концу первого года терапии, которое составит 829 человек, а в когорте не получавших

- **Рисунок 3.** Оценка ежегодного количества пациентов, которые могли бы приступить к терапии осимертинибом по показанию адъювантная терапия EGFRm+ НМРЛ [20–25]
- **Figure 3.** Estimated annual number of patients who could start osimertinib therapy for EGFRm+ NSCLC adjuvant therap [20–25]



● **Рисунок 4.** Графическое представление методики оценки вклада препарата в снижение смертности от новообразований
 ● **Figure 4.** Graphical concept of the methodology for assessing the drug's contribution to reducing neoplastic mortality

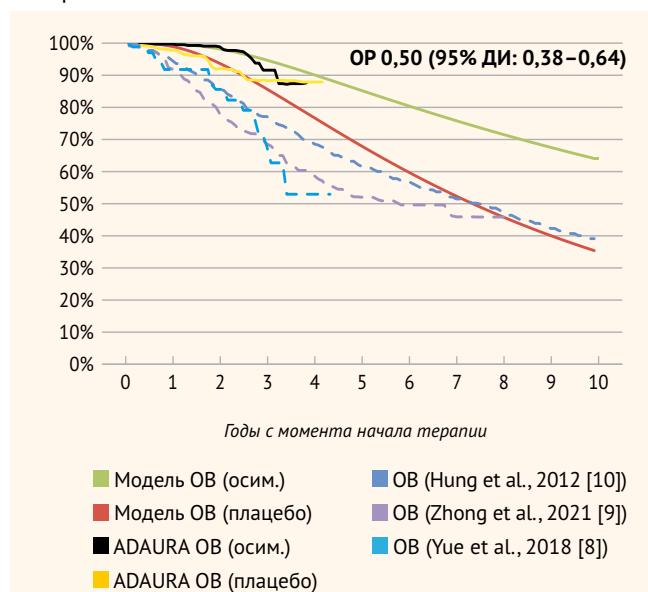


осимертиниб – 824 пациента (рис. 4). Таким образом, благодаря расширению практики применения осимертиниба может быть предотвращено 5 случаев смерти за первый год.

Чтобы оценить количество предотвращенных смертей за второй год, необходимо рассчитать разницу между количеством смертей в этот промежуток времени в когорте получавшей осимертиниб ($829 - 817 = 12$ человек) и количеством смертей в когорте не получавшей терапию ($824 - 783 = 41$ человек). Таким образом, количество предотвращенных смертей в этой когорте за второй год составляет $41 - 12 = 29$ случаев. Кроме того, во втором году приступает к терапии новая когорта численностью в 830 пациентов. Соответственно, в этой когорте также может быть предотвращено до 5 случаев смерти, а общее число предотвращенных смертей за второй год составит 34 случая. Накопленным итогом за два года количество предотвращенных смертей составляет 39 случаев. Подобные расчеты были проведены для каждого года на горизонте исследования в 10 лет.

Численность контингента больных, находящихся на учете пять и более лет (как по поводу любых ЗНО, так и ЗНО трахеи, бронхов, легкого), предполагалась равной фактическому значению за 2021 г. в сценарии текущей практики, а в сценарии предполагаемой практики (с учетом расширения числа назначений осимертиниба в адъювантной терапии НМРЛ) корректировалась на численность предотвращенной смертности от НМРЛ за пять и более лет назад (принцип прочих равных). При этом значения за 2021 г. использовались в качестве базовых: общее число больных, находившихся на учете на конец года по поводу любых ЗНО, – 3 940 529 человек (из них пять и более лет – 2 262 078 человек, или 57,406%),

● **Рисунок 5.** Результаты моделирования по сравнению с опубликованными данным РКИ ADAURA и исследованиями реальной клинической практике по общей выживаемости
 ● **Figure 5.** Modelling results on overall survival compared with published ADAURA trial data and real-world clinical trials



ОВ – общая выживаемость

а по поводу ЗНО трахеи, бронхов, легкого – 138 854 человека (из них пять и более лет – 62 464 человека, или 44,985%) (Анон., б.д.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Долгосрочная выживаемость пациентов, получавших варианты сравнения

Результаты моделирования кривых ОВ пациентов при использовании рассматриваемых вариантов терапии, а также сравнение полученной кривой ОВ с данными, опубликованными по итогам РКИ ADAURA (Анон., n.d.) и исследованиями реальной клинической практики, приведены на рис. 5.

К моменту окончания моделирования через 120 мес. после начала терапии было живо 64,0% пациентов, получавших осимертиниб в качестве адъювантной терапии, в то время как в сценарии без осимертиниба в адъювантной терапии – 35,3% (табл. 2).

Медиана ОВ по данным моделирования не была достигнута в сценарии «Осимертиниб» и составила 88 мес. в сценарии «Отсутствие терапии» (в базовом сценарии).

За период моделирования среднее количество лет жизни пациента, получавшего осимертиниб, составило 8,5 года, а в сценарии отсутствия терапии – 6,9 года.

Отношение рисков смерти для осимертиниба, по сравнению с отсутствием терапии, составило 0,50 (95% ДИ: 0,38–0,64). Таким образом, по итогам проведенного анализа применение осимертиниба в адъювантной терапии позволяет статистически значимо увеличить ОВ больных, по сравнению с плацебо, снизив соответствующий риск на 50%.

● **Таблица 2.** Оценка значений ОВ по результатам моделирования по сравнению с опубликованными данными РКИ ADAURA при применении осимертиниба и отсутствии адъювантной терапии у пациентов с EGFR+ HMPЛ

● **Table 2.** Overall survival in the model compared with ADAURA trial data for osimertinib and placebo in patients with EGFR+ NSCLC

Временной период	Осимертиниб		Плацебо	
	Модель	ADAURA	Модель	ADAURA
12 мес.	99,8%	99,8%	99,2%	97,8%
24 мес.	98,4%	98,9%	94,3%	92,1%
36 мес.	95,1%	91,6%	86,4%	88,3%
48 мес.	90,5%	-	77,5%	87,9%
60 мес.	85,7%	-	68,6%	-
72 мес.	80,8%	-	60,3%	-
84 мес.	76,2%	-	52,9%	-
96 мес.	71,8%	-	46,2%	-
108 мес.	67,8%	-	40,4%	-
120 мес.	64,0%	-	35,3%	-

● **Таблица 3.** Вклад расширения практики применения осимертиниба в адъювантной терапии EGFR+ HMPЛ в снижение смертности от новообразований

● **Table 3.** Effects of expanding the use of osimertinib as adjuvant therapy for EGFR+ NSCLC on reducing cancer mortality

Показатель	2027 г.	2030 г.	2032 г.
Возможное кол-во предотвращенных смертей (накопленным итогом с 2023 г.), случаев	176	456	683
Возможное кол-во предотвращенных смертей (за год), случаев	69	104	116
Доля пациентов, находящихся на учете 5+ лет (все ЗНО), %	57,406%	57,409%	57,411%
Рост доли пациентов, находящихся на учете 5+ лет (все ЗНО), процентных пунктов	0,001	0,004	0,006
Доля пациентов, находящихся на учете 5+ лет (ЗНО трахеи, бронхов, легкого), процентных пунктов	45,016%	45,127%	45,216%
Рост доли пациентов, находящихся на учете 5+ лет (ЗНО трахеи, бронхов, легкого), процентных пунктов	0,031	0,141	0,231

Примечание: результаты приведены на конец года.

Вклад расширения практики применения осимертиниба в снижение смертности от новообразований (в т. ч. злокачественных) и анализ влияния на бюджет терапии

Если начиная с 2023 г. ежегодно все 1 280 доступных для терапии пациентов будут приступать к адъювантной терапии осимертинибом EGFR+ HMPЛ (вместо 450 пациентов, как в 2022 г.), то через пять лет, в 2027 г., удастся предотвратить 69 смертей за год, через восемь лет, в 2030 г., – 104 смерти за год, а через десять лет, в 2032 г., – 116 смертей за год. Суммарное количество предотвращенных смертей за десять лет анализа (с 2023 по 2032 г.) составит 683 случая.

С учетом долгосрочного характера действия препарата снижение смертности позволит увеличить долю пациентов, находящихся на учете пять и более лет. При прочих равных данный показатель в разрезе пациентов с любыми ЗНО вырастет с 57,405% в 2021 г. до 57,406% к 2027 г. (на 0,001 процентный пункт), к 2030 г. – до 57,409% (на 0,004 процентных пункта) и к 2032 г. – до 57,411% (на 0,006 процентных пункта).

В разрезе только ЗНО трахеи, бронхов, легкого доля пациентов, находящихся на учете пять и более лет, вырастет с 44,985% в 2021 г. до 45,016% к 2027 г. (на 0,031 процентных пункта), до 45,127% к 2030 г. (на 0,141 процентных пункта) и до 45,216% к 2032 г. (на 0,231 процентных пункта) (табл. 3).

Анализ влияния на бюджет

Средние расходы на ведение одного пациента, с учетом выбытия с терапии по мере прогрессии заболевания и перехода на последующие линии терапии, в сценарии анализа без применения осимертиниба в адъювантной терапии HMPЛ оцениваются в 255 672 руб. в первом году с момента начала терапии и 7 119 865 руб. за десять лет с момента начала терапии. Применение осимертиниба в адъювантной терапии увеличивает оценку затрат до 3 351 693 руб. в первом году и до 11 575 246 руб. за десять лет с момента начала терапии (табл. 4).

Дополнительные затраты бюджета на обеспечение осимертинибом 830 дополнительных пациентов в год оцениваются в 21,6 млрд руб. за период с 2023 по 2032 г. (2,2 млрд руб. в год).

ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании осимертиниба выживаемость без рецидива заболевания существенно улучшается, что приводит к более высокой общей выживаемости пациентов, чем при использовании плацебо. Это объясняется тем, что более эффективный контроль заболевания позволяет избежать его рецидива, что, в свою очередь, снижает риск смерти. Полученные результаты говорят о существенных преимуществах в ОВ при применении осимертиниба в качестве адъювантной терапии EGFR+ HMPЛ.

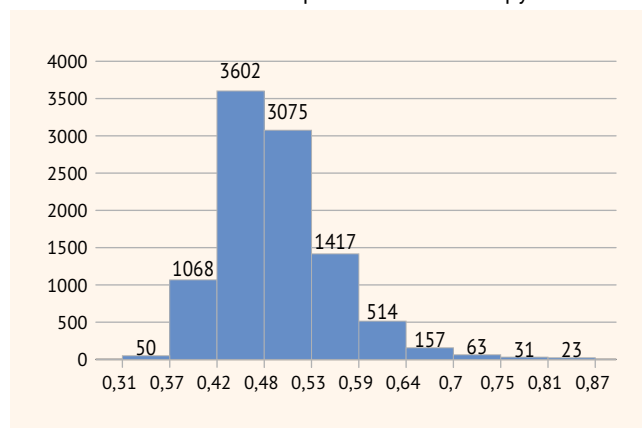
На рис. 6 показано, как изменение предпосылок моделирования может повлиять на оценку ОР смерти при использовании осимертиниба и отсутствии терапии. Согласно полученным результатам, ни одна из оценок

● **Таблица 4.** Оценка средних затрат на одного пациента в сценариях моделирования, руб.
 ● **Table 4.** Estimated average per-patient costs in simulation scenarios, RUB.

Вид терапии	Первый год терапии			Десять лет терапии		
	Вариант 1	Вариант 2	Разница	Вариант 1	Вариант 2	Разница
Адьювантная терапия	3 316 747	-	3 316 747	9 340 391	-	9 340 391
I линия терапии мНМРЛ	34 899	239 491	-204 592	2 218 457	4 168 998	-1 950 541
II линия терапии мНМРЛ	47	16 181	-16 133	16 398	2 950 867	-2 934 469
Итого	3 351 693	255 672	3 096 021	11 575 246	7 119 865	4 455 381

Примечание: затраты на платиносодержащую адьювантную ХТ не учитывались, поскольку в обоих сценариях моделирования предполагалась одинаковая длительность, состав и вероятность назначения адьювантной ХТ.

● **Рисунок 6.** Гистограмма отношения рисков смерти для осимертиниба по сравнению с отсутствием терапии, полученных в ходе вероятностного анализа чувствительности
 ● **Figure 6.** Histogram with sensitivity analysis of hazard ratios of death for osimertinib compared with no therapy



не превышает значение 1,0, что означает, что преимущества осимертиниба по сравнению с отсутствием терапии остаются значимыми при изменении основных предположений. Это говорит о высокой устойчивости полученных результатов.

Стоит отметить, что методика, которую мы предложили в рамках настоящего исследования, имеет определенные ограничения, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, при использовании данных РКИ для долгосрочной экстраполяции могут возникнуть искажения, которые в дальнейшем могут привести к смещению оценок общей выживаемости в обоих вариантах сравнения.

Во-вторых, оценка ОВ пациентов была основана на определенных предположениях относительно вариантов лечения пациентов и их эффективности, которые могут отличаться от реальности. Несмотря на то что

использованные подходы соответствуют отечественным клиническим рекомендациям [27], они не могут охватить всю гамму возможных терапевтических вариантов.

В-третьих, для назначения осимертиниба необходимо проведение молекулярно-генетического исследования на наличие определенной мутации EGFR. Однако в реальной практике не все пациенты подвергаются такому исследованию, что может привести к смещению оценки эффекта от применения данного препарата на показатели смертности от злокачественных новообразований в России.

ВЫВОДЫ

1. Лечение осимертинибом в адьювантной терапии НМРЛ может быть показано 1 280 пациентам в Российской Федерации ежегодно. С учетом фактической обеспеченности осимертинибом (450 человек) дополнительно препарат может быть показан 830 пациентам в России ежегодно.
2. Если все доступные для адьювантной терапии осимертинибом пациенты начнут получать препарат, смертность от новообразований может быть снижена на 683 случая за десять лет.
3. С учетом долгосрочного характера действия препарата это позволит увеличить долю пациентов, находящихся на учете пять и более лет (по поводу всех ЗНО), на 0,006 процентных пункта, а среди пациентов с раком легкого – на 0,231 процентных пункта.
4. Дополнительные затраты бюджетной системы РФ на расширение практики применения осимертиниба в адьювантной терапии EGFR+ НМРЛ оцениваются в 2,2 млрд руб. в год.



Поступила / Received 04.05.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 26.05.2023
 Принята в печать / Accepted 03.06.2023

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2022. 250 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g-zabolevaemost-i-smernost.pdf>.

Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. 250 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g-zabolevaemost-i-smernost.pdf>.

2. Szumera-Ciećkiewicz A., Olszewski W.T., Tysarowski A., Kowalski D.M., Głogowski M., Krzakowski M. et al. *EGFR* mutation testing on cytological and histological samples in non-small cell lung cancer: a Polish, single institution study and systematic review of European incidence. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(12):2800–2812. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3843260>.
3. Keedy V.L., Temin S., Somerfield M.R., Beasley M.B., Johnson D.H., McShane L.M. et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (*EGFR*) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line *EGFR* tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2121–2127. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.8923>.
4. Ellison G., Zhu G., Moulis A., Dearden S., Speake G., McCormack R. *EGFR* Mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol.* 2013;66(2):79–89. <https://doi.org/10.1136/clinpath-2012-201194>.
5. Datta D., Lahiri B. Preoperative evaluation of patients undergoing lung resection surgery. *Chest.* 2003;123(6):2096–2103. <https://doi.org/10.1378/chest.123.6.2096>.
6. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? *Ann Oncol.* 2010;21(7 Suppl.):vii196–vii198. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq376>.
7. Wu Y.L., Tsuboi M., He J., John T., Grohe C., Majem M. et al. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
8. Yue D., Xu S., Wang Q., Li X., Shen Y., Zhao H. et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):863–873. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30277-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30277-7).
9. Zhong W.Z., Wang Q., Mao W.M., Xu S.T., Wu L., Wei Y.C. et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIa (N1-N2) *EGFR*-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):713–722. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01820>.
10. Hung J.J., Jeng W.J., Hsu W.H., Huang B.S., Wu Y.C. Time trends of overall survival and survival after recurrence in completely resected stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):397–405. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31823b564a>.
11. Reck M., Mok T., Nishio M., Jotte R., Cappuzzo F., Orlandi F. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with *EGFR* mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):387–401. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30084-0).
12. Kreuter M., Vansteenkiste J., Fischer J., Eberhardt W., Zabeck H., Kollmeier J. et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol.* 2013;24(4):986–992. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds578>.
13. Jiang Z., Zhang Y., Yang Y., Yue Z., Pan Z. Efficacy of pemetrexed and carboplatin with or without bevacizumab in lung adenocarcinoma patients with *EGFR* non-T790M mutations after progression on first-line *EGFR*-tyrosine kinase inhibitors. *Thorac Cancer.* 2018;9(9):1151–1155. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12814>.
14. Sequist L.V., Yang J.C.H., Yamamoto N., O'Byrne K., Hirsh V., Mok T. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with *EGFR* mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327–3334. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.2806>.
15. 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>.
16. 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 (EURA): 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).
17. 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>.
18. 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>.
19. Cox D.R. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1972;34(2):187–202. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>.
20. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2022. 236 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
21. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *The state of cancer care in Russia in 2021*. Moscow: P. Hertsens Moscow Oncology Research Institute of Health of the Russian Federation; 2022, 236 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
22. Duma N., Santana-Davila R., Molina J.R. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623–1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>.
23. Мариниченко Н.В., Лактионов К.К., Назаренко А.В., Бредер В.В., Борисова Т.Н., Юдин Д.И. и др. Методы комбинированной химиолучевой терапии и их эффективность в лечении больных немелкоклеточным раком легкого неоперабельной III стадии: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2019;(10):92–98. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-92-98>.
24. Marinichenko N.V., Laktionov K.K., Nazarenko A.V., Breder V.V., Borisova T.N., Yudin D.I. et al. Combined chemoradiotherapy regimens and their effectiveness in the treatment of patients with non-small-cell unresectable stage III lung cancer: review of literature. *Meditinskiy Sovet.* 2019;(10):92–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-92-98>.
25. Ost D., Goldberg J., Rolnitzky L., Rom W.N. Survival after surgery in stage IA and IB non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):516–523. <https://doi.org/10.1164/rccm.200706-815OC>.
26. Casal-Mouriño A., Ruano-Ravina A., Lorenzo-González M., Rodríguez-Martínez Á., Giraldo-Osorio A., Varela-Lema L. et al. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics, and survival. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(1):506–518. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.40>.
27. Han B., Tjulandina S., Hagiware K., Normanno N., Wulandari L., Laktionov K.K. et al. Determining the prevalence of *EGFR* mutations in Asian and Russian patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (aNSCLC) of adenocarcinoma (ADC) and non-ADC histology: IGNITE study. *Ann Oncol.* 2015;26(1 Suppl.). <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv050.01>.
28. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии.* 2021;(6):768–776. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776>.
29. Avxentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Analysis impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia. *Voprosy Onkologii.* 2021;(6):768–776. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776>.
30. 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.; 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4.
31. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М., Владимирова Л.Ю. et al. *Malignant neoplasm of the bronchi and lung: clinical recommendations*. Moscow; 2022. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Авксентьев Николай Александрович, советник, Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3, стр. 2; научный сотрудник Института прикладных экономических исследований, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82, стр. 1; главный исследователь, ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; 109378, Россия, Москва, Волгоградский проспект, д. 157, корп. 1; na@nifi.ru

Макаров Александр Сергеевич, ведущий исследователь, ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; 109378, Россия, Москва, Волгоградский проспект, д. 157, корп. 1; am@health-ma.ru

Сисигина Наталья Николаевна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3, стр. 2; научный сотрудник Института прикладных экономических исследований, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации; 119571, Россия, Москва, проспект Вернадского, д. 82, стр. 1; sisigina@nifi.ru

Information about the authors:

Nikolay A. Avxentyev, Advisor, Financial Research Institute; 3, Bldg. 2, Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia; Research Associate Institute for Applied Economic Studies The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82, Bldg. 1, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia; Head of Research, Health and Market Access Consulting LLC; 157, Bldg. 1, Volgogradsky Ave., Moscow, 109378, Russia; na@nifi.ru

Alexander S. Makarov, Lead Researcher Associate, Health and Market Access Consulting LLC; 157, Bldg. 1, Volgogradsky Ave., Moscow, 109378, Russia; am@health-ma.ru

Natalya N. Sisigina, Junior Research Associate, Financial Research Institute; 3, Bldg. 2, Nastasyinsky Lane, Moscow, 127006, Russia; Research Associate Institute for Social Analysis and Forecasting of The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, 82, Bldg. 1, Vernadsky Ave., Moscow, 119571, Russia; sisigina@nifi.ru

Формирование программы принятия клинических решений в локальной практике региона: проблемные вопросы, определяющие выбор терапии при прогрессировании рака эндометрия

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

М.Г. Леонов^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9658-4247>, novonko@yandex.ru

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

О.С. Цирульникова¹, <https://orcid.org/0009-0001-4292-0521>, osts25@yandex.ru

О.Ю. Чухрай¹, <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>, lecabel@rambler.ru

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

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

³ Онкологический диспансер №3; 353915, Россия, Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, д. 7

Резюме

Введение. На сегодняшний день для лечения рака тела матки (РТМ) в распоряжении современных онкологов имеются клинические рекомендации научных сообществ, набор лекарственных опций в которых представлен ограниченным спектром препаратов, изученных в недостаточном объеме (исследования II фазы, не больше 52 пациенток в каждом). Очевиден дефицит информации о клинических рутинных алгоритмах систематизации данных, описывающих молекулярно-биологические особенности опухоли, ее распространенность, характеристики пациенток, существующие модели лечения, и формирующих программу принятия решений при планировании лечения больных РТМ.

Цель. Разработать алгоритм маршрутизации больных РТМ на территории Краснодарского края в существующих условиях организации медицинской помощи и кадрового потенциала.

Материалы и методы. Анализ подверглась информация из амбулаторных медицинских карт 72 больных РТМ, которым было выдано направление для тестирования на наличие микросателлитной нестабильности (MSI) в опухоли в Клинический онкологический диспансер № 1 (КОД № 1) с 01.01.2021 по 16.11.2022 гг. для определения возможности получения иммунотаргетной терапии во второй и последующих линиях лекарственного лечения.

Результаты. В отношении моделей системной терапии больных РТМ было выявлено, что в КОД №1 применяются все опции, перечисленные в клинических рекомендациях. Первую линию системной терапии по поводу распространенной болезни получила 61 пациентка из 72, вторую – 41, третью линию – 19. Иммунотаргетная комбинация проведена пяти пациенткам во второй линии и трем – в третьей. Иммунохимиотерапию пембролизумабом в третьей линии получила одна больная. Анализ факторов, оказывающих влияние на возможности проведения данной терапии, показал важность своевременного генетического тестирования на наличие MSI в опухоли эндометрия, а также связанных с этим организационных вопросов, таких как возможность быстрого получения лечения и обеспечение соответствующего сопровождения пациенток.

Выводы. На основе проведенного исследования выявлена низкая осведомленность клиницистов о возможности и необходимости проведения раннего тестирования на наличие MSI в опухоли эндометрия. Необходимость осуществления доставки материала из клиник, имеющих территориальную отдаленность, недостаточный доступ пациенток к консультациям смежных специалистов и низкая комплаентность больных ограничивают введение современных методов терапии больных РТМ. Организация системы тесного профессионального взаимодействия врачей будет способствовать более широкому внедрению новых методов диагностики и лечения больных РТМ.

Ключевые слова: рак тела матки, иммунотаргетная терапия, иммуногистохимическое исследование, микросателлитная нестабильность

Для цитирования: Горяинова А.Ю., Леонов М.Г., Мурашко Р.А., Цирульникова О.С., Чухрай О.Ю. Формирование программы принятия клинических решений в локальной практике региона: проблемные вопросы, определяющие выбор терапии при прогрессировании рака эндометрия. *Медицинский совет.* 2023;17(11):142–149. <https://doi.org/10.21518/ms2023-209>.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения

Благодарности: Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Organization clinical decision-making programs in the local practice of the region: problematic issues that determine the choice of therapy in the progression of endometrial cancer

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

Mikhail G. Leonov^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-9658-4247>, novonko@yandex.ru

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

Olga S. Tsurlnikova¹, <https://orcid.org/0009-0001-4292-0521>, osts25@yandex.ru

Olga Yu. Chukhrai¹, <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>, lecabel@rambler.ru

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

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

³ Oncologic Dispensary No. 3; 7, Lieutenant Schmidt St., Novorossiysk, 353915, Russia

Abstract

Introduction. For the treatment of uterine body cancer (UBC), modern oncologists have at their disposal clinical recommendations of scientific communities, the set of drug options in which is represented by a limited range of drugs that have not been studied enough (phase II studies, no more than 52 patients in each). There is an obvious lack of information about clinical routine data systematization algorithms that describe the molecular biological features of the tumor, its prevalence, patient characteristics, existing treatment models, and form a decision-making program when planning the treatment of UBC patients. **Aim.** To develop an algorithm for routing patients with UBC on the territory of the Krasnodar Region in the existing conditions for organizing medical care and human resources.

Materials and methods. Local observational retrospective study. Sources – medical records. The data were collected by the co-authors of the article in the course of daily clinical activities. Information from the medical records of 72 patients with endometrial cancer who were referred for microsatellite instability (MSI) testing at the Oncological Dispensary of Krasnodar from 01/01/2021 to 11/16/2022 was analyzed to determine the possibility of receiving immuno/immuno-targeted therapy in the second and subsequent lines medicinal treatment.

Results. In the Krasnodar Oncological Dispensary all the therapy options specified in the clinical guidelines were used. One line of systemic therapy for a common disease was received by 61 patients out of 72, only 41 patients received the second line, and only 19 patients received the third line. Five patients received the immunotargeted combination in the second line and 3 in the third. One patient received immunotherapy with pembrolizumab in the third line. One patient received immunotherapy with pembrolizumab in the third line. An analysis of the factors influencing the possibility of receiving this therapy showed the importance of timely genetic testing of MSI, as well as related organizational issues, such as the ability to quickly receive treatment and ensure appropriate follow-up of patients.

Conclusions. Based on the study, low awareness of clinicians about the possibility and necessity of early testing for the presence of MSI in an endometrial tumor was revealed. The organization of delivery of material from clinics that have a territorial remoteness, insufficient access to patient consultations by related specialists, and low patient compliance limit the introduction of modern methods of therapy for UBC patients. Establishing a system of close professional interaction between physicians will contribute to a wider introduction of new methods of diagnosis and treatment of UBC patients.

Keywords: uterine cancer, endometrial cancer, immunotargeted therapy, immunohistochemical study, microsatellite instability

For citation: Goryainova A.Yu., Leonov M.G., Murashko R.A., Tsurlnikova O.S., Chukhrai O.Yu. Organization of a clinical decision-making program in the local practice of the region: problematic issues that determine the choice of therapy in the progression of endometrial cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):142–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-209>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest. The authors are solely responsible for the contents of the paper and editorial decisions.

Acknowledgements: This paper was published with financial support from Eisai LLC.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак тела матки (РТМ) является шестым по распространенности в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. Россия занимает третье место по уровню заболеваемости и количеству смертей от этой патологии после США и Китая [1, 2]. В РФ в 2021 г. впервые зарегистрировано 25 482 новых случая заболевания и 6 734 случая смертей от РТМ [3]. Тем не менее

обсуждение вопросов молекулярно-генетического тестирования и маршрутизации больных РТМ не входит в повседневную медицинскую практику [4]. Поиск информации в популярном ресурсе PubMed по запросу данных о реальной клинической практике лечения больных РТМ показал, что данная проблема изучена недостаточно. Нами найдено всего три статьи по данной теме: наблюдательное исследование по изучению моделей лечения пациенток с сохранным статусом функции

репарации – несоответствие нуклеотидов Proficient Mismatch Repair (pMMR)/Microsatellite Stable (MSS), введенное в Великобритании в 2022 г., в Германии – в 2020 г. и в США – в 2019 г. [5–10]. Подобная ситуация обусловлена отсутствием инновационных методов в лечении РТМ в течение последних 15 лет [11]. Именно поэтому ученые считают, что необходима разработка новых стандартов и методов терапии пациенток с РТМ [12, 13], а также привлечение большего внимания к данной проблеме, т. к. случаи заболеваемости злокачественными новообразованиями тела матки начинают регулярно регистрироваться в возрасте 25–29 лет и имеют выраженный пик в 58–69 лет, т. е. в возрасте, когда женщина играет важную социальную роль в семье и обществе [14, 15].

Согласно данным популяционного канцер-регистра, в Краснодарском крае выявление РТМ в распространенной и метастатической стадии (III–IV) болезни происходит в 12,3% случаев. При этом в 2022 г. 262 пациентки погибли от РТМ. Показатели поздней диагностики и смертности на протяжении многих лет остаются стабильными [16]. Также не обнаружено изменений в инструментах системной терапии РТМ: начиная со второй линии, не проведено ни одного исследования третьей фазы, и традиционно использовались те же опции, что и в первой линии [17].

Принципиально новым явлением в клинической практике Краснодарского края к 2020 г. стало использование опции терапии продвинутых стадий РТМ на основе иммуноонкологических препаратов и их комбинации с ингибиторами тирозинкиназы. Теперь при pMMR опухоли в распоряжении российского медицинского сообщества появилась первая опция системной терапии второй линии, изученная в рандомизированном исследовании третьей фазы, – комбинация ленватиниба с пембролизумабом. Результаты исследования (частота объективного ответа – 38,8%, выживаемость без прогрессирования – 6,8 мес., общая выживаемость – 17,4 мес.) дают надежду на продление активной жизни пациенток [18].

Клинические рекомендации российских и зарубежных медицинских сообществ поддерживают применение комбинации сразу после первой линии системной терапии [19, 20]. Для назначения комбинации «ленватиниб + пембролизумаб» необходимо наличие таких факторов, как проведенный ранее курс системной химиотерапии, наличие противопоказаний для лучевой терапии или хирургического лечения, а также отсутствие нарушений в системе репарации ДНК (MSI-H/dMMR)¹ [21, 22].

Внедрение любых инноваций, продемонстрировавших блестящие результаты в рандомизированных клинических исследованиях, в рутинной клинической практике всегда представляет определенные трудности для практического медицинского сообщества [23, 24]. Ситуация особенно осложняется в связи с небольшим количеством научных публикаций [25]. Именно поэтому разработка алгоритма маршрутизации больных РТМ в условиях крупного агропромышленного региона России (по

данным Федеральной службы государственной статистики, численность населения Краснодарского края за 2022 г. составляет 5 832 042 человека, из них женщин – 3 082 557 человек²) является актуальной проблемой современной клинической онкологии [26, 27].

ДАННЫЕ ЛОКАЛЬНОГО ПОПУЛЯЦИОННОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КОД № 1

Цель исследования – разработка алгоритма маршрутизации больных РТМ на территории Краснодарского края в существующих условиях организации медицинской помощи и кадрового потенциала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное наблюдательное исследование было инициировано как анализ собственной клинической практики в процессе формирования алгоритма маршрутизации больных с РТМ на территории Краснодарского края в условиях существующих возможностей медицинских организаций и кадрового потенциала.

В исследование были включены 72 больные РТМ, которые получили направление на проведение молекулярно-генетического тестирования на наличие MSI в опухоли эндометрия с целью определения возможности использования иммуно/иммунотаргетной терапии во второй и последующих линиях лекарственной терапии.

Источником данных являлись амбулаторные карты больных РТМ, получавших лечение или направленных на определение MSI и проведение врачебного консилиума с целью определения лечебной тактики в КОД №1 в 2021–2022 гг. Информация была собрана и обрабатывалась в обезличенном виде. Персональные и медицинские данные больных не подлежали передаче третьим лицам, а также разглашению в результатах исследования.

Отсутствие тех или иных данных по каждому параметру было расследовано и проанализировано. Причины отсутствия данных указаны в описании результатов каждого подсчета.

Дискретные данные анализировались по принципам описательной статистики и суммировались с использованием подсчета частоты и процентов. Непрерывные данные анализировались описательно и обобщены с использованием среднего значения, медианы, минимума и максимума.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат Ленвима®, входящий в комбинацию лекарственной терапии «ленватиниб + пембролизумаб», мало изучен у больных старше 75 лет. В инструкции есть упоминание о более частых проявлениях токсических эффектов именно в этой возрастной категории [28], поэтому в своем исследовании мы решили рассмотреть,

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ленвима® (Lenvima®). Регистрационное удостоверение ЛП-003398 с изменениями от 29.03.2022.

² <https://23.rosstat.gov.ru>.

насколько часто врачам приходится иметь дело с такими пациентками. Из 72 больных, включенных в исследование, семь (9,7%) были старше 75 лет на момент направления гистологического материала на тестирование. По нашим данным, решение о направлении гистологического материала на исследование было продиктовано фактом выявленной прогрессии или рецидива РТМ и необходимостью принятия решения о назначении или изменении системной терапии.

Так, при проведении анализа заболевания установлено, что хирургическому лечению подверглись 62 (86,1%) пациентки, восемь (11,1%) не имели хирургического этапа лечения в анамнезе. Также нет данных о хирургическом лечении, его сроках и объеме в медицинской документации у двух (2,8%) больных (ранее наблюдались в медицинских организациях других субъектов, выписные эпикризы, результаты обследования утеряны при перемещении места жительства). Лучевое лечение получили 57 (79,1%) больных, десять (13,8%) – не подвергались лучевой терапии, о пяти пациентах (6,9%) данных нет (отсутствие медицинской документации при перемещении места жительства, информация в амбулаторных картах получена «со слов больных» в ходе сбора анамнеза, однако не подкреплена документально).

На стадии первой-второй прогрессии заболевания протестированы 32 пациентки из 72, что составляет 44,4%. Остальные – на третьей и позднее. Об истории болезни 26 (36,1%) пациенток полноценные данные, отображающие цельную анамнестическую картину, собрать не удалось. Чаще всего подобные ситуации были связаны с миграцией населения из других территорий, или наблюдением больных в межтерриториальных онкологических диспансерах Краснодарского края и неонкологических медицинских организациях первичного звена здравоохранения, или в коммерческих клиниках (рис. 1).

По распространенности первичной опухоли T1, T2 и T3 – почти в равных пропорциях, метастатическое поражение лимфатических узлов встречалось в 44,4% случаев, отдаленное метастазирование в другие органы – в 11,1% случаев (рис. 2).

Чаще всего на ИГХ-исследование для определения MSI-нестабильности в опухоли эндометрия направлялся материал, полученный при раздельном диагностическом выскабливании эндометрия, – в 31,9%, операционный материал – в 29,2%, нет данных о происхождении материала в направительных документах – в 38,9% случаев. Основной причиной отсутствия тех или иных сведений явилось выданное, но не реализованное направление на MSI-тестирование. Второе место занимает проведение биопсий вне онкологических клиник и отсутствие понимания врачами общей лечебной сети необходимости одномоментной и безотлагательной выдачи гистологических препаратов при направлении в онкологический диспансер.

«Ландшафт» гистологических подтипов РТМ и степени дифференцировки опухоли были практически сопоставимы с данными исследования 309/KEYNOTE-775 (рис. 3) [17].

Статус MSI определялся иммуногистохимическим методом в патологоанатомическом отделении КОД №1. Результаты исследования показали следующее: выпадение белков MLH1/PMS2 – 13 случаев, MLH1/PMS2/MSH6 – 3 случая, MSH2/MSH6 – 4 случая. У этих пациентов следует провести углубленное генетическое обследование для выявления синдрома Линча [29, 30]. Для анализа и корректировки возможных недочетов собственные данные сопоставляли с результатами исследования 309/KEYNOTE-775 [18], однако из-за различий в дизайне и масштабе исследований корректное сравнение было невозможно. Порядка 6% больных имели дефект гистологического материала, не позволившего выполнить исследование, у 14% в медицинской документации не был представлен протокол исследования к моменту принятия решения, который был запрошен для последующего

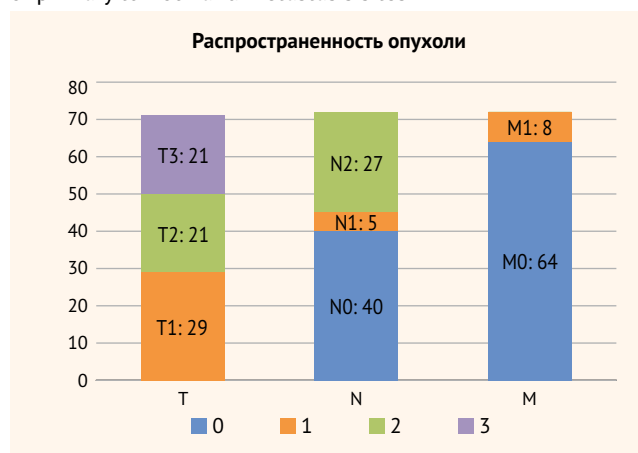
● **Рисунок 1.** Характеристики пациентов с раком эндометрия, направленных на тестирование MSI в КОД №1, в зависимости от статуса прогрессии болезни

● **Figure 1.** Characteristics of patients with endometrial cancer referred to Clinical Oncology Dispensary No.1 for MSI testing according to disease progression status



● **Рисунок 2.** Распределение пациентов в зависимости от распространенности первичной опухоли и сайтов метастазирования

● **Figure 2.** Distribution of patients according to the spread of primary tumour and metastasis sites



● **Рисунок 3.** Гистологические характеристики опухоли в локальном наблюдательном исследовании КОД № 1 и 309/KEYNOTE-775

● **Figure 3.** Histological tumour characteristics in the local observational study of Clinical Oncology Dispensary No.1 and KEYNOTE-775/Study 309

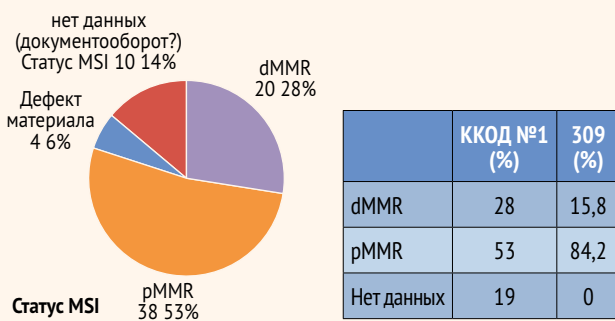
Гистологический подтип опухоли	ГБУЗ КОД №1 (%)	309 (%)
Эндометриоидный	68	62,4
Степень злокачественности: высокая / низкая / не определено	3,92 / 18,1 / 1,5	22,9 / 14,4 / 21,9
Светлоклеточный	3	7,1
Серозный	15	25,1
Смешанный	2	5,4
Нет данных	21	4,1

Grade	ГБУЗ КОД №1 (%)	309 (%)
1	4,2	14,4
2	48,6	
3	22,2	22,9
Нет данных	25	62,7

Высокая степень злокачественности

● **Рисунок 4.** Результаты иммуногистохимического исследования MSI в контексте данных о происхождении/оформлении гистологического материала

● **Figure 4.** Findings of the MSI immunohistochemistry in the context of origin/pattern of histological slides



анализа (рис. 4). При выяснении последнего факта установлено, что пациентки, передавшие материал на исследование, за протоколом, консультацией и назначениями в клинику повторно не явились, чем и было обусловлено отсутствие протокола тестирования на наличие MSI в амбулаторных картах.

Довольно часто РТМ является заболеванием пожилых пациенток [31]. Соматическая патология, накапливающаяся с возрастом, осложняет выбор противоопухолевой терапии. Кроме того, нельзя оставить без внимания вопросы подготовки пациенток к получению иммуно/иммунотаргетной терапии, требующие междисциплинарного и межведомственного взаимодействия. Наши данные показали, что более половины пациенток (38 из 72)

● **Таблица.** Характеристики коморбидности пациентов в локальном наблюдательном исследовании КОД № 1

● **Table.** Comorbidity characteristics of patients in the local observational study of Clinical Oncology Dispensary No.1

Наиболее часто встречающаяся соматическая патология	Частота встречаемости
Факторы риска аневризм/аневризмы в анамнезе	1
Тромбозы/тромбоэмболии за 6 мес. до начала терапии	4
Факторы, влияющие на удлинение интервала QT	1
Недостаточность кровообращения II ФК и выше	15
Аритмии с нестабильной гемодинамикой	1
Инсульт за 6 мес. до начала терапии	0
Всего пациенток	22
Другая сопутствующая патология	Частота встречаемости
Сахарный диабет	8
ГБ/ИБС	9
Астма	2
Гипотиреоз	4
Всего пациенток	16
Сочетание патологий (пациенток)	38

нуждались в консультации кардиолога и эндокринолога уже на старте терапии, а также в последующем регулярном наблюдении в процессе лечения (табл.).

Среди моделей лекарственной терапии были представлены практически все опции, соответствующие клиническим рекомендациям. Системная противоопухолевая терапия первой линии или в адъювантном режиме проведена 61 (84,7%) пациентке. В 85,3% случаев были комбинации на основе препаратов платины. В 11 (15,3%) на момент назначения исследования на наличие MSI лекарственная терапия еще не проводилась. Лекарственное лечение второй линии получила 41 (56,9%) пациентка, третью линию – 19 (26,4%) пациенток. Медиана продолжительности ответа на терапии второй линии составила 3 мес., на терапии третьей линии – 1 мес. Среди больных прогрессирующим/рецидивирующим РТМ все получали в первой линии терапии режимы с включением препаратов платины. В нашей клинической практике химиотерапия была наиболее распространенным методом лечения во всех линиях терапии. Использование иммунотерапии в целом было низким – всего 9 случаев из 50 (рис. 5).

За период с января 2021 по ноябрь 2022 г. умерло 15 (20,8%) пациенток. Еще трое направлены на проведение паллиативной терапии, пять пациенток – на последующее лекарственное лечение в центры амбулаторной онкологической помощи и межрайонные онкологические диспансеры Краснодарского края, двое пациенток перестали обращаться за медицинской помощью, и их судьба неизвестна. Таким образом, 47 (65,2%) больных

● **Рисунок 5.** Распределение пациентов в наблюдательном исследовании КОД №1 в соответствии с режимами полученной лекарственной терапии второй и последующих линий

● **Figure 5.** Distribution of patients in the observational study of Clinical Oncology Dispensary No.1 according to prior first- and subsequent-line drug therapy regimens



сохраняют контакт с лечащим онкологом в КОД №1 на момент окончания сбора данных (ноябрь 2022 г.).

Наш первый опыт применения иммунотаргетной терапии комбинацией ленватиниба и пембролизумаба выявил ряд сложностей в выполнении основных этапов маршрутизации больных РТМ в условиях Краснодарского края, а именно:

1) направление на проведение молекулярно-генетического тестирования на наличие MSI в опухоли эндометрия в тот момент, когда появилась необходимость в назначении второй линии системной терапии без учета сроков выполнения самого исследования;

2) недостаточное понимание «портрета» пациентки, нуждающейся в тестировании, в т. ч. с учетом коморбидности;

3) потеря контакта с пациенткой в перерыве между введениями пембролизумаба, если ленватиниб выдавался по месту жительства в рамках льготного лекарственного обеспечения;

4) отсутствие понимания проявлений и методов коррекции нежелательных явлений при назначении иммунотаргетной терапии больным РТМ узкими специалистами (дерматологами, эндокринологами, неврологами, кардиологами и др.).

Таким образом, первые две причины не позволили своевременно начать терапию во второй линии, третья и четвертая приводили к отмене лечения из-за тяжелых нежелательных явлений, иногда самостоятельно со стороны пациентки. Существующие проблемы нацелили нас на более глубокий анализ для последующей корректировки и оптимизации маршрутизации больных РТМ в Краснодарском крае.

Клинический онкологический диспансер №1 – крупная клиника, осуществляющая все виды диагностики и лечения больных с РТМ. Тем не менее необходимо отметить, что территориальная удаленность районов проживания вносит свои коррективы в случае каждой

конкретной пациентки. Основные трудности, замедляющие процесс получения высококвалифицированного лечения, – это отсутствие понимания необходимости и соблюдения сроков выдачи гистологического материала при направлении на консультацию больной РТМ в краевое специализированное медицинское учреждение, а также отсутствие единых правил оформления сопроводительных документов и медицинской документации. С каждым последующим дополнительным визитом в клинику вероятность быстрого реагирования на проблему снижается, осложнения соматической патологии нарастают, что снижает функциональный резерв организма каждой конкретной больной до уровня невозможности получения адекватного объема медицинского противоопухолевого пособия. В целом результаты проведенного анализа собственной клинической практики показали незначительные отклонения от исследований мирового уровня, где также рассматриваются сильные и слабые стороны вопроса администрирования процесса лечения больных РТМ.

ВЫВОДЫ

Своевременное тестирование на наличие MSI/MMR в опухоли должно стать частью необходимого объема обследования пациентов с диагнозом «РТМ». В случае распространенных форм заболевания или наличия остаточной опухоли после первичного лечения молекулярно-генетическое тестирование на наличие MSI в опухоли эндометрия необходимо проводить на этапе первой линии лекарственной терапии. При подозрении на наличие синдрома Линча (отягощенный наследственный анамнез, молодой возраст) рекомендовано проведение тестирования как можно раньше для правильного планирования диспансерного наблюдения. Одной из важных составляющих является более активное вовлечение врачей-онкологов центров амбулаторной

онкологической помощи, первичных онкологических кабинетов и межтерриториальных диспансеров края в процесс мониторинга, предупреждения и коррекции нежелательных явлений у пациенток, получающих иммунотаргетную терапию. Перед началом проведения иммунотаргетной терапии целесообразно выполнить обследование пациенток в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями для предупреждения и профилактики нежелательных явлений. На этапе инициации лекарственного лечения необходимо подготовить пациентку к соблюдению рекомендаций по диете и образу жизни, а также обучить ее действиям при появлении нежелательных явлений.

С целью совершенствования алгоритма ведения и маршрутизации пациенток с РТМ, постановки диагноза и определения стратегии лечения, оценки эффективности терапии и управления токсичностью противоопухолевых препаратов в условиях Краснодарского края следующим важным шагом должна явиться разработка методического пособия для врачей-онкологов и узких специалистов (дерматологов, эндокринологов, кардиологов, неврологов и др.) региона с подробным, поэтапным планом «пути пациента».



Поступила / Received 04.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.05.2023

Принята в печать / Accepted 08.06.2023

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>.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2022. 252 с.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)*. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute of Health of the Russian Federation; 2022. 252 p. (In Russ.)
- Torricelli F., Sauta E., Manicardi V., Mandato V.D., Palicelli A., Ciarrocchi A., Manzotti G. An Innovative Drug Repurposing Approach to Restrain Endometrial Cancer Metastatization. *Cells.* 2023;12(5):794. <https://doi.org/10.3390/cells12050794>.
- Mandato V.D., Palicelli A., Torricelli F., Mastrolillo V., Leone C., Dicarlo V. et al. Should Endometrial Cancer Treatment Be Centralized? *Biology (Basel)*. 2022;11(5):768. <https://doi.org/10.3390/biology11050768>.
- Nagao S., Nishio S., Michimae H., Tanabe H., Okada S., Otsuki T. et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SSGS-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):567–573. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.09.021>.
- Mandato V.D., Palicelli A., Torricelli F., Mastrolillo V., Leone C., Dicarlo V. et al. Should Endometrial Cancer Treatment Be Centralized? *Biology (Basel)*. 2022;11(5):768. <https://doi.org/10.3390/biology11050768>.
- Heffernan K., Nikitas F.S., Shukla U., Camejo H.S., Knott C. Previously treated recurrent or advanced endometrial cancer in England: A real-world observational analysis. *Gynecol Oncol.* 2022;166(2):317–325. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.1050768>.
- Kelkar S.S., Prabhu V.S., Zhang J., Corman S., Macahilig C., Rusibamayila N. et al. Treatment patterns and real-world clinical outcomes in patients with advanced endometrial cancer that are non-microsatellite instability high (non-MSI-high) or mismatch repair proficient (pMMR) in the United States. *Gynecol Oncol Rep.* 2022;42:101026. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.101026>.
- Mevius A., Karl F., Wacker M., Welte R., Krenzer S., Link T. et al. Real-world treatment of German patients with recurrent and advanced endometrial cancer with a post-platinum treatment: a retrospective claims data analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(5):1929–1939. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04183-y>.
- Vistad I., Bjørge L. Advanced endometrial cancer: New medical treatment options on the horizon. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(2):128–129. <https://doi.org/10.1111/aogs.14499>.
- Paleari L. New Strategies for Endometrial Cancer Detection and Management. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6462. <https://doi.org/10.3390/ijms24076462>.
- Restaino S., Paglietti C., Arcieri M., Biasoli A., Della Martina M., Mariuzzi L. et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1091. <https://doi.org/10.3390/cancers15041091>.
- Abdol Manap N., Ng B.K., Phon S.E., Abdul Karim A.K., Lim P.S., Fadhil M. Endometrial Cancer in Pre-Menopausal Women and Younger: Risk Factors and Outcome. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):9059. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159059>.
- Boeckstaens S., Dewalheyns S., Heremans R., Vikram R., Timmerman D., Van den Bosch T., Verbakel J.Y. Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon.* 2020;6(11):e05372. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05372>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году*. М.; 2022. 239 с. Режим работы: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.). *The state of cancer care to the population of Russia in 2021*. Moscow; 2022. 239 p. (In Russ.) Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>.
- Neri M., Peiretti M., Melis G.B., Piras B., Vallerino V., Paoletti A.M. et al. Systemic therapy for the treatment of endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(16):2019–2032. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1654996>.
- Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C., Oaknin A., Mier J., Cohn A.L. et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):2981–2992. <https://doi.org/10.1016/j.jco.2021.100840>.
- Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2-1):260–275. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275>.
- Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Novikova E.G., Novikova O.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of uterine body cancer and uterine sarcoma. *Malignant Tumors.* 2022;12(3s2-1):260–275. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-260-275>.
- Oaknin A., Bosse T.J., Creutzberg C.L., Giordano G., Harter P., Joly F. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(9):860–877. <https://doi.org/10.3390/jcm11226765>.
- Румянцев А.А. Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2022;18(2):119–126. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126>.
- Rumyantsev A.A. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. *Opuholi Zenskoj Reprodukivnoj Sistemy.* 2022;18(2):119–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126>.
- O'Malley D.M., Bariani G.M., Cassier P.A., Marabelle A., Hansen A.R., De Jesus Acosta A. et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability – High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):752–761. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01874>.
- Barrios C., de Lima Lopes G., Yusuf M.M., Rubagumya F., Rutkowski P., Sengar M. Barriers in access to oncology drugs – a global crisis. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(1):7–15. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00700-7>.
- Кислов Н.В., Нестеров П.В., Белоногов С.Б. Практические аспекты применения клинических рекомендаций в онкологии. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2020;(2):43–49. <https://doi.org/10.17116/medtech20204002143>.
- Kislov N.V., Nesterov P.V., Belonogov S.B. Practical aspects of clinical guidelines in oncology. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2020;(2):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/medtech20204002143>.
- Spencer R.J., Rice L.W., Ye C., Woo K., Uppal S. Disparities in the allocation of research funding to gynecologic cancers by Funding to Lethality scores. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):106–111. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.021>.

26. Restaino S., Paglietti C., Arcieri M., Biasioli A., Della Martina M., Mariuzzi L. et al. Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1091. <https://doi.org/10.3390/cancers15041091>.
27. Сапунова Т.А. Анализ проблем демографической ситуации Краснодарского края. *Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования*. 2021;(3):161–166. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=45797694>.
Sapunova T.A. Analysis of the problems of the demographic situation of the Krasnodar territory. *Innovatsionnaya Ekonomika: Perspektivy Razvitiya i Sovershenstvovaniya*. 2021;(3):161–166. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=45797694>.
28. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A., Santin A.D., Colombari E., Miller D.S. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(5):437–448. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2022.101002>.
29. Stinton C., Fraser H., Al-Khudairy L., Court R., Jordan M., Grammatopoulos D., Taylor-Phillips S. Testing for lynch syndrome in people with endometrial cancer using immunohistochemistry and microsatellite instability-based testing strategies – A systematic review of test accuracy. *Gynecol Oncol*. 2021;160(1):148–160. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.003>.
30. Duraturo F., Liccardo R., De Rosa M., Izzo P. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncol Lett*. 2019;17(3):3048–3054. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9945>.
31. Liu L., Habeshian T.S., Zhang J., Peeri N.C., Du M., De Vivo I., Setiawan V.W. Differential trends in rising endometrial cancer incidence by age, race, and ethnicity. *JNCI Cancer Spectr*. 2023;7(1):pkad001. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.Ю. Горяинова, М.Г. Леонов**
 Написание текста – **А.Ю. Горяинова**
 Перевод на английский язык – **А.Ю. Горяинова**
 Проверка критически важного интеллектуального содержания – **М.Г. Леонов**
 Анализ материала – **А.Ю. Горяинова, О.С. Цирульников, О.Ю. Чухрай**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Р.А. Мурашко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alla Yu. Goryainova, Mikhail G. Leonov**
 Text development – **Alla Yu. Goryainova**
 Translation into English – **Alla Yu. Goryainova**
 Revision of critically important intellectual content – **Mikhail G. Leonov**
 Material analysis – **Alla Yu. Goryainova, Olga S. Tsirulnikova, Olga Yu. Chukhrai**
 Approval of the final version of the article – **Roman A. Murashko**

Информация об авторах:

Горяинова Алла Юрьевна, заведующий координационным отделом лекарственного обеспечения, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; mashelueva@yandex.ru

Леонов Михаил Генрихович, д.м.н., доцент, доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; главный врач, Онкологический диспансер №3; 353915, Россия, Новороссийск, ул. Лейтенанта Шмидта, д. 7; novonko@yandex.ru

Мурашко Роман Алексеевич, к.м.н., главный врач, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; kkod@kkod.ru

Цирульникова Ольга Сергеевна, заведующая поликлиническим отделением, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; osts25@yandex.ru

Чухрай Ольга Юрьевна, заведующая патологоанатомическим отделением, Клинический онкологический диспансер №1; 350040, Россия, Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; lelabel@rambler.ru

Information about the authors:

Alla Yu. Goryainova, Medical Oncologist, Head of the Drug Supply Coordination Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Assistant of the Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; mashelueva@yandex.ru

Mikhail G. Leonov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head, Oncologic Dispensary No. 3; 7, Lieutenant Schmidt St., Novorossiysk, 353915, Russia; novonko@yandex.ru

Roman A. Murashko, Cand. Sci. (Med.), Head, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with a course of Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; kkod@kkod.ru

Olga S. Tsirulnikova, Head of the Outpatient Department, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia, osts25@yandex.ru

Olga Yu. Chukhrai, Head of the Department of Pathological Anatomy, Clinical Oncologic Dispensary No. 1; 146, Dimitrov St., Krasnodar, 350040, Russia, lelabel@rambler.ru

Палбоциклиб: эффективность и безопасность у пациентов старшей возрастной группы

А.Л. Корниецкая[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Л.В. Болотина, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

С.Ф. Евдокимова, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

В.В. Савчина, <https://orcid.org/0000-0002-8721-843>, savchina_v.v@mail.ru

Ю.Б. Карагодина, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

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

Резюме

Разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) является одним из фундаментальных достижений последнего десятилетия в лечении метастатического рака молочной железы. Результаты всех рандомизированных исследований продемонстрировали клинически значимую эффективность комбинации гормонотерапии с ингибиторами CDK4/6 в первой и второй линии лечения гормонозависимого Her2-негативного метастатического рака молочной железы. По данному показанию на сегодняшний день одобрено три препарата – палбоциклиб, рибозициклиб и абемациклиб. Несмотря на некоторую разницу в химических, биологических и фармакологических свойствах, а также ряд отличий в популяции пациентов, включенных в клинические исследования, оценивавшие эффективность применения различных ингибиторов CDK4/6 в первой линии, все препараты продемонстрировали абсолютно сопоставимое улучшение выживаемости без прогрессирования с отношением рисков в диапазоне 0,5 вне зависимости от предшествующего лечения. Дальнейшая прослеженность результатов и накопление опыта реальной клинической практики позволили выявить потенциальную разницу не только в общей выживаемости и профиле токсичности, характерном для каждого из препаратов, но и безопасности применения у пациентов старшей возрастной группы. Поскольку пациенты в возрасте старше 75 лет редко включаются в клинические исследования, полученные результаты не могут быть однозначно экстраполированы на эту популяцию пациентов, что, несомненно, определяет ценность клинического опыта для неотобранной популяции пациентов. В статье мы рассматриваем клинические случаи применения палбоциклиба в первой линии терапии гормонозависимого Her2-негативного рака молочной железы у пациенток старше 75 лет с выраженной сопутствующей патологией.

Ключевые слова: ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6, палбоциклиб, ингибиторы ароматазы, профиль токсичности, гормонозависимый Her2-негативный метастатический рак молочной железы

Для цитирования: Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф., Савчина В.В., Карагодина Ю.Б. Палбоциклиб: эффективность и безопасность у пациентов старшей возрастной группы. *Медицинский совет.* 2023;17(11):150–156. <https://doi.org/10.21518/ms2023-240>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Palbociclib: efficacy and safety in older patients

Anna L. Kornietskaya[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Larisa V. Bolotina, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Sevindzh F. Evdokimova, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Viktoria V. Savchina, <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>, savchina_v.v@mail.ru

Yulia B. Karagodina, <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>, yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

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

Abstract

The development and introduction of cyclin-dependent kinases 4/6 (CDK4/6) inhibitors into clinical practice is one of the main achievements over the last 10 years in the treatment of metastatic breast cancer. All randomized trials demonstrated clinically significant efficacy of endocrine therapy plus CDK4/6 inhibitors in the first- and second-line therapy for hormone-dependent Her2-negative metastatic breast cancer. Three drugs are currently approved for this indication: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. Despite some differences in chemical, biological and pharmacological properties, as well as a range of incongruities between the patient populations enrolled in the clinical studies on the efficacy of various CDK4/6 inhibitors in the first-line therapy, all drugs showed a completely comparable improvement in progression-free survival with a hazard ratio of 0.5 regardless of previous treatments. Further traceability of the results and the accumulation of real-world clinical practice experience allowed to identify a potential difference not only in overall survival and the toxicity profiles, which are characteristic of each of the drugs, but also in the safety of use in patients of an older age group. As patients aged over 75 years are

rarely enrolled in the clinical trials, the obtained results cannot be unequivocally extrapolated to this patient population, which is the decisive factor in determining the clinical experience value for an unselected patient population. The article considers clinical case reports of the use of palbociclib in the first-line therapy for hormone-dependent Her2-negative breast cancer in patients over 75 years of age with severe comorbidities.

Keywords: cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors, palbociclib, aromatase inhibitors, toxicity profile, hormone-dependent Her2-negative metastatic breast cancer

For citation: Kornetskaya A.L., Bolotina L.V., Evdokimova S.F., Savchina V.V., Karagodina Yu.B. Palbociclib: efficacy and safety in older patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):150–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-240>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Завершение клеточного цикла представляет собой жестко регулируемую серию событий и является одним из обязательных условий, необходимых для последующего деления клетки. В значительной степени клеточный цикл управляется активностью циклиновых белков и партнерских киназ – циклинзависимых киназ, которые гиперактивны при раке. Как известно, поддержание устойчивой пролиферативной передачи сигналов является одним из основных признаков, определяющих злокачественный рост клетки [1].

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ CDK4/6

Синергизм эффекта гормонотерапии в комбинации с мощными селективными ингибиторами циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) позволил достичь выраженного статистически значимого выигрыша в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) [2], что полностью изменило клиническую практику и стало основой терапии первой линии пациентов с гормонозависимым Her2-негативным метастатическим раком молочной железы (HR+ Her2neu мРМЖ). Одобренные на сегодняшний день палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб перорально биодоступны, однако имеют некоторые различия в своих химических, биологических и фармакологических свойствах [2, 3]. Так, палбоциклиб обладает эквивалентной эффективностью в отношении ингибирования CDK4 и CDK6, в то время как рибоциклиб и абемациклиб, который, помимо этого, отличается химической структурой и дополнительной активностью в отношении ряда других киназ, демонстрируют более высокий коэффициент ингибирования CDK4 (рибоциклиб – в 5 раз, абемациклиб – в 9 раз) [4]. Несмотря на уникальность каждого из препаратов и определенные нюансы в дизайне исследований в отношении популяции включенных пациентов, все три препарата продемонстрировали схожие данные по ВБП (таблица) [4–11].

Однако, невзирая на сопоставимую клиническую эффективность, профили токсичности препаратов отличаются друг от друга. Так, для палбоциклиба и рибоциклиба характерна гематологическая токсичность, в частности нейтропения, в то время как для абемациклиба – преимущественно гастроинтестинальная токсичность. Кроме того, для абемациклиба и рибоциклиба требуется

мониторинг функции печени, а рибоциклиб может удлинять интервал QTc у небольшой части пациентов (<5%), в связи с чем требует мониторинга электрокардиографии и уровня электролитов в течение первых двух циклов лечения [2, 12], что нашло свое отражение в инструкции к каждому из препаратов. Несомненно, наличие дополнительных, пусть и редких проявлений токсичности является важным критерием при выборе варианта лечения у пациентов с коморбидностью, проявления которой могут усугубиться как в связи с профилем токсичности самого препарата, так и за счет лекарственного взаимодействия с уже принимаемыми лекарствами.

Полученные данные стали основой для накопления обширного опыта, основанного на реальной клинической практике, что позволило не только подтвердить результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), но и получить дополнительную информацию в отношении подгрупп пациентов, недостаточно представленных в РКИ, в частности касательно пациентов старшей возрастной группы и с сопутствующей патологией.

● **Таблица.** Результаты основных проспективных рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба в сочетании с гормонотерапией в первой линии терапии у пациентов с гормонозависимым Her2-негативным метастатическим раком молочной железы

● **Table.** Results of the key prospective randomized controlled trials investigating the efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib combined with endocrine therapy in the first-line therapy in patients with hormone-dependent Her2-negative metastatic breast cancer

Исследование	Исследуемая терапия	мВБП, мес.	ОР (95% ДИ)
PALOMA-2 (n = 666)	Палбоциклиб ± летрозол	27,6 vs 14,5	0,563 (0,461–0,687) p < 0,0001
MONALEESA-2 (n = 668)	Рибоциклиб ± летрозол	25,3 vs 16,0	0,568 (0,457–0,704) p = 9,63 × 10 ⁻⁸
MONALEESA-7 (n = 672)	Рибоциклиб ± НСИА или тамоксифен + ГнРГ	27,5 vs 13,8	0,57 (0,436–0,743)
MONARCH-3 (n = 493)	Абемациклиб ± летрозол или анастрозол	28,2 vs 14,8	0,52 (0,415–0,665) p < 0,0001

Примечание. НСИА – нестероидные ингибиторы ароматазы; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

Действительно, в исследованиях с палбоциклибом (PALOMA-1, PALOMA-2 и PALOMA-3) доля пациентов в возрасте от 64 до 75 лет составила 37%, а пациенток старше 75 лет было лишь 9%. В объединенном анализе этих исследований частота нейтропений любой степени и 3–4-й степеней была зарегистрирована у 90 и 73% пациентов в возрасте старше 75 лет, в то время как в возрастной группе до 65 лет нейтропении 3–4-й степени встречались в 65% случаев. На основании полученных результатов был сделан вывод, что палбоциклиб у пожилых пациенток обладает хорошей переносимостью при отсутствии каких-либо новых проблем с безопасностью, позволяя добиваться улучшения ВБП, сопоставимой с таковой у молодых пациенток [13]. При этом медиана возраста участников, получавших палбоциклиб в исследованиях PALOMA-2 и PALOMA-3, составила 62 года и 57 лет соответственно [5, 14].

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) также был проведен анализ результатов лечения пациенток старше 75 лет, получавших ингибиторы CDK4/6 в ключевых исследованиях (палбоциклиб в PALOMA-2, рибоциклиб в MONALEESA-2 и абемациклиб в MONARCH-3), результаты которого продемонстрировали значимый выигрыш в ВБП в экспериментальной группе с более высоким уровнем токсичности, необходимостью модификации дозы и снижением показателей качества жизни по сравнению с исходным уровнем в сравнении с пациентами более молодого возраста [15]. Сообщалось о более высокой частоте нежелательных явлений 3–4-й степени у пациентов старше 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте до 75 лет – 88 vs 73%, что чаще приводило к необходимости временного перерыва в лечении, снижения дозы препаратов и прекращения их приема – 81,6 vs 71,1% и 32 vs 12,1% соответственно. Тем не менее эти результаты вряд ли могут быть однозначно экстраполированы на реальную клиническую практику в силу того, что пациентки старшей возрастной группы по причине строгих критериев отбора крайне мало представлены в РКИ.

Между тем у пожилых женщин HR+ Her2neu мРМЖ является наиболее распространенным подтипом, на долю которого приходится 70% пациентов в возрасте 75 лет и старше [16]. При этом популяция пожилых пациенток крайне неоднородна за счет наличия сопутствующих заболеваний, приводящих к необходимости дополнительных лекарственных препаратов для их коррекции, что само по себе может повлиять на выбор варианта противоопухолевого лекарственного лечения в пользу менее интенсивных режимов и в конечном счете приведет к неудовлетворительным результатам лечения в отношении РМЖ. Проведенный в исследовании PALOMA-2 *post hoc* анализ позволил оценить эффективность и безопасность комбинации палбоциклиба и летрозолола по сравнению с гормонотерапией летрозолом. Пациентки были распределены по характеру имеющейся сопутствующей патологии: со стороны желудочно-кишечного тракта – 41,4% пациентов, опорно-двигательного аппарата /

скелетно-мышечных нарушений – 58,6%, сердечно-сосудистой системы и метаболического синдрома/нарушений – 38,9 и 57,4% соответственно. Наиболее распространенными сопутствующими нарушениями были нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (33,3%), боли в спине (31,0%), гиперхолестеринемия (29,0%) и гипертония (69,6%). Средний возраст пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта составил 65 (30–88) лет, 63 (32–88) года – у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата, 65 (33–88) лет – с нарушениями обмена веществ и 63 (30–89) года – с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В каждой из выделенных подгрупп у 45% пациентов и более отмечалась сочетанная сопутствующая патология со стороны нескольких органов и систем. Независимо от характера и наличия сопутствующей патологии комбинация палбоциклиба и летрозолола увеличивала мВБП по сравнению с одним летрозолом. Среди пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта мВБП составила 27,6 (95% доверительный интервал (ДИ) 17,5–33,1) месяца в группе палбоциклиба ($n = 176$) по сравнению с 13,6 (95% ДИ 11,0–18,5) месяца в группе плацебо ($n = 100$; отношение рисков (ОР) 0,57 (95% ДИ 0,42–0,78)). У пациентов со скелетно-мышечными нарушениями мВБП составила 27,6 (95% ДИ 21,4–33,1) месяца в группе палбоциклиба ($n = 252$) против 16,3 (95% ДИ 11,2–19,1) месяца в группе плацебо ($n = 138$; ОР 0,53 (95% ДИ 0,41–0,69)). При метаболическом синдроме мВБП составила 27,6 (95% ДИ 19,3–30,6) месяца в группе палбоциклиба ($n = 186$) против 13,8 (95% ДИ 8,3–27,4) месяца в группе плацебо ($n = 73$; ОР 0,62 (95% ДИ 0,44–0,87)). В подгруппе пациентов с сердечно-сосудистой патологией мВБП составила 30,4 (95% ДИ 25,1–36,2) месяца в группе палбоциклиба ($n = 254$) по сравнению с 14,5 (95% ДИ 11,0–18,5) месяца в группе плацебо ($n = 128$; ОР 0,51 (95% ДИ 0,39–0,66)). Частота нежелательных явлений и необходимость модификации дозы палбоциклиба у пациентов с сопутствующей патологией были такими же, как и у пациентов без нее. Однако при сочетании более чем 4 предсуществующих сопутствующих нарушений частота прекращения лечения составила 19,6% ($n = 51$) [17].

С учетом этого крайне интересны данные, полученные в наблюдательном сравнительном ретроспективном анализе оценки эффективности палбоциклиба в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) по сравнению только с ИА в 1-й линии терапии HR+ Her2neu мРМЖ. В исследовании P-REALITY X использованы реальные данные из электронной базы Flatiron. Проанализированы результаты лечения 2888 женщин и мужчин в постменопаузе с HR+ Her2neu мРМЖ, получавших терапию в период с 3 февраля 2015 г. по 31 марта 2020 г., средний возраст пациентов составил 70 лет в обеих группах лечения. Для проведения корректного сравнения были использованы методы стабилизированного взвешивания назначенного лечения по обратной вероятности и статистического сопоставления по совпадающим переменным. Было продемонстрировано увеличение ОВ и ВБП, в том числе

и в гетерогенной популяции пациенток пожилого возраста с висцеральным метастазам – 38% случаев, поражением более двух анатомических зон – 49% и статусом ECOG2 – 11%. Медиана ВБП в группе палбоциклиба в комбинации с летрозолом составила 22,2 против 15,8 мес. в группе монотерапии летрозолом (ОР 0,59 (95% ДИ 0,47–0,74); $p < 0,0001$), а медиана ОВ не достигнута в группе палбоциклиба против 43,4 мес. в группе летрозолом (ОР 0,55 (95% ДИ 0,42–0,72); $p < 0,0001$). Никаких новых дополнительных сообщений о безопасности применения палбоциклиба в комбинации с ИА получено не было [18].

Дополнительный сравнительный анализ эффективности палбоциклиба в сочетании с летрозолом по сравнению с летрозолом у пожилых пациентов с мРМЖ на основании данных реальной клинической практики был проведен H.S. Rugo et al. После статистической обработки с использованием метода sIPTW в анализ были включены 450 пациентов, получавших палбоциклиб в комбинации с летрозолом, и 335 пациентов, получавших летрозол. Средний возраст составил 74,0 года, мВБП 22,2 (95% ДИ 20,0–30,4) месяца для палбоциклиба с летрозолом по сравнению с 15,8 (12,9–18,9) месяца для терапии летрозолом (ОР 0,59 (95% ДИ 0,47–0,74); $C < 0,001$). Медиана ОВ не была достигнута для комбинации палбоциклиба и летрозолом по сравнению с 43,4 месяца на терапии летрозолом (ОР 0,55 (95% ДИ 0,42–0,72); $C < 0,001$). Не было выявлено взаимосвязи между возрастом пациентов в группах 65–74 года и 75 лет и старше и эффективностью лечения. Вероятность мВБП была значительно выше для комбинации (52,4%) по сравнению с монотерапией летрозолом (22,1%; ОР 2,0 (95% ДИ 1,4–2,7); $C < 0,001$). Данный анализ еще раз доказывает тот факт, что пациентки старшей возрастной группы и пожилые пациентки получают такое преимущество в отношении увеличения мВБП и ОВ при назначении палбоциклиба в комбинации с ИА, как и более молодые [19].

Таким образом, имеющийся клинический опыт не просто полностью подтверждает данные РКИ, но и существенно расширяет их, позволяя говорить о возможности эффективного лечения пациентов старшего возраста с выраженной коморбидностью.

Ниже приводим собственные клинические наблюдения успешного лечения пациенток старческого возраста с HR+ Her2neu мРМЖ, которым проводилась терапия палбоциклибом и летрозолом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка М., 80 лет, в январе 2018 г. обнаружила образование в правой молочной железе. При обращении к маммологу по месту жительства заподозрен РМЖ, однако обследование не проводилось. В октябре 2018 г. в связи с появлением кашля, выраженной одышки при незначительной физической нагрузке и значимым увеличением размеров узла в правой молочной железе обратилась в Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена. При

обследовании был установлен диагноз «рак правой молочной железы, cT4bN1M1, IV стадия с метастатическим поражением легких, лимфатических узлов средостения», подтвержден специфический плеврит. На основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования верифицирован инвазивный неспецифический РМЖ G2, люминальный В-подтип (рецепторы эстрогенов – 8 баллов, рецепторы прогестерона – 6 баллов, Her2neu, ki67 – 24%). В связи с выраженной одышкой и значимым двусторонним гидротораксом 21.11.2018 г. пациентке выполнено дренирование правой плевральной полости.

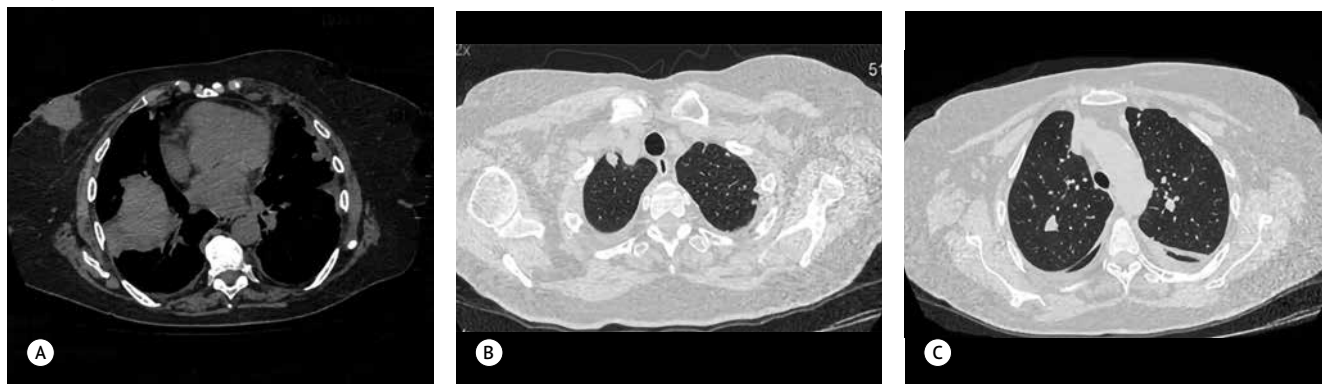
По данным объективных методов обследования, 19.12.2018 г. комплексная клинико-рентгено-ультразвуковая компьютерная томография молочных желез. Картина фиброзно-жировой инволюции, на фоне которой справа на границе внутренних квадрантов определяется опухолевый узел с нечеткими лучистыми контурами неправильной формы 40 × 55 мм. В правой подмышечной области определяются гипоехогенные лимфоузлы до 12 × 5 мм. 28.11.2018 г. проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. В правой молочной железе определяется объемное образование с четкими спикурообразными контурами 35 × 37 × 38 мм. В обоих легких визуализируются многочисленные разнокалиберные очаги с четкими, преимущественно ровными контурами размерами от 3 до 22 мм. Отмечается свободная жидкость в обеих плевральных полостях, справа – жидкость в малом количестве, толщина слоя до 23 мм. Нижнедолевые бронхи правого легкого сближены и компримированы на фоне тонкой полоски линейного ателектаза. Также компримирована нижняя доля левого легкого (S10 и S6) на фоне жидкости. Визуализируются увеличенные лимфоузлы всех групп средостения с максимальным размером бронхопульмонального слева до 25 × 30 мм, деформацией нижнедолевого бронха и последующей потерей его просвета. Определяется увеличение правого подмышечного лимфоузла размером 24 × 13 мм. Заключение: КТ-картина объемного образования правой молочной железы, диффузное многоочаговое поражение обоих легких (рис. 1).

С учетом биологического типа опухоли с января 2019 г. начато проведение терапии летрозолом 2,5 мг/сут ежедневно непрерывно в комбинации с палбоциклибом 125 мг/сут с 1-го по 21-й день 1 раз в 28 дней.

Через 1 мес. от начала приема летрозолом и палбоциклиба пациентка отметила уменьшение одышки и кашля. При первом контрольном обследовании в апреле 2019 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров первичной опухоли до 26 × 20 мм, размеров лимфатического узла в правой аксиллярной области до 8 мм.

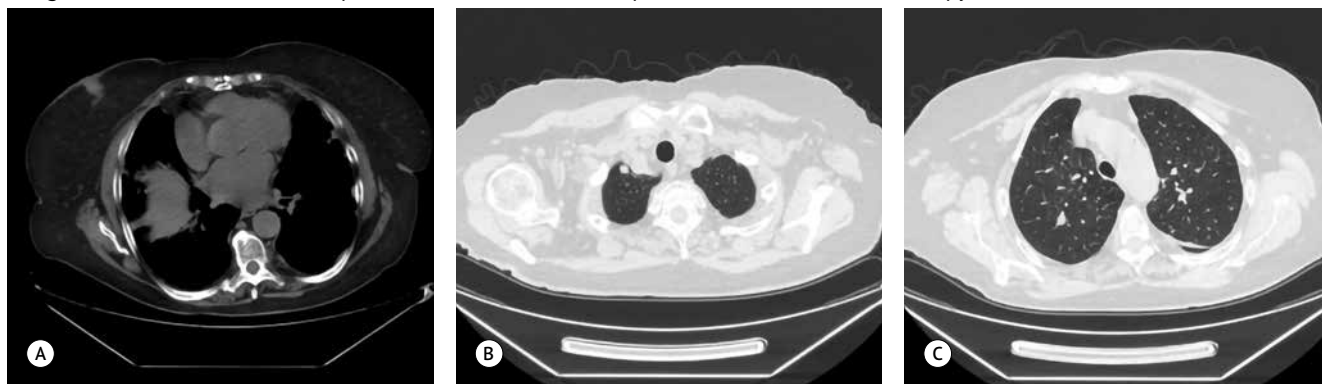
По данным КТ органов грудной клетки от 18.04.2019 г. зафиксировано уменьшение размеров метастатических очагов в легких и по плевре от 4 мм до 16 × 18 мм, уменьшение объема гидроторакса – в левой плевральной полости жидкость толщиной до 15 мм, в правой плевральной полости не определяется, и уменьшение

- **Рисунок 1.** Метастатические очаги у пациентки М. до начала терапии палбоциклибом и летрозолом
 ● **Figure 1.** Metastatic lesions in patient M. before palbociclib and letrozole therapy



А – первичная опухоль в правой молочной железе; В, С – компьютерная томография органов грудной полости с визуализируемыми метастатическими очагами в легких.

- **Рисунок 2.** Метастатические очаги у пациентки М. через 3 месяца от момента начала терапии палбоциклибом и летрозолом
 ● **Figure 2.** Metastatic lesions in patient M. after 3 months of palbociclib and letrozole therapy



А – уменьшение размеров первичной опухоли в правой молочной железе; В, С – компьютерная томография органов грудной полости: уменьшение размеров очагов в легких.

размеров лимфатических узлов в средостении – пара-трахеально, паракардиально лимфоузлы до 14 мм, в корнях – до 15 мм (рис. 2).

Пациентка продолжила проводимое лечение до июня 2022 г., когда при очередном контрольном обследовании было выявлено нарастание гидроторакса справа, появление метастатических очагов в печени и костях. Была переведена на монотерапию паклитакселом в еженедельном режиме в связи с отсутствием мутации *PIK3CA*.

Поскольку одним из наиболее частых нежелательных явлений на фоне терапии палбоциклибом является нейтропения, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в процессе лечения осуществлялся мониторинг общего анализа крови. Несмотря на опасения в отношении возможной токсичности, выраженность нейтропении не превысила 2-ю степень на протяжении всего лечения. Также однократно было зарегистрировано развитие анемии 1-й степени (гемоглобин 114 г/л) и тромбоцитопении 1-й степени ($89 \times 10^9/\text{л}$). Показатели аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, электролитов (K, Na, Ca) оставались в пределах референсных значений. Редукции дозы палбоциклиба не потребовались.

В общей сложности длительность терапии с включением палбоциклиба и летрозолола у пациентки составила 41 мес. при минимальной выраженности токсических

реакций, что позволило улучшить и надолго сохранить качество жизни пациентки, а также значительно увеличило время до назначения химиотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

У пациентки Ф., 81 год, в январе 2021 г. диагностирован ER+ (8 баллов) PR+ (8 баллов) Her2neu (ki67 – 35%) рак правой молочной железы IV стадии, cT4bN2aM1, с метастатическим поражением костей и легких. Учитывая распространенность опухолевого процесса и биологический подтип опухоли, с марта 2021 г. пациентке было начато проведение терапии с включением летрозолола 2,5 мг ежедневно в комбинации с палбоциклибом 125 мг в 1–21-й дни каждые 28 дней и введение золедроновой кислоты. При контрольном обследовании через 3 мес. от начала лечения по данным позитронно-эмиссионной томографии от 15.06.2021 г. отмечена положительная динамика: образование в центральных отделах правой молочной железы с вовлечением соска, кожи и гиперфиксацией радиофармпрепарата (РФП) уменьшилось в размерах до 30×30 мм SUV (Standardized Uptake Value – стандартизированный уровень накопления) 8,82 (ранее – 46×62 мм SUV 20,41); зафиксировано количественное и объемное уменьшение измененных лимфоузлов с гиперфиксацией РФП: подмышечных I–III уровня справа до 10 мм SUV 6,51 (ранее – 22 мм

SUV 20,53), корней легких справа до 9 мм SUV 4,30 (ранее – 17 мм SUV 22,84), нижних паратрахеальных справа до 8 мм SUV 2,26 (ранее – до 14 мм SUV 22,94), субкаринальных до 7 мм SUV 2,27 (ранее – 11 мм SUV 12,60). Ранее определяемые очаги в паренхиме обоих легких уменьшились до 4 мм без гиперфиксации РФП (ранее – 10 × 8 мм SUV 6,59). Очаг в теле L4 SUV 3,85 (ранее – SUV 13,17), в проксимальном отделе правой бедренной кости SUV 1,40 (ранее – SUV 6,25). При последующих контрольных обследованиях нарастала дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения размеров первичной опухоли и ранее определяемых подмышечных лимфатических узлов, а также лимфоузлов средостения, резорбции очагов в легких, бластической трансформации очагов в костях. Пациентка получает лечение по настоящее время (26+ мес.). В связи с развитием нейтропении 3-й степени через 2 мес. от момента начала лечения доза палбоциклиба была однократно редуцирована до 100 мг/сут в 1–21-й день 1 раз в 28 дней, что никак не повлияло на эффективность лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние годы комбинация гормонотерапии и ингибиторов CDK4/6 (палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб) прочно вошла в рутинную клиническую практику лечения пациентов с HR+ Her2neu мРМЖ, став ее незаменимым стандартом. Несомненно, выбор того или иного препарата в каждой конкретной ситуации должен базироваться на основании ожидания максимальной клинической пользы и индивидуальных характеристик пациента. Это также позволит персонализировать терапию, в том числе с учетом профиля токсичности того или иного препарата и возможности ее мониторинга, наличия сопутствующей патологии, общего состояния, возраста пациента и целого ряда параметров, позволяющих

персонализировать лечение. Представленные наблюдения подтверждают высокую эффективность комбинации палбоциклиба и ИА у пациенток старше 75 лет, в том числе при наличии висцеральных метастазов и агрессивном течении заболевания. При этом профиль токсичности является прогнозируемым, а токсические реакции – управляемыми при соблюдении рекомендаций за их мониторингом и проведении своевременной коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют подтвердить безопасность комбинированной гормонотерапии с включением палбоциклиба и ИА у пациенток HR+ Her2neu мРМЖ в возрасте 70 лет и старше. Эффективность палбоциклиба у гериатрических пациенток без сопутствующей патологии сопоставима с таковой у более молодых пациенток, и это подтверждает тот факт, что функциональный возраст часто более важен, чем хронологический, и возможность проведения терапии должна определяться общим состоянием пациента и наличием показаний, а не возрастом [20]. Основная токсичность, характерная для палбоциклиба, в большинстве случаев разрешается благодаря приостановке лечения или снижению дозы препарата. Тем не менее лечение пациентов старшей возрастной группы требует тщательного мониторинга токсичности, что видно из данных РКИ. Взвешенное решение в каждой конкретной ситуации следует принимать, исходя из состояния пациента и способности выполнять рекомендации, поскольку приоритет должен отдаваться в первую очередь сохранению качества жизни пациента с метастатической формой онкологического заболевания.

Поступила / Received 18.05.2023.
Поступила после рецензирования / Revised 05.06.2023
Принята в печать / Accepted 10.06.2023

Список литературы / References

- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- George M.A., Qureshi S., Omene C., Toppmeyer D.L., Ganesan S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:693104. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693104>.
- Marra A., Curigliano G. Are all cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors created equal? *NPI Breast Cancer*. 2019;5:27. <https://doi.org/10.1038/s41523-019-0121-y>.
- Chen P., Lee N.V., Hu W., Xu M., Ferre R.A., Lam H. et al. Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther*. 2016;15(10):2273–2281. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0300>.
- 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>.
- Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPI Breast Cancer*. 2019;5:5. <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>.
- 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>.
- Slamon DJ., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentis 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>.
- Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivrot 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>.
- Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
- 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>.
- Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., 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>.
- Rugo H.S., Turner N.C., Finn R.S., Joy A.A., Verma S., Harbeck N. et al. Palbociclib plus endocrine therapy in older women with HR+/HER2– advanced breast cancer: a pooled analysis of randomised PALOMA clinical studies. *Eur J Cancer*. 2018;101:123–133. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.017>.
- 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).

15. Howie L.J., Singh H., Bloomquist E., Wedam S., Amiri-Kordestani L., Tang S. et al. Outcomes of Older Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer Treated With a CDK4/6 Inhibitor and an Aromatase Inhibitor: An FDA Pooled Analysis. *J Clin Oncol*. 2019;37(36):3475–3483. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02217>.
16. Bergen E.S., Tichy C., Berghoff A.S., Rudas M., Dubsky P., Bago-Horvath Z. et al. Prognostic impact of breast cancer subtypes in elderly patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(1):91–99. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3787-y>.
17. Gelmon K., Walshe J.M., Mahtani R., Joy A.A., Karuturi M., Neven P. et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast*. 2021;59:321–326. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.07.017>.
18. Rugo H.S., Brufsky A., Liu X., Li B., McRoy L., Chen C. et al. Real-world study of overall survival with palbociclib plus aromatase inhibitor in HR+/HER2– metastatic breast cancer. *NPI Breast Cancer*. 2022;8(1):114. <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00479-x>.
19. Rugo H.S., Liu X., Li B., McRoy L., Layman R.M., Brufsky A. Real-world comparative effectiveness of palbociclib plus letrozole versus letrozole in older patients with metastatic breast cancer. *Breast*. 2023;69:375–381. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2023.03.015>.
20. Wildiers H., Heeren P., Puts M., Topinkova E., Janssen-Heijnen M.L., Extermann M. et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595–2603. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8347>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Ф. Евдокимова
 Написание текста – А.Л. Корниецкая
 Сбор и обработка материала – В.В. Савчина, Ю.Б. Карагодина
 Обзор литературы – С.Ф. Евдокимова
 Анализ материала – А.Л. Корниецкая
 Редактирование – А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина
 Утверждение окончательного варианта статьи – Л.В. Болотина

Contribution of authors:

Concept of the article – Sevindzh F. Evdokimova
 Text development – Anna L. Kornetskaya
 Collection and processing of material – Viktoria V. Savchina, Yulia B. Karagodina
 Literature review – Sevindzh F. Evdokimova
 Material analysis – Anna L. Kornetskaya
 Editing – Anna L. Kornetskaya, 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 научный 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; kornetskaya@mail.ru
Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru
Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научный 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 научный 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/0000-0002-8721-843>; savchina_v.v@mail.ru
Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник, Московский научный 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

Information about the authors:

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

Опыт применения талазопариба при агрессивном течении BRCA2-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы: клиническое наблюдение

А.С. Царева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>, tsarevaas1997@yandex.ru

Е.В. Лубенникова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

А.А. Румянцев¹, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Е.В. Глазкова³, <https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>, mdglazkova@gmail.com

И.П. Ганьшина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

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

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

³ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8, стр. 2

Резюме

Медиана общей выживаемости при метастатическом трижды негативном РМЖ составляет около 12–14 мес. Долгое время единственной опцией лечения данного подтипа опухоли, вне зависимости от иммунологических и генетических характеристик, оставалась химиотерапия. Не определены однозначные алгоритмы терапии, последовательность использования химиотерапевтических режимов остается на усмотрении лечащего врача. В настоящее время впечатляющие данные клинических исследований по использованию иммунотерапии и таргетной терапии ингибиторами PARP находят отражение в современных рекомендациях, повышая шансы больных на продление жизни и сохранение ее высокого качества. Так, использование иммунотерапии в первой линии лечения PD-L1-позитивных опухолей позволила впервые за долгие годы значительно повысить общую выживаемость пациентов. А использование ингибиторов PARP у носителей герминальных мутаций BRCA1/2 не только достоверно продлевает выживаемость без прогрессирования, но и улучшает показатели качества жизни в сравнении со стандартными режимами химиотерапии. Выигрыш отмечается в т. ч. и у пациентов с агрессивным течением болезни: с поражением висцеральных органов и ЦНС. Наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2, поражение ЦНС и висцеральных органов ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом и значимым сокращением продолжительности жизни. Однако полноценная диагностика до начала лечения, правильное планирование терапии и использование современных возможностей позволяет улучшить результаты лечения. В статье рассмотрены возможные опции терапии метастатического ТНРМЖ, отражены современные рекомендации по использованию иммуно- и таргетной терапии. Приведено клиническое наблюдение лечения пациентки со значимо отягощенным анамнезом и агрессивным течением ТНРМЖ. При наличии висцеральных метастазов, поражении головного мозга и раннем прогрессировании после первичного лечения пациентка получает терапию уже в течение двух лет, сохраняя при этом удовлетворительное качество жизни.

Ключевые слова: талазопариб, PARP-ингибиторы, метастатический рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, химиотерапия, таргетная терапия, химиоиммунотерапия, мутации BRCA1/2

Для цитирования: Царева А.С., Лубенникова Е.В., Румянцев А.А., Глазкова Е.В., Ганьшина И.П. Опыт применения талазопариба при агрессивном течении BRCA2-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы: клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2023;17(11):158–165. <https://doi.org/10.21518/ms2023-247>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using talazoparib in the aggressive course of BRCA2-associated triple-negative breast cancer: a clinical observation

Anastasia S. Tsareva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0635-9343>, tsarevaas1997@yandex.ru

Elena V. Lubennikova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Alexey A. Rumyantsev¹, <https://orcid.org/0000-0003-4443-9974>, alexeymma@gmail.com

Elena V. Glazkova³, <https://orcid.org/0000-0002-1459-2292>, mdglazkova@gmail.com

Inna P. Ganshina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

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

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

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Bldg. 2, Sosensky Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 108814, Russia

Abstract

The median overall survival for patients with metastatic triple-negative breast cancer is about 12-14 months. Chemotherapy has been the only treatment option for this tumour subtype for a long time, irrespective of immunological and genetic characteristics. Straightforward therapy algorithms have not been defined, and the optimum sequencing of chemotherapy regimens is left to the discretion of the attending physician. Today, impressive findings from clinical studies on the use of immunotherapy and targeted therapy for cancer using PARP inhibitors reflect in current guidelines, raising the chances of patients to prolong life and maintain its high quality. Thus, the use of immunotherapy as first-line treatment of PD-L1-positive tumours allowed to significantly increase the overall survival of patients for the first time in many years. And the use of PARP inhibitors in carriers of BRCA1/2 germline mutations not only significantly prolongs progression-free survival, but also improves quality of life versus standard chemotherapy regimens. The benefit is also observed in patients with an aggressive course of the disease such as damage to the visceral organs and the central nervous system. The presence of BRCA1/2 germline mutations in the genes, damage to the CNS and visceral organs is associated with an extremely unfavourable prognosis and a significant decline in life expectancy. However, a high-quality diagnosis before initiation of treatment, creating proper treatment plans and the use of modern opportunities can improve the outcomes of treatment. The article discusses possible treatment options for metastatic TNBC, reflects current guidelines on the use of immuno- and targeted therapy. A clinical case report of the treatment of a patient with a significantly aggravated history and an aggressive course of TNBC is presented. The patient with visceral metastases, brain damage and early progression after primary treatment has been receiving therapy for two years, while maintaining a satisfactory quality of life.

Keywords: talazoparib, PARP inhibitors, metastatic breast cancer, triple negative breast cancer, chemotherapy, targeted therapy, chemoimmunotherapy, BRCA1/2 mutations

For citation: Tsareva A.S., Lubennikova E.V., Rumyantsev A.A., Glazkova E.V., Ganshina I.P. Experience of using talazoparib in the aggressive course of BRCA2-associated triple-negative breast cancer: a clinical observation. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(11):158–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-247>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Тройной негативный рак молочной железы (ТНПМЖ) характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), полным отсутствием или низкой экспрессией рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2). Составляет примерно 15% всех случаев рака молочной железы [1, 2]. Такие опухоли отличаются высокой частотой метастазирования и быстрым развитием химиорезистентности. Даже у пациентов, заболевание которых было диагностировано на ранней стадии, в 25% случаев наступает рецидив с отдаленным метастазированием. Для пациентов с метастатическим ТН ПМЖ (ТНмПМЖ) медиана общей выживаемости (ОВ) составляет около 12 мес., при этом менее 20% пациентов живут дольше 4 лет, что резко контрастирует с другими молекулярно-биологическими подтипами рака молочной железы [3].

Согласно мировым данным, ежегодно диагностируется около 1 млн случаев заболевания РМЖ, 170 000 из которых приходится на тройной негативный вариант [4]. Значительную долю пациентов с ТНПМЖ составляют женщины в возрасте до 35 лет, чернокожие женщины также сталкиваются с более высокой частотой заболевания и непропорционально высоким уровнем смертности. Важно отметить, что данный подтип РМЖ наиболее распространен у пациентов, являющихся носителями мутаций в гене *BRCA1* [5].

Только у 5% пациентов с ТНПМЖ диагностируется метастатическое заболевание *de novo*, тогда как у большинства наступает рецидив после первичного лечения. Метастатический ТНПМЖ – заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом, ограниченными опциями лечения и неопределенными терапевтическими алгоритмами. Достижения в лекарственном лечении HER2-позитивного РМЖ привели к клиническим результатам, сходным с таковыми при люминальных подтипах заболевания, однако прогресс в лечении тройного негативного РМЖ идет намного медленнее [6].

Молекулярно-биологические особенности данного подтипа РМЖ определяют его уникальный клинический фенотип, который характеризуется склонностью к метастазированию во внутренние органы, включая легкие, печень, и головной мозг, более редким поражением костной ткани [7]. Хорошо известно, что данный подтип опухоли по своей природе высоко чувствителен к химиотерапии, но, к сожалению, также склонен к быстрому развитию резистентности и прогрессированию заболевания [8]. Учитывая отсутствие мишеней для применения эндокринотерапии, таргетной терапии, химиотерапия остается основой лечения метастатического ТНПМЖ.

Многолетнее изучение различных химиотерапевтических препаратов при лечении ТНПМЖ демонстрирует неутешительные результаты. Существует значительная клиническая потребность в новых, более эффективных методах лечения, которые бы приводили к длительным

ремиссиям в этой когорте больных. Наличие герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* при распространенном ТНМЖ ассоциировано с еще более неблагоприятным прогнозом [9–11]. Однако внедрение в практику нового класса препаратов – PARP-ингибиторов делает возможным применение таргетной терапии у больных с данными мутациями.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО ТРОЙНОГО НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Иммунотерапия, таргетные препараты, конъюгаты лекарственных средств активно изучаются и включаются в подходы к лечению пациентов с ТНМЖ.

Исследования ранних фаз при метастатическом ТНМЖ показали, что использование монотерапии иммуноонкологическими препаратами эффективно у части пациентов [12–16]. Впоследствии акцент был смещен на изучение комбинированной химиоиммунотерапии, использование которой в ранних линиях лечения привело к улучшению показателей выживаемости.

Результаты выживаемости пациентов с ТНМЖ оценены в шести крупных рандомизированных исследованиях III фаз. В одном из исследований сравнивались платиновая и бесплатиновая химиотерапия [17], в двух исследованиях оценивалось использование PARP-ингибиторов [18, 19], в трех – эффект от использования иммунотерапии [20–22]. Все исследования, кроме одного [21], показали улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе лечения по сравнению с контрольной группой или плацебо, что внесло вклад в формирование современных рекомендаций по лечению пациентов с ТНМЖ.

Однако увеличение показателей ОВ зафиксировано только для комбинаций химиотерапии с иммунотерапией в I линии лечения больных с экспрессией PD-L1 на иммунокомпетентных клетках, что и нашло отражение в современных клинических рекомендациях.

Иммунотерапия в лечении тройного негативного рака молочной железы

Первой зарегистрированной комбинацией стало применение атезолизумаба с наб-паклитакселом на основе результатов клинического исследования IMpassion130. В данное исследование III фазы включались пациенты с ТНМЖ, ранее не получавшие лечение по поводу метастатического заболевания [22]. Пациенты рандомизировались в группы терапии: «атезолизумаб + наб-паклитаксел» или «плацебо + наб-паклитаксел», лечение продолжалось до прогрессирования или развития неприемлемой токсичности. Первичными конечными точками были ВБП (в ИТТ- (intention-to-treat) популяции и PD-L1-положительной подгруппе) и ОВ (в ИТТ-популяции; при достижении конечной точки результат был бы проверен в PD-L1-положительной подгруппе). Стоит отметить, что первоначально планировалось

участие 350 пациентов, а первичной конечной точкой была определена ВБП. Однако в ходе исследования набор был расширен до 900 пациентов с целью оценки ОВ в качестве первичной конечной точки. Для оценки экспрессии PD-L1 использовался клон антител SP142 (VENTANA, Roche Diagnostics). В исследование рандомизировано 902 пациента в пропорции 1:1. В PD-L1-позитивную подгруппу вошли 369 больных (40,9%): 185 пациентов в группу «атезолизумаб + наб-паклитаксел» и 184 – в группу «плацебо + наб-паклитаксел». При медиане наблюдения 12,9 мес. в анализе ИТТ-популяции медиана ВБП составила 7,2 мес. при применении атезолизумаба по сравнению с 5,5 мес. в контрольной группе (ОР прогрессирования или смерти 0,80; 95% ДИ: 0,69–0,92; $p = 0,002$); среди пациентов с PD-L1-позитивными опухолями медиана ВБП составила 7,5 мес. и 5,0 мес. соответственно (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,49–0,78; $p < 0,001$).

Анализ ИТТ-популяции не продемонстрировал достоверных различий в показателях ОВ. Медиана ОВ составила 21,0 мес. в группе терапии «атезолизумаб + наб-паклитаксел» и 18,7 мес. в группе плацебо (ОР 0,87; 95% CI, 0,75–1,02; $p = 0,077$). Несмотря на иерархический дизайн исследования, не предполагающий проведения поданализа в стратифицированных группах в отсутствие статистической разницы в ИТТ-популяции, показатели ОВ все же были оценены в PD-L1-положительной когорте. Абсолютная разница составила 7,5 мес.; 25,4 мес. – в группе атезолизумаба против 17,9 мес. в группе плацебо (ОР 0,67; 95% ДИ, 0,53–0,86).

Тем временем в исследовании со схожим дизайном, но с использованием в качестве химиотерапевтического агента паклитаксела – Impassion131 – не удалось достичь статистически значимых различий в показателях выживаемости [21]. Критерии включения были идентичны исследованию IMpassion130, но первичной конечной точкой была ВБП, оцененная сначала в PD-L1-позитивной популяции, затем в популяции ИТТ, ОВ была выбрана в качестве вторичной конечной точки. В PD-L1-позитивной подгруппе пациентов не наблюдалось значимого улучшения ВБП на терапии атезолизумабом (6 мес. против 5,7 мес. в группе плацебо; ОР 0,82, 95% ДИ: 0,6–1,12). Также не выявлено существенных различий в ВБП в общей популяции (5,7 мес. против 5,6 мес.). Промежуточный анализ ОВ также не продемонстрировал достоверных различий в двух группах (28,3 мес. в группе плацебо против 22,1 мес. в группе атезолизумаба (ОР 1,12, 95% ДИ: 0,76–1,65) или в популяции ИТТ (22,8 мес. против 19,2 мес.; ОР 1,11; 95% ДИ: 0,87–1,42). Результатом этого исследования стало предупреждение FDA о недопустимости использования атезолизумаба в комбинации с паклитакселом при ТНМЖ.

Ряд клинических рекомендаций исключил комбинации с атезолизумабом при РМЖ в связи с отсутствием необходимой доказательной базы.

Второй иммуноонкологический препарат, одобренный для применения при ТНМЖ с экспрессией PD-L1, – пембролизумаб. Так, в плацебо-контролируемом рандо-

мизированном исследовании III фазы KEYNOTE-355 оценивалась эффективность добавления пембролизумаба к химиотерапии по выбору врача (наб-паклитаксел, паклитаксел, гемцитабин/карбоплатин) в первой линии лечения неоперабельного местнораспространенного или метастатического ТНПМЖ [20]. Первичными конечными точками были ВБП и ОВ у пациентов с экспрессией PD-L1 CPS-10 и более и CPS -1 и более. Экспрессия PD-L1 оценивалась с методом ИГХ с клоном 22C3 (DACO). При медиане наблюдения 44,1 мес. в подгруппе CPS-10 медиана ОВ составила 23,0 мес. в группе комбинированной с пембролизумабом терапии и 16,1 мес. – в контрольной группе (ОР 0,73; 95%; ДИ: 0,55–0,95; $p = 0,0185$). В подгруппе CPS-1 значимых различий в ОВ получено не было.

PARP-ингибиторы в лечении BRCA1/2-ассоциированного метастатического рака молочной железы

Эффективность терапии PARP-ингибиторами подтверждена двумя крупными исследованиями III фазы, в которых оценивалось использование талазопариба и олапариба в сравнении с химиотерапией по выбору врача при лечении распространенного BRCA-ассоциированного РМЖ. Несмотря на схожесть дизайнов исследований, есть некоторые различия в критериях включения. Так, в исследование талазопариба EMBRACA [18] допускались пациенты с тремя линиями предшествующей химиотерапии, статусом ECOG 2 и безрецидивным интервалом после окончания неоадьювантной или адьювантной терапии препаратами платины не менее 6 мес. В исследовании OlympiAD [19] олапариб оценивался у пациентов с двумя линиями предшествующей химиотерапии, статусом ECOG до 1 и безрецидивным интервалом после окончания неоадьювантной или адьювантной терапии препаратами платины не менее 12 мес. Распределение между трижды негативным и люминальным HER2-фенотипами в исследованиях было приблизительно поровну. Медиана ВБП в обоих исследованиях была выше в группе PARP-ингибиторов по сравнению с контрольными группами, причем польза их применения была эквивалентной в подгруппах трижды негативного и люминального РМЖ.

Так, в исследовании EMBRACA медиана ВБП в группе талазопариба была выше, чем у пациентов в группе стандартной химиотерапии (8,6 мес. против 5,6 мес.; ОР 0,54; 95% ДИ: 0,41–0,71; $P < 0,0001$). Частота объективных ответов (ЧОО) составила 62,6% (95% ДИ: 55,8–69,0) среди пациентов, получавших талазопариб, и 27,2% (95% ДИ: 19,3–36,3) среди тех, кто получал химиотерапию по выбору врача, а у 5,5% пациентов в группе талазопариба наблюдался полный клинический ответ в сравнении с группой стандартной терапии, в которой таких пациентов не было. Также в различных подгрупповых анализах [23–25] показана высокая эффективность талазопариба у пациентов с висцеральными метастазами и поражением ЦНС. Наиболее распространенными нежелательными явлениями в группе талазопариба была анемия, усталость и тошнота.

Терапия PARP-ингибиторами значимо превосходила стандартную химиотерапию по показателям ВБП и ЧОО вне зависимости от линии терапии, распространенности болезни, подтипа опухоли, но статически значимого улучшения ОВ при применении олапариба и талазопариба получено не было. Однако запланированный поданализ исследования OlympiAD для пациентов, получающих терапию в первой линии, продемонстрировал значимое увеличение ОВ до 22,6 мес. против 14,7 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,55; 95% ДИ: 0,33–0,95). 3-летняя ОВ составила 40,8% для группы олапариба против 12,8% для группы стандартной терапии [26]. Учитывая имеющиеся данные о статистически значимом преимуществе в ВБП, ЧОО/ЧКЭ и сохранении высокого качества жизни по сравнению со стандартными вариантами химиотерапии, представляется целесообразным использование PARP-ингибиторов в более ранних линиях терапии, преимущественно до назначения химиотерапии.

В настоящее время проводятся клинические исследования PARP-ингибиторов в сочетании с иммунотерапией и другими комбинациями химиопрепаратов, целью которых является преодоление резистентности и улучшение результатов лечения таких пациентов.

Таким образом, у всех пациентов с распространенным тройным негативным раком молочной железы перед началом лечения должны быть оценены: экспрессия PD-L1 на опухолевом материале и наличие герминальных мутаций в генах BRCA1/2 для назначения иммунотерапии и терапии PARP-ингибиторами соответственно.

В случае ТНМРМЖ для пациенток с PD-L1-позитивными опухолями (CPS 10 и более или более 1% по SP-142) терапией выбора I линии является химиоиммунотерапия, учитывая данные об улучшении показателей ОВ. Для пациенток с mBRCA-ассоциированным PD-L1-негативным мРМЖ, опцией выбора I линии терапии являются PARP-ингибиторы. Для носителей BRCA1/2 мутаций с PD-L1+-опухолями последовательность терапии обсуждается, по имеющимся данным эффективность PARP-ингибиторов не снижается после проведенной иммунотерапии. Стандарт проведения последующих линий не определен и представляется последовательным использованием различных химиотерапевтических режимов на усмотрение врача.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В данной публикации мы поделимся собственным опытом применения талазопариба у пациентки с BRCA2-ассоциированным трижды негативным метастатическим раком молочной железы.

В мае 2019 г. пациентке N 50 лет был установлен и морфологически верифицирован диагноз: «рак левой молочной железы T2N0M0, трижды негативный подтип (инфильтративно протоковый G3, РЭ-Об., РП-Об., Her2 – 1+, Ki67 – 85%). По данным маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) в молочной железе – опухолевый узел 2,6 x 1,5 см, патологические региональные лимфатические узлы не определялись.

Учитывая гистологический подтип и размер опухоли, на первом этапе в опухоль была установлена R-контрастная метка, после чего проведена неоадьювантная химиотерапия в режиме: 4 цикла dose-dense AC (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м², каждые 2 нед. на фоне Г-КСФ), затем 12 еженедельных введений паклитаксела 80 мг/м² + карбоплатин AUC-2. При контрольном обследовании после завершения блока химиотерапии отмечалась частичная регрессия опухоли до 0,6 см (по данным УЗИ). На втором этапе в ноябре 2019 г. выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной мастэктомии слева с сохранением грудных мышц, миопластикой. В связи с выявлением мутации в гене *BRCA2* пациентке одновременно выполнена профилактическая мастэктомия справа. При гистологическом исследовании: в ткани молочной железы полный лечебный патоморфоз опухоли, в 10 удаленных лимфатических узлах – без метастазов. Завершающим этапом лечения планировалась лучевая терапия на переднюю грудную стенку слева и регионарные зоны лимфооттока. Однако на предлучевой разметке, по данным компьютерной томографии (КТ), в первом межреберье слева был выявлен увеличенный лимфатический узел. При цитологическом исследовании получены клетки рака. Для оценки распространенности опухолевого процесса в феврале 2020 г. выполнена ПЭТ/КТ, по данным исследования на уровне хрящевого отрезка второго ребра парастернально слева отмечался измененный л/узел с гиперфиксацией РФП. Учитывая отсутствие иных проявлений болезни, в марте 2020 г. пациентке проведено повторное хирургическое вмешательство в объеме торакоскопической парастернальной лимфодиссекции слева. При гистологическом исследовании: лимфатический узел размером 1,5 см с метастазом низкодифференцированного рака, соответствующего протоковому раку молочной железы, без признаков лечебного патоморфоза. ИГХ: РЭ-Об., РП-16., Her2 – 0, Ki67 – 48%. Пациентке проведена дистанционная лучевая терапия на область послеоперационного рубца слева и зоны регионарного лимфооттока (18 фракций, СОД 45 Гр). Учитывая вышеописанное, послеоперационная стадия болезни была расценена как урТ0N2M0, и пациентке был рекомендован прием капецитабина (2–2,5 г/м²/сут, дни 1–14, цикл 21 день) в адьювантном режиме. Однако терапия препаратом осложнилась ладонно-подошвенным синдромом 2-й степени, в связи с чем пациентка отказалась от продолжения химиотерапии в мае 2020 г. после 3 циклов лечения и оставалась под динамическим наблюдением.

При контрольном обследовании в ноябре 2020 г. данных за прогрессирование болезни не получено, и в связи с ранее выявленной мутацией в гене *BRCA2* пациентке выполнена профилактическая двусторонняя тубовариоэктомия.

Спустя 13 мес. от окончания первичного лечения, по данным ПЭТ/КТ, в июне 2021 г. диагностировано прогрессирование болезни: метастатическое поражение легких, лимфатических узлов средостения, плевры.

В связи с техническими сложностями биопсию выявленных изменений выполнить не удалось. На материале первичной опухоли была выявлена экспрессия PD-L1 клоном SP142. В связи с полученными результатами с августа 2021 г. пациентке проведено 9 циклов терапии первой линии в режиме: атезолизумаб 1680 мг, день 1 + наб-паклитаксел 100 мг/м², дни 1, 8, 15, цикл 21 день. Уже после 2 циклов терапии зафиксирована частичная регрессия опухолевых очагов (-75%). Однако в связи с развившимся лекарственным пневмонитом иммунотерапия была завершена в феврале 2022 г. Лечение продолжалось в монорежиме наб-паклитакселом по апрель 2022 г. Таким образом, длительность терапии I линии составила 8 мес.

При контрольном обследовании в апреле 2022 г. зарегистрировано прогрессирование заболевания: продолженный рост имеющихся очагов, появление новых очагов в легких. Учитывая наличие мутации в гене *BRCA2*, в качестве терапии второй линии выбрана терапия PARP-ингибитором талазопарибом (1 мг x 1 раз в сутки, внутрь, ежедневно). С мая 2022 г. пациентка начала прием PARP-ингибитора. Лечение переносила удовлетворительно, отмечалась гематологическая токсичность 1-й степени (анемия 1-й степени, тромбоцитопения 1-й степени), редукции дозы препарата не потребовалось.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика в рамках стабилизации. Однако в сентябре было диагностировано метастатическое поражение головного мозга (ГМ). В связи с чем проведена стереотаксическая лучевая терапия на 5 очагов в ГМ, терапия талазопарибом продолжена, учитывая картину стабилизации по экстракраниальным очагам. В декабре 2022 г. по данным ПЭТ/КТ отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров очагов в легких. Терапия талазопарибом, длительность которой составила суммарно 7 мес., была завершена по причине прогрессирования заболевания.

С декабря 2022 г. в течение 4 мес. пациентка получает 3-ю линию терапии эрибулином (1,4 мг/м², дни 1, 8, цикл 21 день). На момент подготовки статьи – без данных за прогрессирование, эффект – стабилизация болезни.

Важно отметить, что анамнез пациентки N значимо отягощен онкологическими заболеваниями: мать – колоректальный рак, отец – рак пищевода, бабушка по линии отца – рак пищевода, бабушка по линии матери – рак эндометрия, родная сестра – рак молочной железы, рак тела матки.

Во время проведения I этапа неоадьювантной химиотерапии пациентке N к нам обратилась ее родная сестра, у которой также был диагностирован рак молочной железы T4N1M0, но другого суррогатного подтипа: нелюминальный Her2-позитивный вариант. По поводу чего в 2019–2020 гг. она получила комплексное лечение: на первом этапе неоадьювантная химиотерапия (4 цикла AC + 4 цикла доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб), после чего хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии справа (гистологически: полный лечебный патоморфоз, pCR), профилактической мастэктомии

слева. Дистанционная лучевая терапия на грудную стенку и зоны регионарного лимфооттока справа (РОД 2 Гр, СОД 50 Гр) и адъювантная таргетная терапия трастузумабом до года суммарно. После завершения основного лечения, с профилактической целью также была выполнена лапароскопическая двусторонняя сальпингоооариэктомия. Пациентка находилась под динамическим наблюдением без признаков прогрессирования болезни до 2022 г., когда по данным УЗИ органов малого таза был выявлен полип эндометрия, при оценке которого в динамике визуализировался патологический кровоток. Выполнено раздельное диагностическое выскабливание (РДВ), при гистологическом исследовании получена умеренно дифференцированная эндометриоидная аденокарцинома. При комплексном обследовании данных за отдаленное метастазирование не получено, в связи с чем в июле 2022 г. пациентке выполнена лапароскопическая экстирпация матки. При гистологическом исследовании: умеренно дифференцированная эндометриоидная карцинома. Учитывая распространенность опухолевого процесса, морфологический вариант опухоли и объем выполненного хирургического вмешательства, дальнейшее лечение показано не было, и пациентка находилась под динамическим наблюдением. Однако в связи с появлением боли в правой гипогастальной области было выполнено контрольное обследование и по данным ПЭТ/КТ от февраля 2023 г. выявлен рецидив болезни в малом тазу: мягкотканное образование по брюшине с тяжами к культе влагалища размерами 2,6 x 2,0 см, интимно прилегающее к передней поверхности нижней трети правого мочеточника. В марте 2023 г. пациентка прооперирована в объеме удаления рецидивной опухоли в малом тазу, резекции правого мочеточника с формированием уретероцистоанастомоза. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований: морфоиммунофенотип опухолевых клеток не противоречит эндометриоидной аденокарциноме. После обсуждения на онкологическом консилиуме пациентке планируется проведение адъювантной химиотерапии.

Отягощенный семейный анамнез, носительство мутации *BRCA2* реализовались у родных сестер в виде злокачественных опухолей с агрессивным течением и низким ответом на стандартную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, наша пациентка получает терапию по поводу метастатического тройного негативного РМЖ в течение 23 мес., значительно пережив медиану ОВ при данном подтипе болезни в 12–14 мес.

Опираясь на данные клинических исследований, на первом этапе лечения предпочтение было отдано химиоиммунотерапии, т. к. эта опция значимо увеличивает продолжительность жизни больных.

В качестве второй линии лечения выбрана патогномичная терапия для *BRCA*-ассоциированного мРМЖ – терапия PARP-ингибитором Талазопарибом. Важно, что

у пациентки отмечался длительный, в течение 7 мес., клинический ответ. Благодаря данной терапии был достигнут контроль над болезнью с сохранением высокого качества жизни, учитывая таблетированную форму препарата и отсутствие значимой токсичности. Так, в исследовании EMBRACA было показано статистически значимое улучшение общего состояния и качества жизни больных в сравнении с исходными для талазопариба в отличие от статистически значимого ухудшения этих показателей в группе стандартной терапии (3,0 [95% ДИ: 1,2–4,8] против -5,4 [95% ДИ: -8,8, -2,0]); $p < 0,0001$) [27].

Также важно отметить, что у пациентки во время терапии талазопарибом было выявлено метастатическое поражение головного мозга. В вышеупомянутом исследовании EMBRACA примерно у 15% пациентов определялись очаги в ГМ. Подгрупповые анализы [23] показали, что пациенты с метастазами в центральную нервную систему (ЦНС) имели выигрыш в мВБП при применении талазопариба по сравнению с химиотерапией (ОР 0,32 [95% ДИ: 0,15–0,68; $p = 0,0016$]) и более высокую ЧОО 63,2% против 15,8% соответственно (ОР 8,95 [95% ДИ: 1,86–52,26]; $p = 0,0013$). В рамках дополнительного поданализа исследования EMBRACA также показано, что у пациентов, которые имели поражение ГМ на момент начала терапии, клинический ответ в виде стабилизации интракраниальных очагов составил 69,7% в группе талазопариба по сравнению с 33,3% в группе химиотерапии по выбору врача. Медиана продолжительности ответа по интракраниальным проявлениям также была значимо выше в группе талазопариба (5,0 мес. против 2,1 мес.) [23].

Анализируя данное клиническое наблюдение, важно отметить, что у нашей пациентки мутация в гене *BRCA2* была выявлена на ранних этапах лечения. До начала лечения метастатической болезни определена экспрессия PD-L1, это позволило спланировать стратегию лекарственной терапии, что значимо отразилось на продолжительности жизни больной с агрессивным течением ТНРМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатический ТНРМЖ, в особенности ассоциированный с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*, по-прежнему остается агрессивным заболеванием, поражающим преимущественно молодых пациенток.

Долгое время единственной опцией лечения оставалась последовательная химиотерапия. Однако данные исследований демонстрируют впечатляющие результаты использования иммунотерапии и таргетной терапии ингибиторами PARP и дарят надежду на продление жизни больных. Это отразилось на современных стандартах диагностики и лечения данной патологии. Так, всем пациентам с ТНРМЖ до начала терапии следует определять экспрессию PD-L1 на опухолевом материале. Использование химиоиммунотерапии в первой линии лечения PD-L1-позитивных опухолей позволяет улучшить

не только показатели выживаемости без прогрессирования, но и повысить общую выживаемость.

Несмотря на крайне неблагоприятный прогноз пациентов с BRCA-ассоциированным трижды негативным РМЖ, внедрение в практику PARP-ингибиторов позволило значимо улучшить результаты лечения данной группы больных. Своевременное генетическое тестирование позволяет назначить препараты в ранних линиях терапии, когда выигрыш в эффективности максимальный, в т. ч. для пациентов с висцеральными метастазами и поражением ЦНС. Таким образом, все пациенты

с Her2-негативным метастатическим РМЖ должны тестироваться на носительство мутаций BRCA1/2 как можно раньше.

В представленном клиническом наблюдении терапия талазопарибом у молодой пациентки с агрессивным течением BRCA2-ассоциированного ТНМРМЖ позволила длительно контролировать болезнь при сохранении высокого качества жизни.



Поступила / Received 15.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2023

Принята в печать / Accepted 12.06.2023

Список литературы / References

- Perou C.M., Sørli T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S., Rees C.A. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–752. <https://doi.org/10.1038/35021093>.
- Costa R.L.B., Gradishar W.J. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract*. 2017;13(5):301–303. <https://doi.org/10.1200/jop.2017.023333>.
- Liu Y., Xin T., Huang D.Y., Shen W.X., Li L., Lv Y.J. et al. Prognosis in very young women with triple-negative breast cancer: retrospective study of 216 cases. *Med Oncol*. 2014;31(12):222. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0222-2>.
- Foulkes W.D., Smith I.E., Reis-Filho J.S. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1938–1948. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1001389>.
- Sørli T., Wang Y., Xiao C., Johnsen H., Naume B., Samaha R.R., Børresen-Dale A.L. Distinct molecular mechanisms underlying clinically relevant subtypes of breast cancer: gene expression analyses across three different platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:1–15. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-127>.
- Howlander N., Cronin K.A., Kurian A.W., Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(6):619–626. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0627>.
- Yao Y., Chu Y., Xu B., Hu Q., Song Q. Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer. *Biosci Rep*. 2019;39(6):BSR20190288. <https://doi.org/10.1042/BSR20190288>.
- Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L., Gatti L., Moore D.T., Collichio F. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13(8):2329–2334. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1109>.
- Liu M., Xie F., Liu M., Zhang Y., Wang S. Association between BRCA mutational status and survival in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(3):591–605. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06104-y>.
- Easton D.F., Ford D., Bishop D.T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1995;56(1):265–271. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1801337>.
- Ford D., Easton D.F., Stratton M., Narod S., Goldgar D., Devilee P. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 1998;62(3):676–689. <https://doi.org/10.1086/301749>.
- Cortés J., Lipatov O., Im S.A., Gonçalves A., Lee K.S., Schmid P. et al. KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol*. 2019;30:859–860. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.010>.
- Emens L.A., Cruz C., Eder J.P., Braith F., Chung C., Tolaney S.M. et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(1):74–82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4224>.
- Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C., Berger R., Gupta S., Geva R. et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(21):2460–2467. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.8931>.
- Dirix L.Y., Takacs I., Jerusalem G., Nikolinakos P., Arkenau H.T., Forero-Torres A. et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):671–686. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4537-5>.
- Adams S., Schmid P., Rugo H.S., Winer E.P., Loirat D., Awada A. et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol*. 2019;30(3):397–404. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy517>.
- Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U., Kearnaghan S., Kilburn L., Gazinska P. et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24:628–637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>.
- Litton J.K., Huvrutz S.A., Mina L.A., Rugo H.S., Lee K.H., Gonçalves A. et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1526–1535. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>.
- Robson M.E., Tung N., Conte P., Im S.A., Senkus E., Xu B. et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558–566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>.
- Cortés J., Rugo H.S., Cescon D.W., Im S.A., Yusuf M.M., Gallardo C. et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217–226. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202809>.
- Miles D., Gligorov J., André F., Cameron D., Schneeweiss A., Barrios C. et al. IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(8):994–1004. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801>.
- Emens L.A., Adams S., Barrios C.H., Diéras V., Iwata H., Loi S. et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021;32(8):983–993. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.355>.
- Litton J.K., Ettl J., Huvrutz 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*. 2021;39(15 Suppl.):1090–1090. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.1090.
- Rugo H.S., Ettl J., Huvrutz 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*. 2020;4(1):pkz085. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz085>.
- Gonçalves A., Eiermann W., Rugo H.S., Ettl J., Huvrutz S.A., Yerushalmi R. et al. EMBRACA: Efficacy and safety in comparing talazoparib (TALA) with physician's choice of therapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (aBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm); BRCA1/BRCA2 subgroup analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(8 Suppl.):viii96–viii97. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy272.294>.
- Robson M.E., Im S.A., Senkus E., Xu B., Domchek S.M., 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. *Eur J Cancer*. 2023;184:39–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.01.031>.
- Ettl J., Quek R.G.W., Lee K.H., Rugo H.S., Huvrutz 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина**

Концепция и дизайн исследования – **А.С. Царева**

Написание текста – **А.С. Царева, Е.В. Лубенникова, А.А. Румянцев**

Сбор и обработка материала – **А.С. Царева, А.А. Румянцев, Е.В. Глазкова**

Обзор литературы – **А.С. Царева, Е.В. Лубенникова**

Перевод на английский язык – **А.С. Царева**

Анализ материала – **Е.В. Глазкова, И.П. Ганьшина**

Редактирование – **И.П. Ганьшина, А.А. Румянцев**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Лубенникова, И.П. Ганьшина**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina**

Study concept and design – **Anastasiya S. Tsareva**

Text development – **Anastasiya S. Tsareva, Elena V. Lubennikova, Alexey A. Rumyantsev**

Collection and processing of material – **Anastasiya S. Tsareva, Alexey A. Rumyantsev, Elena V. Glazkova**

Literature review – **Anastasiya S. Tsareva, Elena V. Lubennikova**

Translation into English – **Anastasiya S. Tsareva**

Material analysis – **Elena V. Glazkova, Inna P. Ganshina**

Editing – **Inna P. Ganshina, Alexey A. Rumyantsev**

Approval of the final version of the article – **Elena V. Lubennikova, Inna P. Ganshina**

Информация об авторах:

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; ординатор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; tsarevaas1997@yandex.ru

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; lubennikova@yandex.ru

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 академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Глазкова Елена Владимировна, к.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, пос. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8, стр. 2; mdglazkova@gmail.com

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ganshinainna77@mail.ru

Information about the authors:

Anastasiya S. Tsareva, Resident Oncologist, Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Resident Physician, Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; tsarevaas1997@yandex.ru

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; lubennikova@yandex.ru

Alexey A. Rumyantsev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Department of Chemotherapy No. 4, Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; alexeymma@gmail.com

Elena V. Glazkova, Cand. Sci. (Med.), Chief of Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Bldg. 2, Sosensky Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 108814, Russia; mdglazkova@gmail.com

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Medicinal Methods of Treatment No. 1, Research Institute of Clinical Oncology named after Academician of RAS and RAMS N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ganshinainna77@mail.ru

Успешное применение биотерапии аналогами соматостатина при лечении пациентки с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа

Е.В. Маркарова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>, katemarkarova@mail.ru

Л.М. Когония¹, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Л.Е. Гуревич¹, <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>, larisgur@mail.ru

Е.В. Бондаренко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>, ekaterinabondarenko@inbox.ru

Д.В. Калинин³, <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, dmitry.v.kalinin@gmail.com

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

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

³ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Резюме

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1), или синдром Вермера, занимает отдельное место в группе нейроэндокринных опухолей. Являясь генетическим, семейно-детерминированным заболеванием и имея частоту передачи 50%, он проявляется множественными новообразованиями различного злокачественного потенциала во многих органах. Учитывая тенденцию к персонализации лечения, специалистами разного направления ведутся постоянные поиски улучшения диагностики и новых методов лечения. Мы приводим собственный опыт лечения синдрома МЭН-1 аналогами соматостатина. Пациентка 1972 г. рождения с 22 лет наблюдалась у эндокринолога, когда была выявлена микроаденома гипофиза. Спустя 18 лет выявлена опухоль поджелудочной железы, которая была успешно удалена. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании верифицирована нейроэндокринная опухоль Grade 1. При контрольной компьютерной томографии выявлены множественные образования в головке и хвосте поджелудочной железы. Учитывая состояние, пациентке с 2013 г. была назначена биотерапия аналогом соматостатина – препаратом октреотид. Однако прием препарата был нерегулярным, и пациентка отмечала ухудшения своего состояния. В 2019 г. по решению консилиума была назначена биотерапия препаратом Ланреотид. Учитывая даже нерегулярные осмотры по причине неявки, контрольное обследование в 2022 г. показало нормализацию уровней хромогранина А и серотонина, отсутствие новых опухолевых очагов и прогрессирования имеющихся при проведении ПЭТ КТ. Таким образом, мультидисциплинарный подход и назначение адекватной терапии способствуют улучшению качества жизни и стабилизации пациентов с синдромом МЭН-1.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, множественная эндокринная неоплазия МЭН-1, иммуногистохимия, рецепторы к соматостатину, карциноидный синдром, биотерапия, аналоги соматостатина, ECOG, качество жизни

Для цитирования: Маркарова Е.В., Когония Л.М., Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В., Калинин Д.В. Успешное применение биотерапии аналогами соматостатина при лечении пациентки с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа. *Медицинский совет*. 2023;17(11):166–171. <https://doi.org/10.21518/ms2023-242>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Successful use of biotherapy with somatostatin analogues in the treatment of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1

Ekaterina V. Markarova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>, katemarkarova@mail.ru

Lali M. Kogoniya¹, <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Larisa E. Gurevich¹, <https://orcid.org/0000-0002-9731-3649>, larisgur@mail.ru

Ekaterina V. Bondarenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2122-2297>, ekaterinabondarenko@inbox.ru

Dmitry V. Kalinin³, <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>, dmitry.v.kalinin@gmail.com

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

² Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

³ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The syndrome of multiple endocrine neoplasia type I, MEN-1, or Wermer's syndrome, occupies a separate place in the group of neuroendocrine tumors. Being a genetic, family-determined disease and having a transmission rate of 50%, it is manifested by multiple neoplasms of various malignant potential in many organs. Given the trend towards personalization of treatment, specialists in various fields are constantly looking for improved diagnostics and new methods of treatment. We present our own experience in the treatment of MEN-1 syndrome with somatostatin analogues. The patient, born in 1972, was observed by an endocrinologist at the age of 22, when a pituitary microadenoma was detected. After 18 years, a pancreatic tumor was detected, which was successfully removed. Histological and immunohistochemical studies verified a Grade 1 neuroendocrine tumor. Control computed tomography revealed multiple masses in the head and tail of the pancreas. Given the condition, patients since 2013 have been prescribed biotherapy with an analogue of somatostatin – octreotide. However, taking the drug was not regular, and the patient noted a deterioration in her condition. In 2019, by decision of the council, biotherapy with Lanreotide was prescribed. Even taking into account irregular examinations due to absenteeism, the control examination in 2022 showed normalization of the levels of chromogranin A and serotonin, the absence of new tumor foci and the progression of those present during Positron emission tomography. Thus, a multidisciplinary approach and the appointment of adequate therapy helps to improve the quality of life and stabilize patients with MEN-1 syndrome.

Keywords: neuroendocrine tumors, multiple endocrine neoplasia MEN-1, immunohistochemistry, somatostatin receptors, carcinoid syndrome, biotherapy, somatostatin analogues, ECOG, quality of life

For citation: Markarova E.V., Kogoniya L.M., Gurevich L.E., Bondarenko E.V., Kalinin D.V. Successful use of biotherapy with somatostatin analogues in the treatment of a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(11):166–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-242>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – это обширная и разнородная группа опухолей, которые развиваются из нейроэндокринных клеток. Поскольку нейроэндокринные клетки располагаются практически во всех органах, то НЭО могут возникать везде, но отличаются характером роста, злокачественным потенциалом и клиническими проявлениями. В последние десятилетия во всем мире количество выявляемых НЭО драматически выросло, особенно опухолей желудка – в 15 раз [1, 2]. Наиболее распространенными из НЭО являются опухоли желудочно-кишечного тракта – поджелудочной железы, желудка и кишечника, на втором месте – карциноиды бронхолегочного происхождения. В результате того что нейроэндокринные клетки и их опухолевые аналоги вырабатывают биоактивные вещества с различной эндокринной активностью, НЭО могут сопровождаться гиперфункциональными эндокринными синдромами или вести себя как клинически нефункционирующие. Гормонально активные НЭО проявляют себя разнообразными эндокринными синдромами и симптомами, что позволяет заподозрить наличие у пациентов таких опухолей. Часто это такие симптомы, как приливы, пониженное или повышенное артериальное давление, нарушение стула, боли в животе; потеря аппетита, тошнота и диарея, потеря веса с отеками лица и конечностей; повышенная потливость, дрожание конечностей, расплывчатость зрения, приступы спутанного сознания, судороги, поражения кожи головы и туловища; одиночные и множественные язвы небольшого размера в различных отделах желудочно-кишечного тракта; диабет, стоматит, глоссит, депрессия. При гормонально неактивных опухолях специфических клинических проявлений и жалоб обычно нет, но при этом опухоли продолжают расти, не давая специфических симптомов.

Одним из проявлений НЭО является синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, МЭН-1, или синдром Вермера, который занимает отдельное место в подобной патологии и является генетическим, семейно-детерминированным заболеванием (с частотой наследственной передачи 50%). МЭН-1 развивается у пациентов с наследственным генетическим дефектом, мутацией гена *MEN1*, расположенного в области длинного плеча хромосомы 11 (11q13). При МЭН-1 генетический дефект ведет с усиленной и неконтролируемой пролиферации эндокринных клеток разных органов, в результате чего у пациентов возникают множественные образования в разных эндокринных органах – гипофизе, околощитовидных железах (ОЩЖ) и поджелудочной железе (ПЖ). Это т. н. обязательная «триада органов», характерная для МЭН-1, но при этом могут синхронно и асинхронно возникать НЭО желудка, кишечника, легких, тимуса, надпочечников и других органов, а также опухоли других типов – липомы (в 33% случаев), менингиомы (в 10% случаев), ангиофибромы и некоторые другие [3, 4]. До 10% случаев первичный гиперпаратиреоз имеет наследственную природу, манифестирует в молодом возрасте и, как правило, является первым проявлением синдрома МЭН-1 (до 75%) с дебютом в возрасте 20–25 лет. Поражение ОЩЖ чаще всего бывает множественным (множественные гиперплазии или аденомы), которые, как правило, возникают в разное время. Для первичного гиперпаратиреоза в рамках МЭН-1 характерна большая частота рецидивов по сравнению со спорадическими формами. Среди аденом гипофиза преобладают пролактиномы (65%) и соматотропиномы (25%), реже встречаются кортикотропиномы и гормонально неактивные аденомы (около 5%) при среднем возрасте манифестации 38 лет. В 10% случаев аденомы гипофиза могут быть первым проявлением МЭН-1. Средний возраст на момент постановки диагноза «НЭО ЖКТ» в рамках МЭН-1 – около

40 лет, а к 80 годам примерно у 80% пациентов с этим синдромом возникают НЭО этой локализации. Чаще всего при МЭН-1 возникают гормонально неактивные НЭО ПЖ, реже – гормонально активные образования – гастриномы (до 20–30%), инсулиномы (до 10%), а также випомы и глюкагономы [5, 6]. НЭО легких и тимуса возникают в рамках синдрома МЭН-1 в 8–10% случаев [7].

Клиническая картина и возраст манифестации синдрома МЭН-1 в отдельных семьях очень различаются, но к 40 годам практически у всех пациентов с этим синдромом (более 95%) обязательно манифестируют симптомы первичного гиперпаратиреоза. Все поражения, характерные для синдрома МЭН-1 при постановке диагноза, встречаются одновременно лишь у 30% больных, однако при длительном наблюдении отмечается проявление всех патологических составляющих этого синдрома. Хирургическое лечение и гормональная терапия (биотерапия) являются основными методами лечения этого синдрома. При этом гормональная терапия направлена на угнетение пролиферативной активности эндокринных клеток, у таких пациентов она замедляет или приостанавливает рост множественных НЭО, которые возникают в течение длительного периода их наблюдения [8–12].

Клинический опыт диагностики, наблюдения, хирургического лечения и биотерапии с применением аналогов соматостатина накоплен во многих медицинских учреждениях г. Москвы, в т. ч. и в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского [13–15]. Была проведена большая работа по изучению экспрессии рецепторов к соматостатину 1–5-го типов в НЭО различной локализации, где было установлено, что для большинства высокодифференцированных НЭО желудочно-кишечного тракта, в т. ч. для нефункционирующих НЭО ПЖ, характерен очень высокий уровень экспрессии рецепторов к соматостатину 2-го и 5-го типов [16, 17], что позволяет успешно применять аналоги соматостатина при лечении таких пациентов.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ МЭН-1

В настоящей работе мы представляем опыт применения биотерапии в лечении множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1). Из анамнеза: пациентка

1972 г.р. (51 год), находится под наблюдением эндокринолога с 1994 г., когда при обследовании по поводу нарушения менструального цикла было выявлено увеличение уровня пролактина до 259 нг/мл (норма 9–27 нг/мл). Тогда же пациентка была направлена на МРТ головного мозга, на котором была выявлена микроаденома гипофиза. С 2006 г. пациентке был назначен Бромкриптин в дозировке 0,5 таблетки в сутки. Несмотря на выявленную патологию, в связи с отказом пациентки от гормонального лечения специальная терапия по этому поводу не проводилась.

Также с 2000 г. пациентка страдает мочекаменной болезнью, по поводу чего, на фоне почечной колики, она неоднократно госпитализировалась в урологические отделения московских медицинских учреждений. На фоне очередного обострения мочекаменной болезни, в июле 2012 г., пациентка была госпитализирована в ГКБ им. Боткина, где при КТ органов брюшной полости была выявлена опухоль хвоста поджелудочной железы размерами 4,0 x 3,5 x 3,0 см с ровными четкими контурами неоднородной структуры за счет наличия в ней кальцификата. 02.08.2012 г. в ФГБУ НМНИЦ хирургии им. А.В. Вишневского выполнена роботассистированная энуклеация опухоли хвоста поджелудочной железы.

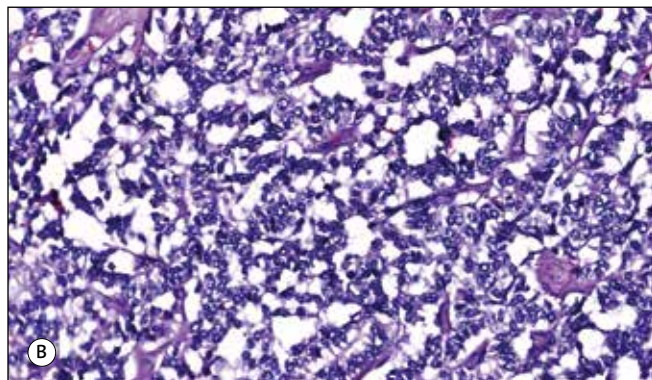
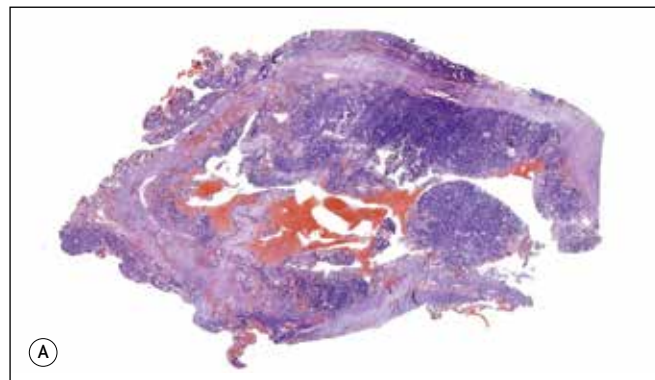
По данным морфологического исследования, опухоль построена из мономорфных округлых клеток, формирующих трабекулярно-железистые, солидные участки и альвеолярные комплексы, расположенные в гиалинизированной строме (рис. 1А, В).

При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессировали общие нейроэндокринные маркеры – синаптофизин, хромогранин А, выявлялась четкая мембранная экспрессия β-катенина. Отсутствовала экспрессия CD56 и S100. Средний индекс пролиферативной активности Ki67 не превышал 2%. Окончательный диагноз: «Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы; Grade 1 (T2N0M0)».

Тогда же при обследовании пациентки были выявлены узловые образования щитовидной железы (8 мм и 5 мм), а также зафиксировано повышение уровня паратгормона до 214 пг/мл (при норме 3,6–52,8 пг/мл). При контрольной КТ от 18.12.12 г. были выявлены множественные образования в головке и хвосте

● **Рисунок 1.** Опухоль хвоста поджелудочной железы

● **Figure 1.** Tumour of the pancreatic tail



А. Ткань опухоли с окружающими структурами. В. Опухолевые структуры трабекулярно-железистого строения (окраска гематоксилин-эозином). Гистосканы

поджелудочной железы и новообразования обоих надпочечников. Далее пациентка находилась под наблюдением хирурга по месту жительства, а специальная терапия не проводилась.

В январе 2013 г., учитывая анамнез заболевания, пациентка была госпитализирована в НМНИЦ эндокринологии для дообследования. При МРТ головного мозга была подтверждена эндоселлярная микроаденома гипофиза и рекомендовано продолжении терапии Бромкриптином в дозировке 2,5 мг (1/2) таблетки в день вечером. При УЗИ паращитовидных желез выявлена гиперплазия 4 околощитовидных желез. Денситометрия выявила также остеопению позвоночника, остеопороз в области шейки левого бедра. Также при лабораторном обследовании выявлено повышение уровня паратгормона до 153,8 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), серотонина до 354,6 нг/мл (норма 30–200 нг/мл), 25-ОН-витД до 7,62 нмоль/л (норма 15–80 нмоль/л), МАУ до 184,8 мг/мл (норма 0–30 мг/мл). 22.01.2013 г. пациентке выполнена операция по удалению трех гиперплазированных паращитовидных желез и верхнего рога тимуса. При гистологическом исследовании выявлена аденома околощитовидной железы смешанного строения (рис. 2).

В дальнейшем в связи с развитием у пациентки гипокальцемии, подтвержденной данными биохимического исследования (Са общий – 2,08 ммоль/л), ей была назначена терапия препаратами Кальций-Д3 Никомед, глюконат кальция, витамин Д. Контроль терапии не проводился, что было связано с отсутствием пациентки из-за длительной командировки.

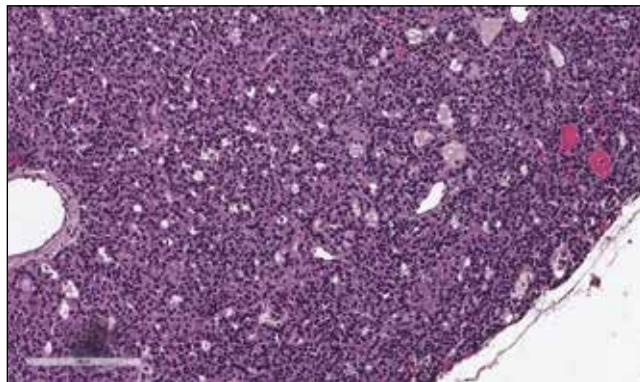
В декабре 2013 г. пациентка впервые обратилась в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, где, учитывая анамнез заболевания, наличие у больной синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1), ей была назначена биотерапия аналогом соматостатина – препаратом октреотид (Сандостатин ЛАР) в дозировке 30 мг 1 раз в 28 дней. Несмотря на рекомендации врача, пациентка не соблюдала рекомендованный режим приема препарата, а терапия аналогом соматостатина была нерегулярной и длилась не более 3–4 мес.

За период с 2014 по 2019 г. пациентка посещала эндокринолога лишь эпизодически, ей проводился мониторинг уровня хромогранина А в сыворотке, который сохранялся в пределах нормы, и уровня серотонина, который на фоне отмены биотерапии аналогами соматостатина достигал уровня 354,6 нг/мл. Субъективно больная периодически отмечала ухудшение своего состояния, главным образом из-за обострения мочекаменной болезни, потребовавшего проведения в 2015 г. трансуретральной эндоскопической уретеролитотрипсии справа. Пациентка также отмечала подъемы АД до 150/90 мм рт.ст., однако антигипертензивную терапию не получала.

В сентябре 2019 г. в связи с ухудшением своего состояния – беспокоили слабость, боли в спине (биотерапия не проводилась в течение 3 лет) пациентка повторно обратилась за медицинской помощью в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, где был проведен

● **Рисунок 2.** Опухоль околощитовидной железы (окраска гематоксилин-эозином). Гистоскан

● **Figure 2.** Parathyroid tumour (hematoxylin and eosin (HE) staining). Histoscan



консилиум, в ходе которого ей была назначена биотерапия препаратом Ланреотид в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней, которая была начата с октября 2019 г.

С начала 2020 г. пациентка нерегулярно появлялась на контрольные осмотры, т. к. опасалась инфицирования в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Тем не менее удаленно проводился постоянный мониторинг самочувствия больной и опрос на предмет наличия нежелательных явлений на фоне проводимой биотерапии, которые отмечены не были.

С начала 2022 г. пациентка возобновила визиты на контрольные осмотры в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. При беседе с пациенткой и при физикальном осмотре обращало на себя внимание то, что в результате проводимой биотерапии наблюдалось значительное улучшение качества жизни, что выражалось в улучшении ее самочувствия и общего состояния, а активных жалоб она не предъявляла, продолжала ездить в длительные командировки; ECOG – 0. В ходе проводимой терапии маркеры карциноидного синдрома, а также уровни хромогранина А и серотонина соответствовали норме: 11 мкг/л и 102 нг/мл соответственно (18.12.2022 г.).

ПЭТ/КТ от 08.12.2022 г.: без динамики по сравнению с исследованием от 01.06.2022 г., образования на уровне хвоста поджелудочной железы без повышенной активности ФДГ. Новых ФДГ-позитивных очагов, характерных для неопластического процесса, на момент сканирования не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение пациентов с синдромом МЭН-1 – очень сложная задача, поскольку у них одновременно могут быть несколько НЭО разной функциональной активности и степени злокачественности, в т. ч. и в ПЖ. Частота множественных опухолей среди спорадических случаев составила 9%, а при синдроме МЭН-1 – 36,5%. А.В. Егоров с соавт. в 2009 г. представили первый в России опыт применения аналогов соматостатина в диагностике и лечении НЭО органов брюшной полости и забрюшинной клетчатки [14, 15]. Они показали, что при скинтиграфии рецепторов соматостатина с октреотидом, меченным

¹¹¹In, чувствительность к ним в первичной опухоли была 83,3%, а в метастазах достигала 100% (соответствующие показатели УЗИ, КТ и эндоУЗИ составили 42, 50 и 75% соответственно). 18 пациентам провели биотерапию аналогом соматостатина (октреотидом-депо), клинический эффект был отмечен в 83% наблюдений, а положительная динамика гормональных показателей – в 66,8%. В настоящее время во всем мире уже накоплен большой опыт ведения пациентов с НЭО как со спорадическими, так и в рамках наследственного синдрома МЭН-1 [3, 17–19]. Оптимальным и наиболее радикальным лечением является хирургический, поскольку лечение аналогами соматостатина иногда оказывается недостаточно эффективным, что может быть обусловлено и отсутствием или недостаточной плотностью рецепторов к соматостатину на опухолевых клетках опухоли. 10-летняя выживаемость пациентов с МЭН-1 составляет около 7%, а важнейшим фактором выживаемости является Grade НЭО (величина индекса Ki67), т. е. злокачественный потенциал опухоли [3, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, после назначения адекватной данному заболеванию терапии мы наблюдаем значительное улучшение качества жизни, улучшение общего состояния, а также полную социальную реабилитацию пациентов. Ведение пациентов с МЭН-1 требует мультидисциплинарного подхода и оценки реального риска прогрессирования каждой конкретной опухоли. Недостаточная онкологическая настороженность специалистов первичного звена при наблюдении за такими пациентами диктует настоятельную необходимость пересмотреть диагностические и лечебные подходы при этой патологии с пожизненным мониторингом и коррекцией лечебных подходов и применяемой терапии на протяжении многих лет.



Поступила / Received 19.05.2023

Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2023

Принята в печать / Accepted 14.06.2023

Список литературы / References

1. Dasari A., Shen C., Halperin D., Zhao B., Zhou S., Xu Y. et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335–1342. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>.
2. Pieterman C.R.C., Valk G.D. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(4):409–423. <https://doi.org/10.1111/cen.14727>.
3. Thakker R.V., Newey P.J., Walls G.V., Bilezikian J., Dralle H., Ebeling P.R. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990–3011. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>.
4. Sadowski S.M., Triponez F. Management of pancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN 1. *Gland Surg.* 2015;4(1):63–68. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.01>.
5. Дедов И.И., Мельничко Г.А., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Анциферов М.Б., Бельцевич Д.Г. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия.* 2022;16(4):5–54. <https://doi.org/10.14341/serg12790>.
6. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Antsiferov M.B., Beltsevich D.G. et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocrine Surgery.* 2022;16(4):5–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg12790>.
7. Игнатюк В.Г., Бритвин Т.А., Подрез Д.В., Гуревич Л.Е. Синдром множественной эндокринной опухоли 1-го типа с гиперпаратиреозом, инсулиновой поджелудочной железой и гастриномой ворот печени. *Анналы хирургической гепатологии.* 2018;23(3):57–63. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018357-63>.
8. Ignatyuk V.G., Britvin T.A., Podrez D.V., Gurevich L.E. Multiple endocrine neoplasia type 1 with primary hyperparathyroidism, pancreatic insulinoma and portal gastrinoma (case report). *Annals of HPB Surgery.* 2018;23(3):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2018357-63>.
9. Pieterman C.R., Conemans E.B., Dreijerink K.M., de Laat J.M., Timmers H.T., Vriens M.R., Valk G.D. Thoracic and duodenopancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: natural history and function of menin in tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(3):R121–R142. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0482>.
10. Липатенкова А.К., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Кочатков А.В. Клинический случай: синдром множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН 1). *Ожирение и метаболизм.* 2012;9(4):44–47. <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5129>.
11. Lipatenkova A.K., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Kochatkov A.V. Clinical case: multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Obesity and Metabolism.* 2012;9(4):44–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5129>.
12. Boharoon H., Grossman A. A New Medical Therapy for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1? *touchREV Endocrinol.* 2022;18(2):86–88. <https://doi.org/10.17925/EE.2022.18.2.86>.
13. Sesti F., La Salvia A., Grinzato C., Mazzilli R., Faggiano A. L'approccio con analoghi della somatostatina nelle neoplasie neuroendocrine associate a sindromi neoplastiche multi-endocrine ereditarie. *L'Endocrinologo.* 2021;22:423–428. <https://doi.org/10.1007/s40619-021-00952-y>.
14. La Salvia A., Sesti F., Grinzato C., Mazzilli R., Tarsitano M.G., Giannetta E., Faggiano A. Somatostatin Analogue Therapy in MEN1-Related Pancreatic Neuroendocrine Tumors from Evidence to Clinical Practice: A Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(10):1039. <https://doi.org/10.3390/ph14101039>.
15. Pavel M., Cwikla J.B., Lombard-Bohas C., Borbath I., Shah T., Pape U-F. et al. 1162MO Efficacy and safety of lanreotide autogel (LAN) 120 mg every 14 days in progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours (NETs): CLARINET FORTE study results. *Ann Oncol.* 2020;(Suppl. 4):S773. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1375>.
16. Faggiano A., Modica R., Lo Calzo F., Camera L., Napolitano V., Altieri B. et al. Lanreotide Therapy vs Active Surveillance in MEN1-Related Pancreatic Neuroendocrine Tumors < 2 Centimeters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):dgz007. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz007>.
17. Егоров А.В., Кондрашин С.А., Фоминых Е.В., Мусаев Г.Х., Гитель Е.П., Гуревич Л.Е. и др. Аналоги соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей. *Анналы хирургической гепатологии.* 2009;14(4):71–78. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=ofrnsh&ysclid=ljobdkp7zd593917498>.
18. Egorov A.V., Kondrashin S.A., Fominikh E.V., Musaev G.Kh., Gitel E.P., Gurevich L.E. et al. Analogs of somatostatin in diagnostics and management of neuroendocrine tumors of neuroendocrine tumors. *Annals of HPB Surgery.* 2009;14(4):71–78. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=ofrnsh&ysclid=ljobdkp7zd593917498>.
19. Егоров А.В., Васильев И.А., Кондрашин С.А., Гуревич Л.Е., Фоминых Е.В., Миронова А.В. Трудности выбора метода лечения при множественных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020;23(2):69–74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44783331&ysclid=ljobdmhc2466867176>.
20. Egorov A.V., Vasilyev I.A., Kondrashin S.A., Gurevich L.E., Fominyh E.V., Mironova A.V. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik.* 2020;23(2):69–74. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44783331&ysclid=ljobdmhc2466867176>.
21. Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А., Воронкова И.А., Ашевская В.Е., Титов А.Г., Когония Л.М. и др. Иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов к соматостатину 1, 2A, 3 и 5-го типов в нейроэндокринных опухолях различной локализации и степени злокачественности. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(4):378–390. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-378-390>.
22. Gurevich L.E., Korsakova N.A., Voronkova I.A., Ashevskaya V.E., Titov A.G., Kogoniya L.M. et al. Immunohistochemical determination of expression of somatostatin receptors types 1, 2A, 3 and 5 in neuroendocrine tumors of various localization and grade. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(4):378–390. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-4-378-390>.

17. Anlauf M., Garbrecht N., Bauersfeld J., Schmitt A., Henopp T., Komminoth P. et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch.* 2007;451(Suppl. 1):S29–S38. <https://doi.org/10.1007/s00428-007-0450-3>.
18. Caplin M.E., Pavel M., Phan A.T., Ćwikła J.B., Sedláčková E., Thanh X.T. et al. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine.* 2021;71(2):502–513. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02475-2>.
19. Frost M., Lines K.E., Thakker R.V. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):216–227. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.3>.
20. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G., Bartsch D.K., Capdevila J., Caplin M. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153–171. <https://doi.org/10.1159/000443171>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**
 Написание текста – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**
 Сбор и обработка материала – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**
 Обзор литературы – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко**
 Перевод на английский язык – **Е.В. Маркарова, Е.В. Бондаренко**
 Анализ материала – **Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич, Е.В. Бондаренко, Д.В. Калинин**
 Статистическая обработка – **Е.В. Маркарова, Е.В. Бондаренко**
 Редактирование – **Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Л.М. Когония, Л.Е. Гуревич**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**
 Study concept and design – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**
 Text development – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**
 Collection and processing of material – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**
 Literature review – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko**
 Translation into English – **Ekaterina V. Markarova, Ekaterina V. Bondarenko**
 Material analysis – **Ekaterina V. Markarova, Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich, Ekaterina V. Bondarenko, Dmitry V. Kalinin**
 Statistical processing – **Ekaterina V. Markarova, Ekaterina V. Bondarenko**
 Editing – **Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich**
 Approval of the final version of the article – **Lali M. Kogoniya, Larisa E. Gurevich**

Информация об авторах:

Маркарова Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; katemarkarova@mail.ru
Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; lali51@yandex.ru
Гуревич Лариса Евсеевна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник морфологического отделения отдела онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; larisgur@mail.ru
Бондаренко Екатерина Владимировна, к.м.н., руководитель группы биобанкинга, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; старший научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; ekaterinabondarenko@inbox.ru
Калинин Дмитрий Валерьевич, к.м.н., руководитель патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; dmitry.v.kalinin@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina V. Markarova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; katemarkarova@mail.ru
Lali M. Kogoniya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery of the Faculty of Advanced Medical Education, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; lali51@yandex.ru
Larisa E. Gurevich, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Leading Researcher, Morphological Department of Oncology Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; larisgur@mail.ru
Ekaterina V. Bondarenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Biobanking Group, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Senior Researcher, Morphological Department of Oncology Department, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; ekaterinabondarenko@inbox.ru
Dmitry V. Kalinin, Cand. Sci. (Med.), Head of Pathology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; dmitry.v.kalinin@gmail.com

Эффективность поддерживающей терапии олапарибом у пациента с семейным *BRCA1*-мутированным метастатическим раком поджелудочной железы

А.Л. Корниецкая[✉], kornietskaya@mail.ru, Л.В. Болотина, С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова, Т.В. Устинова, Т.И. Дешкина, А.А. Феденко

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

Резюме

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из наиболее агрессивных и неблагоприятно текущих онкологических заболеваний. У подавляющего большинства пациентов на момент установления диагноза процесс носит нерезектабельный или метастатический характер. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лекарственном лечении большинства злокачественных новообразований, непосредственные и отдаленные результаты лечения РПЖ по-прежнему остаются крайне неудовлетворительными, так как 5-летняя общая выживаемость не превышает 10%. Высокая молекулярно-генетическая гетерогенность, характерная для аденокарцином поджелудочной железы, низкая частота драйверных изменений, сложности в диагностике и быстрое прогрессивное ухудшение общего состояния большинства пациентов – лишь некоторые причины, определяющие отсутствие высокоспецифичного лечения. Понимание того факта, что порядка 10–15% опухолей поджелудочной железы являются проявлением генетически детерминированных синдромов, изменило возможности лекарственного лечения этой когорты пациентов. Одной из таких причин является носительство мутации *BRCA1/2*, при этом относительный риск РПЖ составляет соответственно 2,36 при мутации *BRCA1* и 3,34 при *BRCA2*. Опыт применения и подтвержденная эффективность PARP-ингибиторов позволили успешно применять эту группу препаратов в терапии *BRCA*-мутированного рака яичников и молочной железы. Польза от назначения олапариба в качестве поддерживающей терапии при *BRCA*-мутированном РПЖ была доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы POLO. В данной статье представлен клинический пример применения олапариба у пациента с семейным *BRCA1*-мутированным метастатическим РПЖ.

Ключевые слова: метастатический рак поджелудочной железы, PARP-ингибиторы, олапариб, мутация *BRCA1/2*, отягощенный семейный анамнез, поддерживающая терапия, рак поджелудочной железы, таргетная терапия

Для цитирования: Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф., Призова Н.С., Устинова Т.В., Дешкина Т.И., Феденко А.А. Эффективность поддерживающей терапии олапарибом у пациента с семейным *BRCA1*-мутированным метастатическим раком поджелудочной железы. *Медицинский совет*. 2023;17(11):172–177. <https://doi.org/10.21518/ms2023-231>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of olaparib maintenance therapy in *BRCA1* germline mutations in familial pancreatic cancer patient

Anna L. Kornietskaya[✉], kornietskaya@mail.ru, Larisa V. Bolotina, Sevindh F. Evdokimova, Natalia S. Prizova, Tatyana V. Ustinova, Tatiana I. Deshkina, Alexander A. Fedenko

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

Abstract

Pancreatic cancer (PaCa) is one of the most aggressive and unfavourable current oncological diseases. The vast majority of patients have unresectable or metastatic disease at diagnosis. Despite considerable achievements in the drug therapy of most malignant tumours, the immediate and long-term results of the treatment of PaCa still remain extremely unsatisfactory, as overall survival at 5 years does not exceed 10%. The high molecular genetic heterogeneity, which is characteristic of pancreatic adenocarcinomas, the low frequency of driver changes, the diagnostic difficulties, and the rapid progressive deterioration of the general health condition of most patients are just a few of the reasons for the lack of highly specific treatment. Understanding that about 10–15% of pancreatic tumours are a manifestation of genetically determined syndromes has changed the pharmaceutical treatment options for this cohort of patients. *BRCA1/2* mutation carrier status is one of these reasons, while the relative risk of PaCa is 2.36 in *BRCA1* mutation and 3.34 in *BRCA2*, respectively. The PARP inhibitor therapy experience and proven efficacy allowed to successfully use this group of drugs in the treatment of *BRCA*-mutated ovarian and

breast cancers. The double-blind, placebo-controlled phase III POLO trial showed the benefit of olaparib as maintenance therapy in BRCA-mutated PaCa. This article presents a clinical case report of the use of olaparib in a patient with familial BRCA1-mutated metastatic PaCa.

Ключевые слова: metastatic pancreatic cancer, PARP inhibitors, olaparib, *BRCA1/2* mutation, burdened familial history, maintenance therapy, pancreatic cancer, targeted therapy

For citation: Kornietskaya A.L., Bolotina L.V., Evdokimova S.F., Prizova N.S., Ustinova T.V., Deshkina T.I., Fedenko A.A. Efficacy of olaparib maintenance therapy in *BRCA1* germline mutations in familial pancreatic cancer patient. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):172–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-231>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 7-е место в структуре онкологической смертности среди пациентов обоих полов во всем мире, однако согласно прогнозам к 2030 г. станет второй по значимости причиной смерти от злокачественных новообразований [1]. Традиционно терапевтическая концепция лечения РПЖ определяется распространенностью опухолевого процесса. Исходя из этого критерия, принято выделять метастатический и локализованный процессы. Последний, в свою очередь, подразделяется на резектабельный, погранично резектабельный и нерезектабельный РПЖ, что устанавливается на основании данных компьютерной томографии (КТ) с ангиографией. При этом фактически мы говорим о рентгенологической классификации, ориентируясь на степень вовлечения в процесс чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, печеночной артерии и воротной вены. Однако возможность хирургического лечения не является залогом долгосрочного успеха, поскольку более чем у 70% пациентов в последующем будет выявлен рецидив заболевания при общей продолжительности жизни от 4 до 10 мес. [2, 3]. Таким образом, имеется необходимость проведения высокоинтенсивного лекарственного лечения на любой стадии заболевания. Наиболее эффективными режимами химиотерапии (ХТ) метастатического РПЖ являются FOLFIRINOX и комбинация гемцитабина с nab-паклитакселом, демонстрирующие в целом сопоставимые непосредственные и отдаленные результаты лечения как в первой, так и во второй линии (таблица) [4–6].

ГЕРМИНАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ *BRCA1/2*

Химиорезистентность РПЖ может быть связана с целым рядом разнообразных причин, связанных в первую очередь с невероятной межопухолевой и внутриопухолевой гетерогенностью [7]. Тем не менее понимание

того факта, что около 10–15% случаев развития РПЖ обусловлены наследственными причинами [8–13], такими как синдром Пейтца – Егерса, синдром Линча, синдром наследования рака молочной железы и яичников, связанный с мутациями генов *BRCA* и рядом других, позволило улучшить результаты лечения нерезектабельного РПЖ.

Понятие «семейный РПЖ» на сегодняшний день объединяет две различные группы:

1) пациенты с наследственным синдромом генетической предрасположенности;

2) пациенты, у которых выявлены два и более родственников первой линии с диагнозом РПЖ при отсутствии генетически ассоциированных причин заболевания.

Синдром наследственного рака яичников и молочной железы является основной причиной семейного РПЖ и связан с наличием герминальной мутации *BRCA1/2*. При этом считается, что мутация *BRCA1* крайне мало распространена, а частота изменений в гене *BRCA2* [14] может достигать 17% [15, 16].

Относительный риск заболевания в сравнении с популяционным составляет 2,36 и 3,34 для носителей мутации *BRCA1* и *BRCA2* соответственно, а абсолютный риск возникновения РПЖ к 80 годам колеблется в зависимости от пола. Мутация в гене *BRCA1* у женщин составляет 2,3%, а у мужчин – 2,9%, при мутации *BRCA2* – 2,3 до 3% в аналогичных половых группах [17].

Собственно говоря, понимание причин, приводящих к реализации онкологического процесса, так же как и наличие препаратов, ингибирующих механизм эксцизионной репарации неспаренных оснований, что в конечном счете запускает процесс синтетической летальности и приводит к гибели опухолевых клеток, привело к формированию нового терапевтического подхода в лечении *BRCA*-мутированного РПЖ [18].

Эффективность поддерживающей терапии PARP-ингибитором олапарибом у пациентов с герминальными мутациями в генах *BRCA* при метастатическом РПЖ была

- **Таблица.** Сравнение режимов химиотерапии в первой линии лечения метастатического рака поджелудочной железы
- **Table.** Comparison of chemotherapy regimens in the first-line treatment of metastatic pancreatic cancer

Режим химиотерапии	Число пациентов, n	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	Медиана общей выживаемости, мес.	Частота объективного ответа
FOLFIRINOX vs gemcitabine [4]	342	6,4 vs 3,3	11,1 vs 6,8	70 vs 51
Nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine [5]	861	5,5 vs 3,7	8,7 vs 6,6	48 vs 33
Gemcitabine vs 5-FU [6]	126	9 нед., vs 4 нед., (время до прогрессирования)	5,6 vs 4,4	5,4 vs 0

оценена в рандомизированном клиническом исследовании III фазы POLO, результаты которого позволили зарегистрировать препарат по данному показанию. В исследование были включены 154 пациента, которым в течение минимум 16 нед. проводилась платиносодержащая ХТ первой линии. При условии отсутствия признаков прогрессирования заболевания на момент ее завершения пациенты были рандомизированы в соотношении 3 : 2 в группы поддерживающей терапии олапарибом в дозе 300 мг 2 раза в день ($n = 92$) или плацебо ($n = 62$), лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ), время до второго прогрессирования заболевания или смерти, время до первой, второй и последующей линии терапии рака или смерти, время до прекращения исследуемого лечения или смерти, а также безопасность и переносимость. Мутация в гене *BRCA2* выявлена у 70% пациентов, а средний возраст пациентов составил 57 лет. При медиане наблюдения 31,3 мес. для группы олапариба и 23,9 мес. для группы плацебо отношение рисков (HR) по ОВ имело тенденцию к численному, но не к статистически достоверному преимуществу в пользу олапариба по сравнению с плацебо (HR 0,83; $P = 0,3487$) с аналогичной медианой ОВ (19,0 и 19,2 мес.). Через 36 мес. ОВ составила 33,9% для олапариба по сравнению с 17,8% для плацебо, и большая часть пациентов все еще получали олапариб (14,1%) по сравнению с плацебо (3,2%). Обновленные данные по ВБП продемонстрировали увеличение медианы в группе таргетной терапии – 6,7 по сравнению с плацебо 3,7 мес. (HR 0,49; $P = 0,0004$), а расчетный показатель 3-летней ВБП – 23,1 против 5,4%. Медиана времени до второго прогрессирования составила 16,9 и 9,3 мес. соответственно. Средняя продолжительность лечения достигла 25,9 мес. в группе олапариба по сравнению с 7,3 мес. для пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени при приеме олапариба были анемия (12%), слабость (6%) и боли в брюшной полости (3%). Частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных явлений составила 9% в группе олапариба и 2% в группе плацебо. Никаких новых сигналов по безопасности отмечено не было, так же как и не было зарегистрировано случаев развития миелодиспластического синдрома или острого лейкоза [19].

В качестве примера высокой эффективности олапариба приводим клиническое наблюдение пациента с семейным *BRCA*-мутированным метастатическим РПЖ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 39 лет, в августе 2021 г. в связи с желтушностью кожных покровов обратился к врачу по месту жительства. При обследовании выявлено новообразование головки поджелудочной железы.

С целью разрешения холестаза 16.09.2021 г. выполнена ретроградная холангиопанкреатография, эндопротезирование желчных протоков. По данным КТ

органов брюшной полости от 20.09.2021 г. поджелудочная железа в области головки утолщена до 36 мм за счет наличия гиповаскулярного образования размерами до 32 × 31 мм. Парапанкреатическая клетчатка уплотнена, инфильтрирована, определяются лимфатические узлы до 8–9 мм по короткой оси. 20.10.2021 г. пациенту выполнена ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография), выявлены очаги в печени: в S5 субкапсульно определяется очаг размерами 9 × 20 мм, который не накапливает контрастный препарат, с гиперфиксацией ФДГ (18F-фтордезоксиглюкоза) $SUV_{max} = 7,26$; в S4a $SUV_{max} = 4,25$; в S7 субкапсульно $SUV_{max} = 4,56$; в S7/8 определяется поддиафрагмально очаговая гиперфиксация ФДГ $SUV_{max} = 7,25$ с метаболическими размерами 33 × 34 мм. По данным КТ в этой области обнаружено несколько мелких гиподенсных очагов от 6 до 9 мм в диаметре. В структуре головки поджелудочной железы определяется объемное образование 40 × 43 мм с гиперфиксацией ФДГ $SUV_{max} = 4,38$. В парапанкреатической клетчатке, пилорoduоденальной зоне визуализируются немногочисленные уплотненные лимфоузлы до 9 × 18 мм, накапливающие контрастный препарат, с повышенной фиксацией ФДГ с $SUV_{max} = 2,15–2,32$. При неоднократных попытках верификации процесса путем биопсии как первичной опухоли, так и метастатических очагов печени элементов опухолевого роста не обнаружено. С целью верификации процесса 23.12.2021 г. выполнена диагностическая лапароскопия, краевая резекция левой доли печени. Интраоперационно в области правого купола диафрагмы и по капсуле селезенки выявлены белесоватые просовидные образования диаметром до 1 мм. При интраоперационном ультразвуковом исследовании в проекции SV–SVI сегментов печени рядом с желчным пузырем определяются 3 очаговых интрапаренхиматозных образования размером не более 1 см. Выполнена биопсия образований по капсуле левой доли печени по типу краевой резекции.

По результатам планового морфологического исследования опухолевого роста не обнаружено. Пациент сообщил о том, что одновременно с ним у его матери диагностирован рак яичников. При ПЦР-диагностике (полимеразная цепная реакция) с использованием первичной генетической панели мутаций, предрасполагающих к раку молочной железы и яичников, не выявлено. Пациент направлен на проведение тестирования методом секвенирования следующего поколения (NGS).

27.01.2022 г. под контролем ультразвукового исследования выполнена очередная биопсия опухоли головки поджелудочной железы и очага в печени, подтвержден рост умеренно дифференцированной аденокарциномы протокового типа в поджелудочной железе и печени.

По данным NGS выявлена мутация *BRCA1*: NM_007294:exon 20 c.5278-1G>T.

Учитывая данные гистологического и молекулярно-генетического исследования, стадию заболевания, молодой возраст и сохранное состояние пациента с февраля 2022 г. начато проведение платиносодержащей ХТ по схеме FOLFIRINOX.

По данным КТ органов брюшной полости до начала лечения обнаруживалась опухоль головки поджелудочной железы неправильной формы, без четких контуров размерами 31 × 28 мм с минимальным выходом в парапанкреатическую клетчатку, прилежащая к верхней брыжеечной вене и стенке горизонтального отдела двенадцатиперстной кишки (инвазия). Определяются множественные лимфатические узлы в парапанкреатической клетчатке, печеночно-двенадцатиперстной связке и малом сальнике до 12 мм по короткой оси. В печени биллобарно определяются многочисленные метастатические очаги до 8 мм.

Пациенту до 09.06.2022 г. реализовано 9 курсов ХТ по схеме FOLFIRINOX. Лечение осложнялось выраженной гематологической и гастроинтестинальной токсичностью, что привело к необходимости редукции доз цитостатиков и увеличению межкурсовых интервалов.

По данным КТ от июня 2022 г. печень не увеличена, описываемые ранее биллобарно расположенные гиповаскулярные метастатические очаги при настоящем исследовании четко не визуализируются (ранее наибольший – в 7-м сегменте – до 8 мм). Опухоль в головке поджелудочной железы размерами 21 × 24 мм. Визуализируются увеличенные лимфатические узлы в парапанкреатической клетчатке, печеночно-двенадцатиперстной связке и малом сальнике до 12 мм по короткой оси.

В связи с достигнутым частичным ответом пациенту с июля 2022 г. начато проведение поддерживающей терапии олапарибом 300 мг внутрь 2 раза в день ежедневно по месту жительства.

При промежуточном обследовании через 2 мес. поддерживающей терапии в октябре 2022 г. очаговые изменения в печени не определяются. Образование в головке поджелудочной железы с тенденцией к уменьшению – размерами 20 × 22 мм (ранее 21 × 24 мм), сохраняются ранее описываемые узлы в парапанкреатической клетчатке, печеночно-двенадцатиперстной связке и малом сальнике до 12 мм по короткой оси. Рекомендовано продолжить терапию олапарибом в прежнем режиме под наблюдением районного онколога.

Пациент вновь обратился на консультацию в марте 2023 г. с жалобами на слабость, снижение аппетита, одышку при физической нагрузке. В связи с тромбоцитопенией 3-й степени тяжести с ноября 2022 г. доза олапариба была редуцирована до 200 мг в сутки. По данным комплексного обследования выявлено прогрессирование процесса в виде метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов, печени, канцероматоза, асцита, двустороннего гидроторакса.

Таким образом, длительность поддерживающей терапии олапарибом составила 9 мес., что, с одной стороны, совершенно не противоречит результатам, полученным в исследовании POLO, а, с другой стороны, всерьез заставляет задуматься о влиянии редукции дозы препарата на эффективность лечения, что, возможно, явилось причиной прогрессирования заболевания в приведенном клиническом наблюдении.

ОБСУЖДЕНИЕ

Считается, что мутация в гене *BRCA1* при РПЖ [20] встречается гораздо реже, чем мутация в гене *BRCA2*, частота которых составляет от 5 до 17% у пациентов с семейным РПЖ [15, 21, 22]. Однако представленный случай подтверждает необходимость исследования всех возможных вариантов генетических нарушений с использованием метода NGS, что позволяет идентифицировать все потенциальные терапевтические мишени. Важность генетического тестирования определяется не только возможностью проведения таргетной терапии у пациентов с подтвержденным диагнозом РПЖ, но и необходимостью скрининга заболевания у здоровых носителей герминальной мутации с целью выявления заболевания на максимально ранней стадии.

Еще одной особенностью представленного клинического случая является неоправданная редукция дозы олапариба, что, возможно, оказало негативное влияние на возможность долгосрочного контроля заболевания. Следует обратить внимание, что снижение дозы препарата допустимо только в соответствии с предусмотренным и описанным в инструкции алгоритмом: рекомендуемая уменьшенная доза препарата составляет 250 мг 2 раза в сутки (суточная доза 500 мг). При необходимости дальнейшей редукции дозу препарата рекомендовано уменьшить до 200 мг 2 раза в сутки (суточная доза 400 мг), в случае развития гематологической токсичности 3-й степени с ее последующим разрешением или восстановлением до 1-й степени после приостановки приема препарата.

Несомненно, значимый интерес вызывает возможность применения олапариба у пациентов с нарушениями репарации путем гомологичной рекомбинации репарации, имитирующей потерю *BRCA1* или *BRCA2*, но при отсутствии мутации. Оценка эффективности PARP-ингибиторов у такой когорты пациентов будет иметь решающее значение для расширения показаний к их назначению при РПЖ как в самостоятельном варианте, так и совместно с другими таргетными агентами или ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример не только демонстрирует значимую эффективность поддерживающей терапии PARP-ингибитором олапарибом у пациента с *BRCA*-мутированным РПЖ после предшествующей платиносодержащей ХТ, но и подтверждает необходимость дальнейшего изучения возможности расширения показаний к применению таргетной терапии как за счет уточнения показаний к применению, так и путем использования различных комбинаций.



Поступила / Received 24.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.06.2023
Принята в печать / Accepted 14.06.2023

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>.
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>.
- Sohal D.P., Mangu P.B., Khorana A.A., Shah M.A., Philip P.A., O'Reilly E.M. et al. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2784–2796. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1412>.
- Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Bouché O., Guimbaud R., Bécauarn Y. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817–1825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011923>.
- Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691–1703. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304369>.
- Burris H.A. 3rd, Moore M.J., Andersen J., Green M.R., Rothenberg M.L., Modiano M.R. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2403–2413. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2403>.
- Swayden M., Iovanna J., Soubeyran P. Pancreatic cancer chemo-resistance is driven by tumor phenotype rather than tumor genotype. *Heliyon.* 2018;4(12):e01055. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01055>.
- Klein A.P. Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012;51(1):14–24. <https://doi.org/10.1002/mc.20855>.
- Klein A.P., Brune K.A., Petersen G.M., Goggins M., Tersmette A.C., Offerhaus G.J. et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res.* 2004;64(7):2634–2638. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-3823>.
- Hiripi E., Lorenzo Bermejo J., Li X., Sundquist J., Hemminki K. Familial association of pancreatic cancer with other malignancies in Swedish families. *Br J Cancer.* 2009;101(10):1792–1797. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605363>.
- Schneider R., Slater E.P., Sina M., Habbe N., Fendrich V., Matthäi E. et al. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Fam Cancer.* 2011;10(2):323–330. <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9414-x>.
- Goggins M., Overbeek K.A., Brand R., Syngal S., Del Chiaro M., Bartsch D.K. et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020;69(1):7–17. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>.
- Gardiner A., Kidd J., Elias M.C., Young K., Mabey B., Taherian N. et al. Pancreatic Ductal Carcinoma Risk Associated With Hereditary Cancer-Risk Genes. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(7):996–1002. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac069>.
- Vietri M.T., D'Elia G., Caliendo G., Albanese L., Signoriello G., Napoli C., Molinari A.M. Pancreatic Cancer with Mutation in BRCA1/2, MLH1, and APC Genes: Phenotype Correlation and Detection of a Novel Germline BRCA2 Mutation. *Genes (Basel).* 2022;13(2):321. <https://doi.org/10.3390/genes13020321>.
- Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C., Sollenberger J.E., Petersen G.M., Bansal R. et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Res.* 2002;62(13):3789–3793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12097290/>.
- George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(5):284–296. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.191>.
- Li S., Silvestri V., Leslie G., Rebbeck T.R., Neuhausen S.L., Hopper J.L. et al. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol.* 2022;40(14):1529–1541. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02112>.
- Farmer H., McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Johnson D.A., Richardson T.B. et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature.* 2005;434(7035):917–921. <https://doi.org/10.1038/nature03445>.
- Kindler H.L., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M.J. et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3929–3939. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01604>.
- Axibund J.E., Argani P., Kamiyama M., Palmisano E., Raben M., Borges M. et al. Absence of germline BRCA1 mutations in familial pancreatic cancer patients. *Cancer Biol Ther.* 2009;8(2):131–135. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.2.7136>.
- Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I., Sina-Frey M., Rieder H., Korte B. et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(3):214–221. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.3.214>.
- Couch F.J., Johnson M.R., Rabe K.G., Brune K., de Andrade M., Goggins M. et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(2):342–346. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0783>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Корниецкая

Написание текста – А.Л. Корниецкая

Сбор и обработка материала – С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова

Обзор литературы – Т.В. Устинова

Анализ материала – Т.И. Дешкина

Редактирование – Л.В. Болотина

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Феденко

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna L. Kornietskaya

Text development – Anna L. Kornietskaya

Collection and processing of material – Sevindh F. Evdokimova, Natalia S. Prizova

Literature review – Tatyana V. Ustinova

Material analysis – Tatiana I. Deshkina

Editing – Larisa V. Bolotina

Approval of the final version of the article – Alexander A. Fedenko

Информация об авторах:

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2651-7158; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

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

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научный 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>; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Призова Наталия Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 9563-3579; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; sonrisa3n@mail.ru

Устинова Татьяна Васильевна, к.м.н., сотрудник отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 3638-0120; <https://orcid.org/0000-0002-2061-0522>; t.v.rafeyenko@gmail.com

Дешкина Татьяна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 5950-5474; <https://orcid.org/0000-0002-3371-7548>; rew9@yandex.ru

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 9847-7668; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru

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 Centre; 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 Chemotherapy Department, P Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 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 Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; sonrisa3n@mail.ru

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

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

Alexander A. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru

Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака

А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, А.Ф. Насретдинов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин^{1,2}, Г.А. Серебренников¹, А.А. Измайллов¹, О.Н. Липатов²

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

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

Резюме

В арсенале современного врача-химиотерапевта имеется большой выбор для терапии метастатического почечно-клеточного рака. Открытие иммунопрепаратов – ингибиторов контрольных точек, новых мультикиназных ингибиторов и их комбинаций позволяет подобрать оптимальное лечение для пациентов любой группы риска. Однако ежегодное увеличение экономической нагрузки на медицинские учреждения в связи с появлением все больших показаний для противоопухолевой терапии является ограничением для полного внедрения современных иммунотаргетных режимов. Именно поэтому необходимо рассматривать возможности применения более доступных лекарственных опций, оптимальных по своему противоопухолевому ответу и значимо не уступающих внедренным схемам. В статье представлен краткий обзор механизма резистентности почечно-клеточной опухоли к лекарственному воздействию, описана эволюция лекарственной терапии метастатического рака почки до появления сунитиниба: попытки применения различных цитотоксических агентов, развитие иммуноопосредованной цитокиновой терапии. Также описаны результаты клинических исследований сунитиниба при лечении почечно-клеточного рака, сравнительные исследования RECORD-3 и COMPARZ, а также частные клинические случаи использования сунитиниба в реальной клинической практике. Клинические случаи показывают эффективность и безопасность сунитиниба у представленных пациентов: время без прогрессии составило 30 и 26 мес. Нежелательные явления были контролируемыми и соответствовали проводимым клиническим испытаниям: у пациентов отмечалась гематологическая токсичность в виде нейтропении, анемии, артериальная гипертензия, дерматологическая токсичность в виде обесцвечивания волосяного покрова и ладонно-подошвенного синдрома. Все явления были успешно купированы, только в случае нейтропении прием препарата был отложен до восстановления гематологических показателей. Отмечается, что в настоящее время сунитиниб занимает важное место в терапии метастатического рака почки.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, сунитиниб, цитокиновая терапия, интерферон альфа, клинические случаи, COMPARZ, RECORD-3, таргетная терапия

Для цитирования: Султанбаев А.В., Насретдинов А.Ф., Меньшиков К.В., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Серебренников Г.А., Измайллов А.А., Липатов О.Н. Сунитиниб в терапии метастатического почечно-клеточного рака. *Медицинский совет*. 2023;17(11):178–182. <https://doi.org/10.21518/ms2023-165>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sunitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma

Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Ainur F. Nasretdinov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Irina A. Menshikova², Nadezda I. Sultanbaeva¹, Shamil I. Musin^{1,2}, Gregory A. Serebrennikov¹, Adel A. Izmailov¹, Oleg N. Lipatov²

¹ Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia

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

Abstract

Arsenal of a modern chemotherapist exists on a wide choice of treatment of metastatic renal cell carcinoma – the discovery of immunodrugs – checkpoint inhibitors, new multikinase inhibitors and their combinations allow choosing the optimal treatment for patients of any risk group. However, the increase in the economic burden on a medical institution, which is observed every year with the emergence of more and more indications for antitumor therapy, is a limitation for the full implementation of modern immuno-targeted regimens. Therefore, it is necessary to consider the possibility of using more affordable drug options that are optimal in their antitumor response and are not significantly inferior to the newly introduced schemes. The article presents a brief overview of the mechanism of resistance of a renal cell tumor to drug exposure, describes the evolution of drug therapy for metastatic kidney cancer before the advent of sunitinib: attempts to use various cytotoxic agents, the development of immune-mediated cytokine therapy. The results of clinical trials of sunitinib in the treatment of renal cell carcinoma, comparative studies of RECORD-3 and COMPARZ, as well as private clinical cases of the use of sunitinib in real clinical practice are described. Clinical cases show the efficacy and safety of sunitinib in the presented patients – the time without progression was 30 and 26 months, and adverse events were controlled and consistent with ongoing clinical trials: patients had hematological toxicity in the form of neutropenia, anemia, arterial hypertension, derma-

tological toxicity in the form of discoloration hairline and palmar-plantar syndrome. All phenomena were successfully stopped, only in the case of neutropenia, the drug was postponed until the restoration of hematological parameters. It is noted that sunitinib occupies an important place in the treatment of metastatic kidney cancer at the present time.

Keywords: renal cell carcinoma, sunitinib, cytokine therapy, interferon alfa, clinical cases, COMPARZ, RECORD-3, targeted therapy

For citation: Sultanbaev A.V., Nasretidinov A.F., Menshikov K.V., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., Serebrennikov G.A., Izmailov A.A., Lipatov O.N. Sunitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(11):178–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-165>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Еще в начале 90-х годов XX века было отмечено, что почечно-клеточный рак (ПКР) обладает повышенной экспрессией MDR1 (ген множественной лекарственной устойчивости); это позволило отнести его к химиорезистентным опухолям [1]. Попытки введения цитостатиков, даже в комбинации с химиосенсибилизаторами типа дексверапамила, ингибирующего продукцию Р-гликопротеина, не увенчались успехом: винбластин, гемцитабин, фторурацил и их комбинации, FOLFOX4, капецитабин, иринотекан – все проводимые исследования указывали на неэффективность либо ограниченное влияние на статистические данные у пациентов с метастатическим ПКР (мПКР) [2–5].

Дальнейшие научные поиски выявили случаи спонтанной регрессии опухоли, что совместно с присутствием опухоль-инфильтрирующих иммунных клеток в неопластической ткани натолкнуло исследователей на мысль о важной роли адаптивного иммунитета при развитии ПКР [6, 7]. Последующие 20 лет стали эрой испытаний цитокинотерапии – высокими дозами интерлейкина 2 (ИЛ-2) и/или интерферона $\alpha 2b$ (ИФН), тем не менее частота объективных ответов (ЧОО) не превышала 10–30%, а 5-летняя общая выживаемость оказалась менее 10% [7, 8].

Одним из первых вызовов устоявшейся практике цитокинотерапии стало появление сунитиниба – перорального ингибитора тирозинкиназ рецепторов эндотелиального фактора роста и тромбоцитарного фактора роста [9]. Считается, что именно эти рецепторные тирозинкиназы через инактивацию гена *VHL* играют критически важную роль в патогенезе ПКР [10, 11]. *VHL* отвечает за деградацию транскрипционных факторов гипоксии, регулирующих транскрипцию генов, вовлеченных в ангиогенез, метаболизм и ремоделирование хроматина, совместно с повышенной транскрипцией проангиогенных факторов, таких как VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), значительно усиливает неоангиогенез [12, 13]. Сунитиниб в двух исследованиях 2-й фазы показал эффективность в терапии второй линии у предлеченных ИФН пациентов, а затем выиграл в прямом сравнительном исследовании 3-й фазы у интерферона альфа при метастатическом раке почки в первой линии [14]. Частота объективных ответов в группе сунитиниба составила 36% против 6% в группе интерферона (по данным центрального пересмотра), выживаемость без прогрессирования – 11 и 5 мес. соответственно, риск

прогрессирования или смерти снизился на 58% [15]. Сунитиниб долгое время являлся препаратом первого выбора при терапии мПКР. При сравнении его с другими представителями класса мультикиназных ингибиторов последние не показали особых преимуществ. Например, пазопаниб в исследовании COMPARZ по эффективности оказался равнозначным в т. ч. и в оценке безопасности: частота редукции доз и отмены препарата в связи с нежелательными явлениями была схожа в обеих группах [16]. В исследовании RECORD-3, в котором определялась оптимальная последовательность терапии «сунитиниб – эверолимус» или «эверолимус – сунитиниб», было отмечено оптимальное место сунитиниба в первой линии и m-TOR-ингибиторов – в последующей [17].

Спустя 15 лет сунитинибу стало трудно конкурировать с иммунотаргетной или комбинированной иммунотерапией, однако до сих пор препарат входит в клинические рекомендации и довольно часто используется в практике врачей-онкологов. Несмотря на явное преимущество иммунотаргетной или комбинированной иммунотерапии, сунитиниб также способен показывать длительные ремиссии и оптимальный контроль над опухолью. Кроме того, в условиях сужающихся экономических границ применение сунитиниба в 2023 г. позволяет обеспечить таргетной терапией гораздо больше пациентов без ущерба для бюджета учреждения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент В. 1952 г. р. весной 2020 г. обратил внимание на постоянные боли в пояснице. Летом 2020 г. после эпизода гематурии обратился за медицинской помощью по месту жительства. После дообследования пациент был направлен в РКОД с подозрением на опухоль правой почки. Компьютерная томография (КТ) в августе 2020 г. описала субтотальное поражение правой почки опухолью примерными размерами 78*96*158 мм с прорастанием в ЧЛС, частично верхнюю полую вену на уровне L2-позвонка, а также многочисленные очаги в легких. В сентябре 2020 г. была проведена пункционная биопсия под УЗИ-наведением, гистологически получен материал светлоклеточной опухоли почки.

Выставлен окончательный диагноз: «Рак правой почки ст. IV T4M0M1, мтс в легкие, гр. II».

Пациент определен в группу промежуточного прогноза по IMDC [18]. С сентября 2020 г. начал прием сунитиниба в дозе 50 мг 28 дней, 14 дней – перерыв в 42-дневном цикле. Следующий КТ-контроль проведен в марте

2021 г. – отмечается регресс очагов в легких, уменьшение общих размеров опухоли правой почки. Далее, по доступным КТ-обследованиям с контрастированием в июле 2021 г., в декабре 2021 г., в июле 2022 г. отмечалось уменьшение опухоли в почке, затем – без выраженной динамики: все заключения утверждали о стабильной КТ-картине. В марте 2023 г. на очередной КТ отмечено появление метастатических лимфоузлов средостения, в связи с чем препарат был отменен (табл. 1).

Из нежелательных явлений зафиксированы гематологическая, сердечно-сосудистая и дерматологическая токсичность (табл. 2).

За время лечения отмечалась нейтропения максимальной 3-й ст. (1 эпизод). Терапия сунитинибом была временно отменена до восстановления показателей до 1-й ст. токсичности. Другие эпизоды нейтропении коррекции не потребовали и разрешились самостоятельно.

Сердечно-сосудистая система: у пациента были отмечены эпизоды повышения давления до 180/110 мм рт. ст. После коррекции и назначения препаратов антигипертензивного ряда (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция) явления разрешились и больше не беспокоили пациента.

Дерматологическая токсичность проявилась в виде обесцвечивания волосяного покрова, коррекции не подвергалась.

Общая продолжительность лечения составила 30 мес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент И. 1950 г. р., без вредных привычек. В 2019 г. при ультразвуковой диагностике обнаружена опухоль левой почки. В марте 2019 г. проведена левосторонняя нефрэктомия. Гистологически: почечно-клеточный рак G3. Выставлен окончательный диагноз: «Рак левой почки, стадия 1b, группа 4 T1bN0M0». Далее пациент наблюдался и проходил обследование до октября 2020 г., когда по результатам КТ были выявлены рецидив в ложе почки и метастазы в мягкие ткани слева на уровне мезогастрия.

Пациент отнесен к группе промежуточного риска по IMDC. С ноября 2020 г. начата терапия сунитинибом 50 мг 28 дней, перерыв – 14 дней. В мае 2021 г. проведена контрольная КТ – отмечена стабилизация заболевания. Дальнейшие исследования КТ – в январе 2022 г., августе 2022 г. В ноябре 2022 г. по результатам КТ отмечено увеличение размеров очагов в левом надпочечнике, мягких тканях, забрюшинном лимфоузле, кроме того, выявлены новые очаги в забрюшинных лимфоузлах, подвздошных лимфоузлах, в большой поясничной мышце, опухолевый тромбоз нижней полой вены (табл. 3).

За время лечения отмечалась анемия 2-й ст. токсичности, которая корректировалась введением препаратов железа (табл. 4).

Дерматологическая токсичность 1-й ст., выражающаяся в сухости и шелушении кожных покровов на ладонях и стопах, для коррекции использовались жирные крема (липобейз) (табл. 4).

Общая продолжительность лечения в данном клиническом случае составила 26 мес.

● **Таблица 1.** Динамика опухолевых очагов на фоне лечения сунитинибом у пациента В.

● **Table 1.** Sunitinib-induced changes in tumour foci in patient V.

Локализация очага	08.2020	03.2021	07.2022	03.2023
Первичный очаг	158 мм	140 мм	100 мм	114 мм
Очаг в легком	20 мм	15 мм	15 мм	19 мм
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Да

● **Таблица 2.** Нежелательные явления, регистрировавшиеся на фоне терапии сунитинибом, у пациента В.

● **Table 2.** Adverse events recorded in patient V. on sunitinib

Нежелательное явление	Максимальная регистрируемая степень токсичности	Меры, принятые для коррекции
Нейтропения	3	Введение препарата отложено
Гипертония	2	Антигипертензивная терапия
Обесцвечивание волосяного покрова	1	-

● **Таблица 3.** Динамика опухолевых очагов на фоне лечения сунитинибом у пациента И.

● **Table 3.** Sunitinib-induced changes in tumour foci in patient I.

Локализация очага	10.2020	09.2021	01.2022	08.2022	11.2022
Очаг в левом надпочечнике	34 мм	35 мм	37 мм	38 мм	47 мм
Очаг в мягких тканях	74 мм	74 мм	74 мм	74 мм	103 мм
Очаг в забрюшинном лимфоузле	14 мм	16 мм	18 мм	18 мм	28 мм
Очаг в легком	6 мм	6 мм	6 мм	6 мм	6 мм
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Нет	Да

● **Таблица 4.** Нежелательные явления, регистрировавшиеся на фоне терапии сунитинибом, у пациента И.

● **Table 4.** Adverse events recorded in patient I. on sunitinib

Нежелательное явление	Максимальная регистрируемая степень токсичности	Меры, принятые для коррекции
Анемия	2	Прием препаратов железа
Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС)	1	Использовались жирные крема

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении новых терапевтических опций лечения рака почки медиана выживаемости без прогрессирования составила:

Ленватиниб + пембролизумаб – 22,1 мес. [19] в группе промежуточного/плохого прогноза.

Акситиниб + пембролизумаб – 15,4 мес., но не была достигнута медиана выживаемости без прогрессирования в обеих группах в сравнении с сунитинибом; 24 мес. были живы и не прогрессировали 34% и 23% испытуемых

с промежуточным и неблагоприятным прогнозом в соответствующих группах [20, 21].

По результатам исследования CheckMate-9ER, ВБП в комбинации «ниволумаб + кабозантиниб» – 16,6 мес. [22].

В исследовании CheckMate-214 ВБП в комбинации «ниволумаб + ипилимумаб» составила 11,6 мес. [23].

В исследовании CABOSUN медиана ВБП на кабозантиниб в монорежиме – 8,6 мес., сунитиниб – 5,3 мес. [24].

В каждом из вышеперечисленных исследований было отмечено преимущество представленной комбинации по сравнению с сунитинибом. Тем не менее представленные клинические случаи указывают, что отдельные пациенты получали не худшие результаты. Ремиссия обоих представленных пациентов составила 30 и 26 мес., токсические проявления были ожидаемы и соответствовали данным клиническим исследованиям. Необходимо отметить, что совершенно точно нельзя проводить прямое сравнение отдельных случаев с результатами многоцентровых рандомизированных исследований, однако

изучение указанных примеров, когда результаты лечения доступными препаратами оказываются выше ожидаемых, позволит найти ту когорту пациентов, получающих пользу от применения менее дорогих схем терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сунитиниб остается стандартом лечения распространенного почечно-клеточного рака. Несмотря на существование новых опций лечения, показывающих лучшие результаты в сравнительных исследованиях, применение более простых опций является хорошим шансом для пациентов, которые не могут позволить себе дорогие схемы лечения. При правильном менеджменте нежелательных явлений возможно обеспечить таких пациентов качественным лечением.

Поступила / Received 20.04.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.05.2023

Принята в печать / Accepted 18.05.2023

Список литературы / References

1. Mickisch G.H. Chemoresistance of renal cell carcinoma: 1986–1994. *World J Urol.* 1994;12(4):214–223. <https://doi.org/10.1007/BF00185677>.
2. Fosså S.D., Droz J.P., Pavone-Macaluso M.M., Debruyne F.J., Vermeulen K., Sylvester R. Vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: EORTC phase II trial 30882. The EORTC Genitourinary Group. *Eur J Cancer.* 1992;28(4–5):878–880. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(92\)90139-s](https://doi.org/10.1016/0959-8049(92)90139-s).
3. Stadler W.M., Huo D., George C., Yang X., Ryan C.W., Karrison T. et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol.* 2003;170(4):1141–1145. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000086829.74971.4a>.
4. Bannoun J., Delva R., Gomez F., Lesimple T., Geoffrois L., Linassier C. et al. A phase II study with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin (FOLFOX-4 regimen) in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncology.* 2003;64(1):25–27. <https://doi.org/10.1159/000066518>.
5. Oevermann K., Buer J., Hoffmann R., Franzke A., Schrader A., Patzelt T. et al. Capecitabine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2000;83(5):583–587. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1340>.
6. Dickerson E.C., Davenport M.S., Liu P.S. Spontaneous regression of primary renal cell carcinoma following image-guided percutaneous biopsy. *Clin Imaging.* 2015;39(3):520–524. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2014.08.002>.
7. Makhov P., Joshi S., Ghatlalia P., Kutikov A., Uzzo R.G., Kolenko V.M. Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Management Strategies. *Mol Cancer Ther.* 2018;17(7):1355–1364. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-17-1299>.
8. Doehn C., Kausch I., Melz S., Behm A., Jocham D. Cytokine and vaccine therapy of kidney cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4(6):1097–1111. <https://doi.org/10.1586/14737140.4.6.1097>.
9. Mendel D.B., Laird A.D., Xin X., Louie S.G., Christensen J.G., Li G. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1):327–337. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12538485>.
10. Gnara J.R., Tory K., Weng Y., Schmidt L., Wei M.H., Li H. et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet.* 1994;7(1):85–90. <https://doi.org/10.1038/ng0594-85>.
11. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Чалов В.С., Меньшикова И.А. и др. Метастатический почечно-клеточный рак, возможности таргетной терапии. *Медицинский совет.* 2021;20(2):138–144. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
Menshikov K.V., Izmailov A.A., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Chalov V.S., Menshikova I.A. et al. Metastatic renal cell carcinoma, the possibility of targeted therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;20(2):138–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-138-144>.
12. Jonasch E., Walker C.L., Rathmell W.K. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(4):245–261. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00359-2>.
13. Choueiri T.K., Kaelin W.G.Jr. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med.* 2020;26(10):1519–1530. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1093-z>.
14. Калинин А.С., Алексеев Б.Я. Эффективность сунитиниба в таргетной терапии метастатического рака почки. *Онкоурология.* 2009;5(3):63–67. Режим доступа: <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/272>.
15. Kalpinsky A.S., Alekseev B.Ya. The effectiveness of sunitinib in targeted therapy of metastatic kidney cancer. *Onkourologiya.* 2009;5(3):63–67. (In Russ.) Available at: <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/272>.
16. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med.* 2007;356(2):115–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.
17. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., Reeves J., Hawkins R., Guo J. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New Engl J Med.* 2013;369(8):722–731. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989>.
18. Knox J.J., Barrios C.H., Kim T.M., Cosgriff T., Srimuninnimit 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. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Warren M.A., Golshayan A.R., Sahi C. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–5799. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.
20. Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Новая комбинация левнатиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке в 1-й линии лекарственного лечения: сравнительная эффективность и безопасность. *Онкоурология.* 2022;18(3):51–59. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-51-59>.
Alekseev B.Ya., Shevchuk I.M. New lenvatinib and pembrolizumab combination for metastatic renal cell carcinoma in 1st line drug treatment: comparative effectiveness and safety. *Onkourologiya.* 2022;18(3):51–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-3-51-59>.
21. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., Gafanov R., Hawkins R., Nosov D. et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med.* 2019;380(12):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
22. 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).
23. George D.J., Lee C.H., Heng D. New approaches to first-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211034708. <https://doi.org/10.1177/17588359211034708>.
24. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med.* 2018;378(14):1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>.
25. Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Насретдинов А.Ф. и др. Опыт применения тирозинкиназного ингибитора кабозантиниба в Республике Башкортостан. *Поволжский онкологический вестник.* 2022;13(2):7–20. Режим доступа: <http://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2022-god/tom-13-number-2-2022-god/opyt-primeneniya-tirozinkinaznogo-ingibitora-kabozantiniba-v-respublike-bashkortostan>.
Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Izmailov A.A., Menshikova I.A., Nasretdinov A.F. et al. Experience of using tyrosine kinase inhibitor kabozantinib in the Republic of Bashkortostan. *Oncology Bulletin of the Volga Region.* 2022;13(2):7–20. (In Russ.) Available at: <http://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2022-god/tom-13-number-2-2022-god/opyt-primeneniya-tirozinkinaznogo-ingibitora-kabozantiniba-v-respublike-bashkortostan>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев, Ф.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков

Написание текста – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков

Сбор и обработка материала – Г.А. Серебренников

Обзор литературы – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Перевод на английский язык – А.Ф. Насретдинов

Анализ материала – А.Ф. Насретдинов, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Н.И. Султанбаева

Редактирование – А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, О.Н. Липатов, А.А. Измаилов

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov

Text development – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov

Collection and processing of material – Gregory A. Serebrennikov

Literature review – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov, Irina A. Menshikova, Shamil I. Musin

Translation into English – Ainur F. Nasretdinov

Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov, Nadezda I. Sultanbaeva

Editing – Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Irina A. Menshikova, Shamil I. Musin

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Adel A. Izmailov, Oleg N. Lipatov

Информация об авторах:

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

Насретдинов Айнур Фанатович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

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

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

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

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

Серебренников Григорий Андреевич, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-7082-0085>; g.serebrennikov@mail.ru

Измаилов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Липатов Олег Николаевич, д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru

Information about the authors:

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Therapy, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

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

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Gregory A. Serebrennikov, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7082-0085>; g.serebrennikov@mail.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncological Dispensary; 73/1, October Ave, Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Oleg N. Lipatov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology with courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru