

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



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2023 | Том 17 | № 22

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ОНКОЛОГИЯ / ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственный за выпуск: Людмила Головина

Ведущие редакторы: Ксения Кириллова,
Наталья Марченко, Ирина Филиппова,
Юлия Чередниченко, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов,
Мария Старицына, Янина Шаповалова,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева
podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25

(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

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

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

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –

подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –

подписной индекс П5802.

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



Founder and publisher:
REMIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Lyudmila Golovina

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva,
podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

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

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

Certificate of Registration of Print Media
No.Ф077-30814 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 November 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. Avdeev</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. Avdeev</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*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*пульмонология*)

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 Ван ден Плас (Yvan Vandeplass), 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*)

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

Гнаусев 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*)

Еровиченков 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, Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., руководитель офтальмологического отделения, заведующий кафедрой офтальмологии и оптометрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушерства-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*)

Шлякто 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 терапии и 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. Avedev, 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*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

A.A. Erovinchenkov, 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 Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

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

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

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

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

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

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

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

A.I. Kryukov, Dr. Sci., Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Head of the Department of Ophthalmology and Optometry, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

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

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

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

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

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

A.P. Rachine, 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 Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; Head of Dermatovenerology and Cosmetology Unit, Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*)

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

Содержание

Новости. Открытия и события 7

Иммунотерапия

Бредер В.В., Покаяев И.А., Петкау В.В., Федянин М.Ю., Ледин Е.В., Загайнов В.Е., Шаповал С.В., Гранов Д.А., Балахнин П.В., Кудашкин Н.Е., Погребняков И.В., Попова Н.В., Мороз Е.А.

Резолюция консультационного совета на тему «Место комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярным раком с высоким риском рецидива после хирургической резекции или абляции» 20

Лядова М.А., Денисова Е.А., Федоринов Д.С., Есаков Ю.С., Орлова А.С., Вознюк Д.А., Лядов К.В., Галкин В.Н.
Эффективность иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого 30

Петкау В.В., Шеметов Д.Ю., Семенова К.О., Чубенко В.А., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Новикова О.Ю., Орлова Р.В., Попова Н.В., Антипин А.С., Мухитова М.Р., Тарханов А.А., Киселева К.Е.

Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба у больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком в реальной клинической практике 41

Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Чашин В.А., Липатов Д.О., Измайлов А.А.

Возможности иммунотерапии метастатического рака шейки матки 50

Таргетная терапия

Реутова Е.В., Лактионов К.К.
Энтректиниб в лечении ROS1-позитивного рака легкого. 57

Сергеева А.В., Манукян М.Ш., Поляков А.Н., Базин И.С.
Место тирозинкиназных ингибиторов в первой линии лечения гепатоцеллюлярной карциномы 64

Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф., Призова Н.С., Карагодина Ю.Б., Савчина В.В., Феденко А.А.
Выбор оптимального варианта первой линии терапии ALK-позитивного метастатического немелкоклеточного рака легких 74

Онкоурология

Румянцев А.А.
Лечение метастатического светлоклеточного рака почки: фокус на пациентах благоприятной прогностической группы ... 80

Онкогематология

Цыба Н.Н., Туркина А.Г.
25-летний опыт лечения хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ: результаты, возможности, вопросы 89

Поддерживающая терапия

Лоскутова Е.Е., Курашов М.М., Радыш И.В., Галкина Г.А., Савастенко А.Л., Клочкова С.В.
Клинико-экономический анализ применения продуктов для энтерального питания 102

Хагажеева М.Н., Снеговой А.В., Келеметов А.М., Татьяна В.О., Старостин Н.М.

Изучение влияния высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные исходы и в процессе адъювантной химиотерапии у больных первичным раком желудка. 110

Детская онкология

Диникина Ю.В., Имянитов Е.Н., Суспицын Е.Н., Желудкова О.Г., Никитина И.Л., Белогурова М.Б.
Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии 122

Оригинальные исследования

Султанбаев А.В., Колядина И.В., Мусин Ш.И., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Меньшиков К.В., Меньшикова И.А., Аскараров В.Е., Рахимов Р.Р., Липатов Д.О., Липатов О.Н., Султанбаев М.В., Забелин В.М., Измайлов Ал.А., Аюпов Р.Т., Измайлов Ад.А.

Применение рибоциклиба в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного ретроспективного исследования. 130

Заболотнева Ю.А., Губкин А.В., Лысенко И.Б., Камаева И.А., Шахзадова А.О., Гуревич К.Г.
Результаты терапии пациентов с множественной миеломой в условиях реальной клинической практики (результаты многоцентрового исследования) 139

Лядова М.А., Федоринов Д.С., Носова М.В., Тулейко В.М., Орлова А.С., Вознюк Д.А., Лядов К.В., Галкин В.Н.
Эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой 146

Евдокимова С.Ф., Болотина Л.В., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Каприн А.Д.
Адъювантная оксалиплатинсодержащая химиотерапия по сравнению с динамическим наблюдением после радикальной резекции метастазов при колоректальном раке: промежуточные результаты 154

Обзоры

Агафонова Ю.А., Снеговой А.В., Омельяновский В.В.
Основные аспекты приверженности лечению пероральными противоопухолевыми препаратами: обзор литературы 161

Клиническое наблюдение

Ледин Е.В., Столяров В.И.
Роль дурвалумаба в терапии опухолей желчевыводящих путей. 172

Соловьева А.В., Урясьев О.М., Кодякова О.В., Зенина М.С., Васин И.В., Шурпо Е.М.
Клинический случай висцерального метастазирования кожной меланомы 181

Яшин С.С., Юнусова Ю.Р., Носков К.К., Иванюков А.С.
Перстневидноклеточная аденокарцинома толстой кишки: обзор и клиническое наблюдение 188

Когония Л.М., Маркарова Е.В.
Эффективное лечение рецидива меланомы кожи с использованием иммунотерапии 196

Content

News, discoveries and events 7

Immunotherapy

Breder V.V., Pokataev I.A., Petkau V.V., Fedyanin M.Yu., Ledin E.V., Zagainov V.E., Shapoval S.V., Granov D.A., Balakhnin P.V., Kudashkin N.E., Pogrebnyakov I.V., Popova N.V., Moroz E.A.
Advisory board resolution: The role of the adjuvant atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence following surgical resection or ablation 20

Lyadova M.A., Denisova E.A., Fedorin D.S., Esakov Yu.S., Orlova A.S., Vozniuk D.A., Lyadov K.V., Galkin V.N.
Efficacy of immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer 30

Petkau V.V., Shemetov D.Yu., Semenova K.O., Chubenko V.A., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Novikova O.Yu., Orlova R.V., Popova N.V., Antipin A.S., Mukhitova M.R., Tarkhanov A.A., Kiseleva K.E.
Combination of atezolizumab and bevacizumab in patients with inoperable hepatocellular cancer in real clinical practice... 41

Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Chashchin V.A., Lipatov D.O., Izmailov A.A.
Immunotherapeutic options for management of metastatic cervical cancer 50

Targeted therapy

Reutova E.V., Laktionov K.K.
Entrectinib in the treatment of ROS1-positive lung cancer 57

Sergeeva A.V., Manukyan M.Sh., Polyakov A.N., Bazin I.S.
Place of tyrosine kinase inhibitors in the first line of treatment of hepatocellular carcinoma 64

Kornietskaya A.L., Bolotina L.V., Evdokimova S.F., Prizova N.S., Savchina V.V., Karagodina Yu.B., Fedenko A.A.
First-line treatment option for patients with ALK-positive metastatic NSCLC 74

Oncourology

Rumyantsev A.A.
Treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma: focus on patients in good prognosis group 80

Oncohematology

Tsyba N.N., Turkina A.G.
25 years of experience in the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: results, opportunities, questions 89

Supportive therapy

Loskutova E.E., Kurashov M.M., Radysh I.V., Galkina G.A., Savastenko A.L., Klochkova S.V.
Clinical and economic evaluation of the use of enteral nutrition products 102

Khagazheeva M.N., Snegovoy A.V., Kelemetov A.M., Tatyani V.O., Starostin N.M.
Studying the effect of high-protein nutritional support on postoperative outcomes and during adjuvant chemotherapy in patients with primary gastric cancer 110

Pediatric oncology

Dinikina Yu.V., Imyanitov E.N., Susptsyn E.N., Zheludkova O.G., Belogurova M.B., Nikitina I.L.
Clinical impact of molecular genetic testing in pediatric oncology 122

Original research

Sultanbaev A.V., Kolyadina I.V., Musin S.I., Nasretidinov A.F., Sultanbaeva N.I., Menshikov K.V., Menshikova I.A., Askarov V.E., Rakhimov R.R., Lipatov D.O., Lipatov O.N., Sultanbaev M.V., Zabelin V.M., Izmailov A.A., Ayupov R.T., Izmailov Ad.A.
The use of ribociclib in real clinical practice: results of a single-center observational retrospective study 130

Zabolotneva Yu.A., Gubkin A.V., Lysenko I.B., Kamaeva I.A., Shakhzadova A.O., Gurevich K.G.
The results of therapy of patients with multiple myeloma in real clinical practice (results of a multicenter study) 139

Lyadova M.A., Fedorin D.S., Nosova M.V., Tuleiko V.M., Orlova A.S., Vozniuk D.A., Lyadov K.V., Galkin V.N.
Efficacy of immunotherapy in patients with metastatic melanoma 146

Evdokimova S.F., Bolotina L.V., Kornietskaya A.L., Sidorov D.V., Kaprin A.D.
Adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy comparing observation alone after radical resection of metachronous metastases of colorectal cancer: interim analysis 154

Reviews

Agafonova Ju.A., Snegovoy A.V., Omelyanovskiy V.V.
Key aspects of medication adherence to oral anticancer drugs: a literature review 161

Clinical observation

Ledin E.V., Stolyarov V.I.
The role of durvalumab in the treatment of biliary tract tumors 172

Solovieva A.V., Uryasev O.M., Kodyakova O.V., Zenina M.S., Vasin I.V., Shurpo E.M.
Clinical case of visceral metastasis of cutaneous melanoma .. 181

Yashin S.S., Yunusova Yu.R., Noskov K.K., Ivanyukov A.S.
Signet ring-cell colorectal adenocarcinoma: review and clinical case 188

Kogoniya L.M., Markarova E.V.
Long-term preservation of the effect of immunotherapy with pembrolizumab as a second line treatment for recurrent skin melanoma 196

Резолюция консультационного совета на тему «Место комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярным раком с высоким риском рецидива после хирургической резекции или абляции»

В.В. Бредер^{1✉}, vbreder@yandex.ru, **И.А. Покатаев**², **В.В. Петкау**^{3,4}, **М.Ю. Федянин**^{1,5,6}, **Е.В. Ледин**⁷, **В.Е. Загайнов**^{8,9}, **С.В. Шаповал**¹⁰, **Д.А. Гранов**¹⁰, **П.В. Балахнин**¹¹, **Н.Е. Кудашкин**¹, **И.В. Погребняков**¹, **Н.В. Попова**¹², **Е.А. Мороз**¹

- ¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24
- ² Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7
- ³ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
- ⁴ Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29
- ⁵ Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, пос. Коммунарка ул. Сосенский стан, д. 8
- ⁶ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
- ⁷ Международный центр онкологии МЕДСИ; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4 ГКБ имени Боткина
- ⁸ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
- ⁹ Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1
- ¹⁰ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
- ¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
- ¹² Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5

ДАТА ЗАСЕДАНИЯ: 7 июля 2023 г.

ВОПРОСЫ ПОВЕСТКИ ДНЯ:

1. Место комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) с высоким риском рецидива после хирургической резекции или абляции. Профиль пациента, который получит максимальные преимущества от данной терапии.
2. Оценить перспективы тактики лечения пациентов с ранним ГЦР в России.

Резюме

Рак печени остается глобальной проблемой здравоохранения, и заболеваемость растет во всем мире. Ранняя, точная диагностика и своевременное лечение способствуют повышению общей и безрецидивной выживаемости. Важно, что при выявлении ГЦР на очень ранней и ранней стадии болезни может быть применен весь арсенал методов локального лечения (резекция, абляция и трансплантация печени (ТП)). Сложной и малоизученной проблемой в лечении больных ГЦР являются рецидивы опухолевого процесса после хирургического лечения, абляции. Описано множество факторов, способных предсказать риск рецидива после хирургического лечения: размер опухоли >5 см, >3 очагов, микро- или макрососудистая (Vp1-2) инвазии, низкая степень дифференцировки опухоли (G3-4). На экспертном совете мы попытались выделить наиболее важные факторы риска раннего рецидива, а также определить роль и влияние на клиническую практику результатов первого позитивного клинического исследования, посвященного проблеме раннего ГЦР, IMb7ave050: исследование III фазы адъювантной терапии атезолизумабом + бевацизумабом в сравнении с активным наблюдением у пациентов с ГЦР с высоким риском рецидива заболевания после резекции или абляции.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, мультидисциплинарный подход, IMb7ave050, внутривенные рецидивы, атезолизумаб, бевацизумаб

Для цитирования: Бредер ВВ, Покатаев ИА, Петкау ВВ, Федянин МЮ, Ледин ЕВ, Загайнов ВЕ, Шаповал СВ, Гранов ДА, Балахнин ПВ, Кудашкин НЕ, Погребняков ИВ, Попова НВ, Мороз ЕА. Резолюция консультационного совета на тему «Место комбинации атезолизумаба и бевацизумаба в качестве адъювантной терапии у пациентов с гепатоцеллюлярным раком с высоким риском рецидива после хирургической резекции или абляции». *Медицинский совет*. 2023;17(22):20–28. <https://doi.org/10.21518/ms2023-450>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Advisory board resolution: The role of the adjuvant atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence following surgical resection or ablation

Valeriy V. Breder¹, vbreder@yandex.ru, Ilya A. Pokataev², Vladislav V. Petkau^{3,4}, Mikhail Yu. Fedyanin^{1,5,6}, Evgeniy V. Ledin⁷, Vladimir E. Zagainov^{8,9}, Sergey V. Shapoval¹⁰, Dmitriy A. Granov¹⁰, Pavel V. Balakhnin¹¹, Nikolay E. Kudashkin¹, Igor V. Pogrebnyakov¹, Natalia V. Popova¹², Ekaterina A. Moroz¹

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

² City Clinical Oncology Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

³ Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

⁴ Sverdlovsk Regional Oncology Center; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia

⁵ Kommunarka Moscow Multidisciplinary Medical Center; 8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 108814, Russia

⁶ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

⁷ MEDSI International Oncology Center; 5, Bldg. 4 of Botkin City Clinical Hospital, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia

⁸ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

⁹ Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603093, Russia

¹⁰ Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

¹¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

¹² City Clinical Oncology Center; 3/5, 2-ya Berezhovaya Alleya St., St Petersburg, 197022, Russia

MEETING DATE: July 7, 2023

ITEMS ON THE AGENDA:

1. The role of the adjuvant atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) at high risk of recurrence following surgical resection or ablation. Profile of the patient who will benefit the most from this therapy.
2. To evaluate the prospects for therapeutic options for patients with early HCC in Russia.

Abstract

Liver cancer remains a public health concern globally, with an increasing trend in the number of incident cases worldwide. Early, precise diagnosis and timely treatment contribute to the improvement in overall and relapse-free survival. It is important that the entire arsenal of local treatments (resection, ablation and liver transplantation) can be applied in cases when HCC is detected at a very early and early stage of the disease. Tumour recurrence after surgical treatment or ablation is a complex and underexplored problem in the treatment of patients with HCC. Many factors that can predict the risk of relapse after surgical treatment have been described: tumour size >5 cm, >3 foci, micro- or macrovascular (Vp1-2) invasion, poor degree of tumour differentiation (G3-4). Our advisory board tried to identify the most important risk factors for early relapse, and to determine the role and impact of the results of the first positive clinical trial focused on the issue of early HCC, IMbrave050: a phase 3 trial of adjuvant atezolizumab + bevacizumab vs active surveillance in patients with HCC at high risk of disease recurrence following resection or ablation.

Keywords: hepatocellular cancer, multidisciplinary approach, IMbrave050, intrahepatic relapses, atezolizumab, bevacizumab

For citation: Breder VV, Pokataev IA, Petkau VV, Fedyanin MYu, Ledin EV, Zagainov VE, Shapoval SV, Granov DA, Balakhnin PV, Kudashkin NE, Pogrebnyakov IV, Popova NV, Moroz EA. Advisory board resolution: The role of the adjuvant atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of recurrence following surgical resection or ablation. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-450>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак печени остается глобальной проблемой здравоохранения, и заболеваемость растет во всем мире [1, 2]. Число новых случаев заболевания и смертей от рака печени может вырасти более чем на 55% к 2040 г. [3].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее частой формой рака печени и составляет ~90% случаев [4].

К сожалению, в РФ у большей части пациентов заболевание выявляется уже на распространенной стадии: I–II стадии – 16%, III – 24%, IV – 57%, у 3% пациентов нет данных о стадии [5]. По данным регистра ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина», пациенты стадии BCLC 0-A составляют 17,9%, BCLC B – 29,7%, BCLC C – 40,3%, BCLC D – 2,3%, неизвестно – 9,2%.

Ведение пациентов с ГЦР заметно улучшилось с начала 2010-х годов. Растущее число исследований, оценивающих комбинированную терапию и переходы между видами терапии вследствие прогрессирования или регрессии во время последующего наблюдения, подчеркивают важность тесного сотрудничества и коммуникации между специалистами различных дисциплин. Соответственно, мультидисциплинарный подход имеет решающее значение для ведения пациентов с ГЦР с целью анализа клинических данных для верификации диагноза и стадирования ГЦР, определения оптимальных методов лечения и, таким образом, улучшения клинических результатов [6–9].

Последние достижения в хирургии и методах визуализации улучшили прогноз больных ГЦР [10]. Однако уровень смертности пациентов с ГЦР хотя и снижается, но по-прежнему остается чрезвычайно высоким [11].

В России тактика лечения больных ГЦР в большинстве случаев определяется согласно Барселонской системе стадирования (BCLC) [7, 12, 13].

Ранняя, точная диагностика и своевременное лечение способствуют повышению общей и безрецидивной выживаемости (БРВ). Важно, что при выявлении ГЦР на очень ранней и ранней стадии болезни может быть применен весь арсенал методов локального лечения (резекция, абляция и трансплантация печени (ТП)) [14]. Однако следует учитывать, что выбор метода лечения в ряде случаев ограничен функциональными резервами печени в связи с тем, что ГЦР возникает на фоне диффузных заболеваний паренхимы печени [15–17].

Сложной и малоизученной проблемой в лечении больных ГЦР являются рецидивы опухолевого процесса после хирургического лечения, абляции. Даже после ТП печени частота рецидивов при условии соблюдения жестких (Миланских) критериев отбора составляет около 13% случаев [18], и эти показатели, по-видимому, значительно хуже после резекции или абляции, достигая 70% случаев через 5 лет [7]. Внутривнутрипеченочные рецидивы остаются серьезной проблемой в хирургическом лечении ГЦР [19, 20]. Оценивая влияние рецидива на общую выживаемость (ОВ), выделяют ранние (до 1–2 лет, по различным данным, группа неблагоприятного прогноза ОВ) и поздние рецидивы.

Технологии чрескожной энергетической абляции (радиочастотная абляция, микроволновая абляция, криоабляция, необратимая электропорация) являются эффективными методами локальной терапии раннего ГЦР (BCLC 0, BCLC A) у пациентов, не подлежащих хирургическому лечению или трансплантации печени [9]. Хотя риск раннего и позднего рецидива после чрескожной энергетической абляции значительно выше по сравнению с резекцией печени (ОР: 1872; 95% ДИ: 1290–2717), преимуществом абляции является возможность проведения повторных вмешательств [21–25]. Так, в крупном исследовании частота 5-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) очень раннего ГЦР (BCLC 0) составила

49% и 25% в группах резекции печени и радиочастотной абляции, однако общая 5-летняя выживаемость различалась незначительно и составила 81% против 76% соответственно [24]. Одним из объяснений этого факта стало проведение повторных сеансов чрескожной абляции во второй группе пациентов.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Предложенные A.W.H. Chan et al. [26] модели оценки раннего рецидива опухоли печени, выделяют три группы риска, при которых 2-летняя БРВ составила 64,8% для группы низкого риска, 42,5% – для группы промежуточного риска и 20,7% – для группы высокого риска.

H. Imamura et al. [27] описали бимодальность рецидивов после операций. Одной из первых локализаций рецидива становится печень, позже у некоторых пациентов появляются метастазы в легкие, головной мозг или кости. Общая частота рецидивов после вмешательств достигает пика в течение одного года (0,4/год), затем постепенно снижается к 2–3 годам. Общеизвестно, что данный рецидив («истинный», или «ранний» рецидив) вызван предсуществующими микрометастазами. Далее возникает второй, более низкий пик, через 4–5 лет после операции (приблизительно 0,35/год), связанный с развитием опухолей *de novo* («поздний» рецидив), как следствие фонового заболевания печени – цирроза, вирусного или неалкогольного гепатита [28] (рисунок). Именно поэтому для разделения раннего и позднего рецидива обычно используется двухлетний интервал [19].

Кроме того, лечение больных с рецидивом, как правило, более сложное, чем лечение первого поражения, из-за изменения анатомического и/или функционального состояния печени. Описано множество факторов, связанных как с соматическим статусом больного, так и с характеристиками опухолевого процесса, типом и видом лечения, способных предсказать риск рецидива после хирургического лечения или ТП [14]. Хотя многие предикторы являются общими для раннего и позднего рецидива,

● **Рисунок.** Бимодальный рецидив гепатоцеллюлярного рака после резекции печени (адаптировано из [27])

● **Figure.** Bimodal hepatocellular carcinoma recurrence following liver resection (adapted from [27])



но некоторые из них могут быть исключительными для одной формы из-за различного патогенеза.

Основными ведущими факторами риска поздних рецидивов выступают вирусная этиология (высокий уровень предоперационной вирусемии (уровень HBV-DNA >10⁴ копий/мл [29] и HBsAg >200 МЕ/мл [30]), а также степень цирроза [14, 31].

Факторы, влияющие на возможность раннего рецидива ГЦР после резекции/трансплантации или локорегионарного лечения, можно разделить на три категории:

- факторы, связанные с характеристиками опухолевого процесса (размер, количество узлов, дифференцировка, опухолевые маркеры и др.)

- факторы, связанные с соматическим статусом больного (например, возраст, сопутствующая патология, функция печени, возможная вирусная нагрузка, наличие и активность гепатита, противовирусная терапия в анамнезе и ее эффективность, наличие и выраженность цирроза печени)

- факторы, связанные с видом и типом лечения (тип лечения, границы, характеристики резекции и др.) [32, 33].

Согласно данным многочисленных исследований наиболее важными факторами, определяющими высокий риск развития рецидива и выживаемость больных с ГЦР, являются низкая дифференцировка опухоли (G3), микрососудистая инвазия, макрососудистая инвазия, в т. ч. в воротную вену Vp1/Vp2, большие размеры опухоли, наличие более трех опухолевых очагов [14, 34, 35].

Адекватная стратификация риска рецидива позволила бы персонализировать стратегию послеоперационного наблюдения и лечения для каждого пациента и в идеале могла бы стимулировать изучение, валидацию и использование адъювантной терапии у пациентов с высоким риском послеоперационного рецидива, а может, изучение проблемы позволит найти место адъювантной терапии и у больных с низким и средним риском развития рецидива [36–38].

Одним из таких исследований, посвященных проблеме раннего ГЦР, явилось клиническое исследование IMbrave050: исследование III фазы адъювантной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с активным наблюдением у пациентов с ГЦР с высоким риском рецидива заболевания после резекции или абляции. В исследовании IMbrave050 были выбраны следующие критерии высокого риска раннего рецидива: размер и количество опухолевых очагов, микро- и макрососудистая инвазия, степень дифференцировки опухоли (*таблица*) [39].

Перечисленные критерии включены в рекомендации AASLD 2023 (American Association for the Study of Liver Diseases) как факторы высокого риска раннего рецидива [40].

Эксперты консультационного совета признали важность вышеперечисленных факторов высокого риска рецидива и отметили, что данные факторы имеют удобное практическое применение.

Факторы высокого риска рецидива после резекции (мнение экспертов):

- Размер очага > 5 см
- Количество очагов > 3

● **Таблица.** Критерии высокого риска рецидива при радикальном лечении гепатоцеллюлярного рака, используемые исследователями в IMbrave050 [39]

● **Table.** Criteria for high risk of recurrence in definitive treatment of hepatocellular carcinoma used by IMbrave050 investigators [39]

Радикальное лечение	Критерии высокого риска рецидива ГЦР
Резекция	<ul style="list-style-type: none"> • <3 опухолей, с наиболее крупной опухолью > 5 см независимо от сосудистой инвазии^а или низкая степень дифференцировки опухоли (3-я или 4-я ст.) • >4 опухолей, с наиболее крупной опухолью ≤ 5 см независимо от сосудистой инвазии^а или низкая степень дифференцировки опухоли (3-я или 4-я ст.) • ≤3 опухолей, с наиболее крупной опухолью ≤ 5 см с сосудистой инвазией^б и/или низкая степень дифференцировки опухоли (3-я или 4-я ст.)
Абляция^б	<ul style="list-style-type: none"> • 1 опухоль > 2 см, но ≤ 5 см • Множественные опухоли (≤4 опухолей), все размером ≤ 5 см

Примечание: ^аМикрососудистая инвазия или незначительная макрососудистая инвазия воротной вены Vp1/Vp2; ^бВ исследовании IMbrave050 использовалась радиочастотная или микроволновая абляция.

- Микрососудистая инвазия или макрососудистая инвазия (Vp1/2)

- Низкая степень дифференцировки опухолей (GRADE степень 3 или 4)

- Расстояние от края резекции < 10 мм.

Факторы высокого риска рецидива после абляции (мнение экспертов):

- Размер очага > 2 см

- Количество очагов ≥ 2

- Расстояние от края абляции < 5 мм также является фактором риска, но этот критерий очень сложен в практическом применении.

По мнению экспертов, достаточно наличия хотя бы одного фактора риска, чтобы отнести пациента к группе высокого риска.

Существуют и другие факторы (например, сателлитные микроузлы, наличие и целостность капсулы и псевдокапсулы и пр.), но к консенсусу об их значимости и практической применимости медицинское сообщество пока не пришло.

СТАНДАРТ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с тем, что микрососудистая, макрососудистая инвазия и низкая степень дифференцировки опухолей играют роль в определении прогноза ГЦР, большое значение приобретает правильно выполненный и оформленный протокол патоморфологического исследования. К сожалению, в настоящее время полный протокол патоморфологического исследования резецированной печени/экспланта/биоптата, включающий микрососудистую, макрососудистую инвазию и степень дифференцировки, осуществляется не во всех диагностических центрах. Кроме того, определение степени дифференцировки (Grade) носит очень субъективный характер.

Прежде чем формулировать морфологическое заключение по материалу диагностической биопсии (если она проводится пациенту до оперативного вмешательства), необходимо досконально изучить клинические данные пациента (анамнез, данные лабораторных и визуальных методов исследования с указанием локализации и размера узла/узлов в печени) [41], а также цель взятия биопсии (дифференциальная диагностика, материал для молекулярно-генетического исследования, оценка терапевтического воздействия).

Адекватность биопсии далеко не всегда соответствует размеру взятого биоптата. Количество материала, необходимого для решения той или иной диагностической задачи, не установлено, в каждом отдельном случае морфолог решает самостоятельно, достаточно ли ему материала или нет, указывая это в заключении. Для диагностики (например, в типичных случаях) иногда бывает достаточно небольшого количества материала, тогда как в сложных случаях, требующих проведения дополнительных методов исследования (ИГХ-исследования с широкой панелью антител, проведение молекулярно-генетического исследования), биопсийный материал должен быть представлен в достаточном количестве (4–5 биоптатов при количестве опухолевых клеток более чем в 50% фрагментов при использовании биопсийной иглы 18–20g) [42].

Оценку качества и количественную достаточность биоптата морфолог может произвести только после гистологического исследования. При неадекватной биопсии обязательно указание в заключении о необходимости последующей повторной биопсии. При подозрении на ГЦР в материале должна присутствовать прилежащая паренхима печени.

В гистологическом заключении (диагностическая биопсия) по поводу первичного рака печени должны быть указаны следующие критерии [43, 44]:

- Вариант (подтип)
- Дифференцировка (G1, G2, G3) [45]
- Наличие/отсутствие ангиолимфатической инвазии [46, 47]
- Доля некроза в биоптате.

В гистологическом заключении после исследования операционного материала (резекция печени) макроскопически оцениваются следующие параметры:

- Оценка органокомплекса (все структуры)
- Правильная ориентация материала (возможна помощь хирурга)
- Оценка размеров (количество и размер узлов (3 размера))
- Оценка поверхности (капсулы)
- Оценка края резекции
- Локализация основного узла/узлов и наличие узлов-сателлитов (при их наличии), размеры, цвет, консистенция, наличие некрозов, кровоизлияний (с указанием доли, если были проведены неоадьювантная химиотерапия, трансартериальная химиоэмболизация), наличие капсулы вокруг узла/узлов
- Сосудистая инвазия (наличие опухолевых тромбов)
- Паренхима печени вне узла/узлов
- Лимфатические узлы.

Среди микроскопических параметров наиболее важными считаются следующие:

- Гистологический тип опухоли, степень дифференцировки и вариант (подтип)
- Наличие/отсутствие фиброза (отсутствует, слабый, умеренный, выраженный, цирроз)
- Ангиолимфатическая инвазия
- Оценка прилежащей паренхимы (цирроз, накопление железа, иные опухоли, наличие опухолевых эмболов, наличие диспластических узлов, гепатиты)
- Регионарные лимфатические узлы (количество исследованных и пораженных)¹.

Важно указывать степень дифференцировки (GRADE) всех очагов, которые есть в наличии, т. к. в материале могут присутствовать очаги с разной дифференцировкой. Имеет смысл указывать в операционном материале два варианта степени дифференцировки – самую высокую и самую низкую [48].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ IMBRAVE050

IMbrave050 (NCT04102098) – это открытое исследование III фазы, изучавшее адьювантную терапию комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» по сравнению с активным наблюдением у больных с ГЦР с высоким риском раннего рецидива после радикальной резекции печени или абляции опухолев(ого)ых очаг(а)ов [39].

При первом промежуточном анализе (окончание сбора клинических данных в октябре 2022 г.) была достигнута первичная конечная точка БРВ, по независимой оценке, при этом терапия комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб» показала статистически и клинически значимое преимущество по сравнению с активным наблюдением. Комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» снижала риск рецидива или смерти на 28% (ОР = 0,72; 95% ДИ: 0,56–0,93; $p = 0,012$) в сравнении с активным наблюдением. Доля пациентов без рецидива заболевания в течение 12 мес. составляла 77,8% (95% ДИ: 73,2–82,4) при применении комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» в сравнении с 65,3% (95% ДИ: 60,0–70,5%) при активном наблюдении. Что касается вторичной конечной точки времени до рецидива, комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» улучшала прогноз, что ассоциировалось со стратифицированным ОР = 0,67 (95% ДИ: 0,52–0,88; $p = 0,0030$) в сравнении с активным наблюдением.

Данные, касающиеся ОВ, являются на настоящий момент незрелыми. До момента проведения анализа было отмечено лишь 7% событий, что означает, что в общей сложности у 668 пациентов, включенных в исследование, было отмечено лишь 47 случаев ОВ. На этом этапе вынести заключение в отношении ОВ невозможно.

IMbrave050 стал первым позитивным исследованием III фазы адьювантной терапии ГЦР.

Профиль безопасности соответствовал известному профилю каждого препарата и основного заболевания,

¹ Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Hepatocellular Carcinoma Version: 4.3.0.0 Protocol Posting Date: June 2022.

а комбинированная терапия в целом была контролируемой, с небольшим количеством случаев выхода из исследования, связанного с лечением.

В целом у 88,3% пациентов, которые получали комбинацию «атезолизумаб + бевацизумаб», отмечалось развитие НЯ, связанных с лечением. Наиболее распространенными НЯ при применении комбинации «атезолизумаб + бевацизумаб» были протеинурия (46,4%), артериальная гипертензия (38,3%) и снижение числа тромбоцитов (19,9%) [39].

В IMbrave050 наблюдалось два (0,6%) связанных с лечением НЯ 5-й ст. в группе «атезолизумаб + бевацизумаб». Одним из них был ишемический инсульт, а другим – кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. В группе наблюдения (до перехода) наблюдалось одно (0,3%) НЯ 5-й ст., что также было связано с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода.

Анализ исходов, сообщаемых пациентами (ИСП) в исследовании IMbrave050, не обнаружил клинически значимого ухудшения качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (КЖОСЗ) и функционирования, в сравнении с группой активного наблюдения. Этот предварительно заданный поисковый анализ свидетельствует о том, что оценки КЖОСЗ, а также физического, ролевого, эмоционального и социального функционирования при сравнении между группой терапии комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб» и группой активного наблюдения были сопоставимыми на протяжении 12 мес. лечения (17 циклов) [49].

Полученные результаты клинического исследования IMbrave050 позволили AASLD 2023 (American Association for the Study of Liver Diseases) рекомендовать проведение адъювантной терапии комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб» пациентам с факторами высокого риска рецидива [40].

ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперты консультационного совета отметили, что в РФ более отягощенная популяция пациентов, чем в IMbrave050, в ней больше пациентов с двумя и более факторами риска раннего рецидива. Например, 70% оперированных пациентов в НМИЦ им. Н.Н. Блохина имеют два и более фактора риска (в IMbrave050 только 40% пациентов имеют ≥ 2 фактора риска). Большинство пациентов в РФ имеют хотя бы один фактор риска из представленных в исследовании.

Учитывая двухфазную кривую рецидивирования и первый пик раннего рецидива через 12 мес. [27], расходящиеся кривые БРВ показывают пользу для пациентов, получавших атезолизумаб и бевацизумаб. Необходимо учитывать, что второй пик рецидивов после двух лет возникает в связи с опухолями *de novo* на фоне основного заболевания печени [28].

Сложно будет трактовать ожидаемые данные по ОВ, учитывая разрешенный переход пациентов из группы наблюдения на терапию комбинацией «атезолизумаб + бевацизумаб» в случае рецидива. Из 133 пациентов

группы активного наблюдения при прогрессировании рака 81 пациент (61%), т. е. довольно большая доля пациентов, перешел в группу активного лечения атезолизумабом с бевацизумабом, что может повлиять на увеличение ОВ в группе активного наблюдения.

Кроме того, большая часть случаев прогрессирования была за счет внутривенных рецидивов, когда возможно повторное локорегионарное лечение, что может нивелировать различие по ОВ (пациенты, вероятно, могут жить долго за счет повторного локорегионарного лечения).

Комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» продемонстрировала известный профиль безопасности, новых сигналов о безопасности получено не было. Несмотря на большее количество циклов терапии в IMbrave050, чем в IMbrave150 (17/15 циклов vs 11/10), число НЯ в IMbrave050 было ниже, чем в IMbrave150, вероятно, благодаря большей сохранности пациентов.

Для окончательного вывода о влиянии адъювантной терапии на общую выживаемость необходим более длительный период последующего наблюдения. Увеличение показателя БРВ в IMbrave050 подтверждает ценность адъювантной терапии, но требует получения финальных результатов БРВ и ОВ.

Комбинация «атезолизумаб + бевацизумаб» может стать изменяющим практику вариантом адъювантной терапии для пациентов с ГЦР высокого риска. Оптимальным профилем пациента для адъювантной терапии представляется пациент после резекции печени или абляции опухолевого очага с наличием одного и более факторов риска. После получения заключительных данных по исследованию будет рассмотрена возможность внесения изменений в клинические рекомендации по лечению ГЦР в РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для улучшения текущей клинической практики ведения пациентов с ранними стадиями ГЦР представляются важными следующие решения:

- Необходимо выстраивать маршрутизацию пациентов и развивать мультидисциплинарные команды для более раннего выявления пациентов с ГЦР, определения наиболее оптимальной тактики лечения.
- Важны разработка и усовершенствование лучевых технологий предоперационной оценки факторов риска раннего рецидива ГЦР: зоны абляции, микрососудистой инвазии, наличия сателлитных (микро)метастазов, наличия и целостности капсулы и псевдокапсулы опухоли в кооперации с патоморфологами.
- Необходимо включение стандартизированного протокола патоморфологического исследования в национальные клинические рекомендации: обязательное определение микро- и макрососудистой инвазии, степени дифференцировки (Grade), гистологического типа опухоли, количества опухолевых узлов и их линейные размеры.
- Необходимы образовательные активности среди патоморфологов в отношении соблюдения всех критериев протокола патоморфологического исследования для

отработки единых подходов, стандартизации понятий и определений при формировании патоморфологического заключения.

■ Будет крайне полезен проект по референсной оценке биопсийного материала ГЦР (выбор референсных центров, куда будут направляться все материалы по ГЦР от регионов для перепроверки с последующим анализом данных материалов с выработкой единого подхода к протоколу, критериям определения GRADE).

■ Будет крайне полезно дополнить пункт 1.8 федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в части пункта «Создание 18 (федеральных и межрегиональных) референс-центров иммуногистохимических, патоморфологических исследований и лучевых методов исследований» задачей на оснащение всех референс-центров единым стандартизированным протоколом патоморфологического скрининга пациентов с диагнозом «ГЦР» или с подозрением на ГЦР с фокусом на степени микро- и макрососудистой инвазии и определении степени дифференцировки и гистотипа патоморфологического материала.

■ Следует выделить критерии высокого риска раннего рецидива с последующим включением в национальные клинические рекомендации с целью определения подходов к расширенной и более тщательной диагностике раннего послеоперационного прогрессирования опухолевого процесса и возможности применения адьювантной лекарственной терапии.

■ Проработать с последующим включением в национальные клинические рекомендации дополнительные критерии факторов риска раннего рецидива, а именно: вида резекции печени при ГЦР (анатомическая и атипичная резекция), адекватности «ширины» хирургического края резекции, объема интраоперационной кровопотери и т. д.

■ Для персонализированного подхода к выбору терапии необходима инициация локальных клинических исследований, направленных на выявление маркеров эффективности иммунотерапии (например, мутации в гене *CTNNB1*).



Поступила / Received 17.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 06.11.2023

Принята в печать / Accepted 14.11.20233

Список литературы / References

- Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, Gores G. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16018. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>.
- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1450–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>.
- Rumgay H, Arnold M, Ferlay J, Lesi O, Cabasag CJ, Vignat J et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol*. 2022;77(6):1598–1606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021>.
- Cholankeril G, Patel R, Khurana S, Satapathy SK. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *World J Hepatol*. 2017;9(11):533–543. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i11.533>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2022. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennyenovoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
- Llovet JM, Montal R, Sia D, Finn RS. Molecular therapies and precision medicine for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(10):599–616. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–750. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>.
- Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Gretten TF, Meyer T, Lencioni R. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):293–313. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00395-0>.
- Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology*. 1998;28(5):1241–1246. <https://doi.org/10.1002/hep.510280511>.
- Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1157. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08904-3>.
- Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, Schwartz M, Meyer T, Galle PR et al. AASLD Panel of Experts on Trial Design in HCC. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology*. 2021;73(Suppl 1):158–191. <https://doi.org/10.1002/hep.31327>.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>.
- Nevola R, Ruocco R, Criscuolo L, Villani A, Alfano M, Beccia D et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence. *World J Gastroenterol*. 2023;29(8):1243–1260. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i8.1243>.
- Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatol Int*. 2019;13(2):125–137. <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9919-1>.
- Vitale A, Saracino E, Boccagni P, Brolese A, D'Amico F, Gringeri E et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc*. 2009;41(4):1260–1263. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.03.054>.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681–693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
- Tan DJH, Wong C, Ng CH, Poh CW, Jain SR, Huang DQ, Muthiah MD. A Meta-Analysis on the Rate of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplant and Associations to Etiology, Alpha-Fetoprotein, Income and Ethnicity. *J Clin Med*. 2021;10(2):238. <https://doi.org/10.3390/jcm10020238>.
- Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Shimada K, Yamasaki S, Ozaki H et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br J Surg*. 1996;83(9):1219–1222. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1996.02342.x>.
- Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2000;232(1):10–24. <https://doi.org/10.1097/0000658-200007000-00003>.
- Lee HA, Lee YS, Kim BK, Jung YK, Kim SU, Park JY et al. Change in the Recurrence Pattern and Predictors over Time after Complete Cure of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver*. 2021;15(3):420–429. <https://doi.org/10.5009/gnl20101>.
- Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2013;58(4):724–729. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.009>.
- Yin Z, Jin H, Ma T, Zhou Y, Yu M, Jian Z. A meta-analysis of long-term survival outcomes between surgical resection and radiofrequency ablation in patients with single hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm (BCLC very early stage). *Int J Surg*. 2018;56:61–67. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.048>.
- Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Huang YH, Chiu YY et al. Surgical Resection Versus Radiofrequency Ablation for Single Hepatocellular Carcinoma ≤ 2 cm in a Propensity Score Model. *Ann Surg*. 2016;263(3):538–545. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001178>.
- Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(2):412–418. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.05.020>.
- Chan AWH, Zhong J, Berhane S, Toyoda H, Cucchetti A, Shi K et al. Development of pre and post-operative models to predict early recur-

- rence of hepatocellular carcinoma after surgical resection. *J Hepatol*. 2018;69(6):1284–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.027>.
27. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38(2):200–207. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(02\)00360-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00360-4).
 28. Feng LH, Zhu YY, Zhou JM, Cong WM, Dong H, Wang L. ASO Author Reflections: Early Recurrence in Hepatocellular Carcinoma Patients with Microvascular Invasion After Hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(1):373–374. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12682-y>.
 29. Wang MD, Li C, Liang L, Xing H, Sun LY, Quan B et al. Early and Late Recurrence of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist*. 2020;25(10):e1541–e1551. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0944>.
 30. Lee IC, Lei HJ, Chau GY, Yeh YC, Wu CJ, Su CW et al. Predictors of long-term recurrence and survival after resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: the role of HBsAg. *Am J Cancer Res*. 2021;11(7):3711–3725. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34354870>.
 31. Wu CJ, Chau GY, Lee IC, Huo TI, Su CW, Hou MC, Huang YH. Early and late recurrence of surgically resected hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma on nucleos(t)ide analogues therapy. *J Formos Med Assoc*. 2021;120(8):1563–1571. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.11.019>.
 32. Yao LQ, Chen ZL, Feng ZH, Diaoy YK, Li C, Sun HY et al. Clinical Features of Recurrence After Hepatic Resection for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma and Long-Term Survival Outcomes of Patients with Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2022. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11454-y>.
 33. Hong YM, Cho M, Yoon KT, Chu CW, Yang KH, Park YM, Rhu JH. Risk factors of early recurrence after curative hepatectomy in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2017;39(10):1010428317720863. <https://doi.org/10.1177/1010428317720863>.
 34. Lim KC, Chow PK, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg*. 2012;99(12):1622–1629. <https://doi.org/10.1002/bjs.8915>.
 35. Saito A, Toyoda H, Kobayashi M, Koiki Y, Fujii H, Fujita K et al. Prediction of early recurrence of hepatocellular carcinoma after resection using digital pathology images assessed by machine learning. *Mod Pathol*. 2021;34(2):417–425. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00671-z>.
 36. Jung SM, Kim JM, Choi GS, Kwon CHD, Yi NJ, Lee KW et al. Characteristics of Early Recurrence After Curative Liver Resection for Solitary Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2019;23(2):304–311. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3927-2>.
 37. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1344–1354. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9).
 38. Wang H, Liu A, Bo W, Feng X, Hu Y, Tian L et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma patients after curative resection, a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016;48(11):1275–1282. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.07.010>.
 39. Qin S, Chen M, Cheng AL, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;S0140-6736(23)01796-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01796-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01796-8).
 40. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466>.
 41. Wee A, Sampatanukul P, Jhala N. *Cytohistology of Focal Liver Lesions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
 42. Levy EB, Fiel MI, Hamilton SR, Kleiner DE, McCall SJ, Schirmacher P et al. State of the Art: Toward Improving Outcomes of Lung and Liver Tumor Biopsies in Clinical Trials—A Multidisciplinary Approach. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1633–1640. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02322>.
 43. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, Lleo A. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6041–6052. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6041>.
 44. Chan AWH, Quaglia A, Haugk B, Burt A. *Atlas of liver pathology*. Springer New York, NY; 2014. 248 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9114-9>.
 45. Lauwers GY, Terris B, Balis UJ, Batts KP, Regimbeau JM, Chang Y et al. Prognostic histologic indicators of curatively resected hepatocellular carcinomas: a multi-institutional analysis of 425 patients with definition of a histologic prognostic index. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(1):25–34. <https://doi.org/10.1097/00000478-200201000-00003>.
 46. Fan L, Mac MT, Frishberg DP, Fan X, Dhall D, Balzer BL et al. Interobserver and intraobserver variability in evaluating vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(9):1556–1561. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06304.x>.
 47. Iguchi T, Shirabe K, Aishima S, Wang H, Fujita N, Ninomiya M et al. New pathologic stratification of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: predicting prognosis after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2015;99(6):1236–1242. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000489>.
 48. Han DH, Choi GH, Kim KS, Choi JS, Park YN, Kim SU et al. Prognostic significance of the worst grade in hepatocellular carcinoma with heterogeneous histologic grades of differentiation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(8):1384–1390. <https://doi.org/10.1111/jgh.12200>.
 49. Kudo M, Chen M, Chow PKH, Kaseb AO, Lee HC, Yopp AC et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes from the Phase III IMbrave050 trial of adjuvant atezolizumab + bevacizumab vs active surveillance in patients with hepatocellular carcinoma at high risk of disease recurrence following resection or ablation. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl 16):4002–4002. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4002.

Участники консультационного совета:

Сопредседатель:

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., Президент Общества МОСОП, заведующий отделом лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbredner@yandex.ru

Члены консультационного совета:

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; ipokataev@gmail.com

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Федянин Михаил Юрьевич, д.м.н., врач-онколог, руководитель службы химиотерапевтического лечения, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»; 108814, Россия, Москва, пос. Коммунарка ул. Сосенский стан, д. 8; старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; заведующий кафедрой онкологии, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>; fedianinmu@mail.ru

Ледин Евгений Витальевич, к.м.н., врач-химиотерапевт, онколог, руководитель центра химиотерапии, заведующий отделением химиотерапии, Международный центр онкологии МЕДСИ; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4 ГКБ имени Боткина; <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>; ledin@inbox.ru

Загайнов Владимир Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный внештатный трансплантолог Министерства здравоохранения Нижегородской области, заведующий кафедрой хирургических болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-онколог, Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>; zagainov@gmail.com

Шаповал Сергей Владимирович, к.м.н., врач-онколог, старший научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>; gotina@yandex.ru

Гранов Дмитрий Анатольевич, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70; <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>; dmitriigranov@gmail.com

Балахнин Павел Васильевич, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, врач по рентгено-эндоскопической диагностике и лечению, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0002-3042-6729>; balahnin_p@mail.ru

Кудашкин Николай Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог, инструктор-методист, отделение абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

Погребняков Игорь Владимирович, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, 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

Попова Наталья Викторовна, врач-онколог, онкологическое химиотерапевтическое отделение (противоопухолевой лекарственной терапии) №11, Городской клинической онкологической диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Мороз Екатерина Анатольевна, к.м.н., врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Advisory Board members:

Co-chairman:

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Chairman of Interdisciplinary Liver Tumour Society (MOSOP), Head of Department of Anti-cancer Drug Therapy, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru

Advisory board members:

Ilya A. Pokataev, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapeutic Service, City Clinical Oncology Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; ipokataev@gmail.com

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Oncology and Diagnostic Radiology, Urals State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; Deputy Chief Medical Officer for Pharmaceutical Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Center; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620036, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Mikhail Yu. Fedyanin, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapeutic Service, Oncologist, Kommunarka Moscow Multidisciplinary Medical Center; 8, Sosenskiy Stan St., Kommunarka Settlement, Moscow, 129301, Russia; Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Head of Department of Oncology, National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>; fedianinmu@mail.ru

Evgeniy V. Ledin, Cand. Sci. (Med.), Chemotherapist, Oncologist, Head of Chemotherapy Center, Head of Department of Chemotherapy, MEDSI International Oncology Center; 5, Bldg. 4 of Botkin City Clinical Hospital, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125284, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>; ledin@inbox.ru

Vladimir E. Zagainov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief External Transplantologist of the Ministry of Health for Nizhny Novgorod region, Head of Department of Surgical Diseases, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Oncologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603093, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5769-0378>; zagainov@gmail.com

Sergey V. Shapoval, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Senior Research Associate of the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery, Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>; gotina@yandex.ru

Dmitriy A. Granov, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Supervisor of the Center, Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>; dmitriigranov@gmail.com

Pavel V. Balakhnin, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of X-ray Surgical Diagnostic Methods and Treatment, Physician for X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3042-6729>; balahnin_p@mail.ru

Nikolay E. Kudashkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Oncologist, Instruction Coordinator, Department of Abdominal Oncology No. 2 (Hepato-pancreato-biliary Malignancies), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

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

Natalia V. Popova, Oncologist, Oncological Chemotherapeutic (Anti-tumour Drug Therapy) Department No. 11, City Clinical Oncology Center; 3/5, 2-ya Berzovaya Alleya St., Saint Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Anatomopathologist, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Эффективность иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

М.А. Лядова^{1,2✉}, dr.lyadova@gmail.com, Е.А. Денисова¹, Д.С. Федоринов^{1,3}, Ю.С. Есаков¹, А.С. Орлова⁴, Д.А. Вознюк⁵, К.В. Лядов⁶, В.Н. Галкин⁴

¹ Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁶ Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1

Резюме

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – форма рака легкого с высокой заболеваемостью и низкой общей выживаемостью. Иммунотерапия представляет собой перспективный метод лечения, для которого важен подбор оптимальных режимов терапии для каждого конкретного пациента.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с распространенным НМРЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 247 пациентов (190 мужчин и 57 женщин) в возрасте от 37 до 87 лет, которые получали иммунотерапию в виде как монотерапии ниволумабом (n = 58; 23,4%), пембролизумабом (n = 78; 31,6%) и атезолизумабом (n = 13; 5,3%), так и комбинированной химиоиммунной терапии (n = 98; 39,7%). Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

Результаты. Объективный ответ был достигнут у 20,6% пациентов, из которых на 1-й линии иммунотерапии находились 13,7%, а на 2-й и более – 7%. Контроль над заболеванием зарегистрирован у 83,3% пациентов. У пациентов, получающих комбинированную химиоиммунную терапию, ответ на лечение был лучше, чем при назначении монотерапии ($\chi^2 = 9,309$; p = 0,020). Иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались лишь у 5 (2,02%) пациентов.

Заключение. Иммунотерапия НМРЛ позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (20,6 и 83,3% соответственно) с незначительным количеством иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4-й степени (2,02% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, комбинированная химиоиммунотерапия, иммуноопосредованные нежелательные явления

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу отделения онкологии №1 Московского центра восстановительного лечения: Е.С. Чернышовой, А.А. Космынину, Р.Р. Шакирову, Д.С. Шакировой, Т.Р. Эйнуллаевой, А.И. Текеевой, Я.В. Королевой, А.А. Площик, а также администратору отделения химиотерапии №1 Городской клинической онкологической больницы №1 Р. Блаженцевой.

Для цитирования: Лядова МА, Денисова ЕА, Федоринов ДС, Есаков ЮС, Орлова АС, Вознюк ДА, Лядов КВ, Галкин ВН. Эффективность иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. *Медицинский совет*. 2023;17(22):30–39. <https://doi.org/10.21518/ms2023-451>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer

Marina A. Lyadova^{1,2✉}, dr.lyadova@gmail.com, Elena A. Denisova¹, Denis S. Fedorinov^{1,3}, Yuri S. Esakov¹, Aleksandra S. Orlova⁴, Dmitrii A. Vozniuk⁵, Konstantin V. Lyadov⁶, Vsevolod N. Galkin⁴

¹ Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

² Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁶ Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a form of lung cancer with high incidence and low overall survival. Immunotherapy is a promising treatment method for which the selection of optimal treatment regimens for each individual patient is important.

Aim. To evaluate the effectiveness and safety of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with advanced NSCLC.

Materials and methods. The study included 247 patients (190 men and 57 women) aged 37 to 87 years who received ICIs as monotherapy with nivolumab (n = 58; 23.4%), pembrolizumab (n = 78; 31.6%) and atezolizumab (n = 13; 5.3%), and in the form of combination chemoimmune therapy (n = 98; 39.7%). The objective response of the tumor to treatment was recorded in the presence of partial or complete regression of the tumor. The tumor response to treatment was determined in accordance with the iRECIST criteria.

Results. Objective response was achieved in 20.6% of patients, of which 13.7% were on the first line setting, and 7% of patients were on the 2nd or more line setting. Disease control was recorded in 83.3% of patients. Patients receiving combination chemo-immune therapy had a better response to treatment than those receiving monotherapy ($\chi^2 = 9.309$; p = 0.020). Grade 3–4 immuno-related adverse events were observed only in 5 (2.02%) patients.

Conclusions. NSCLC immunotherapy allows to achieve high rates of objective response and disease control (20.6 and 83.3%, respectively), with a small number of grade 3–4 immuno-related adverse events (2.02% according to our data), which indicates an acceptable safety profile.

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, combined chemoimmune therapy, immune-related adverse events

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the team of the Oncology Department No. 1 of the Moscow Center for Rehabilitation Treatment: E.S. Chernyshova, A.A. Kosmyrin, R.R. Shakirov, D.S. Shakirova, T.R. Eynullaeva, A.I. Tekeeva, Ya.V. Koroleva, A.A. Ploschik, as well as the administrator of the chemotherapy department No. 1 of the City Clinical Oncology Hospital No. 1 R. Blazhentseva.

For citation: Lyadova MA, Denisova EA, Fedorinov DS, Esakov YuS, Orlova AS, Vozniuk DA, Lyadov KV, Galkin VN. Efficacy of immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-451>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких многие десятилетия занимает ведущее место в рейтинге причин смерти от онкологических заболеваний [1, 2]. В 2021 г. в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (16,8%). Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) представляет собой гистологический класс, составляющий 85% всех злокачественных опухолей легких. На момент диагностики у большинства пациентов выявляются метастазы. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для данной категории пациентов ранее не превышала 10% [3, 4].

Химиотерапия (ХТ) на основе платины исторически была стандартом лечения для данной категории пациентов, хотя ответ на эти препараты был, как правило, скромным с относительно короткими интервалами между стабилизацией и прогрессированием заболевания [5, 6]. Лечение распространенного НМРЛ остается актуальной задачей, заставляющей клиницистов и патоморфологов двигаться вперед в поиске новых мишеней и стратегий. С одним из таких переломных направлений связано внедрение программ по молекулярно-генетическому тестированию НМРЛ и поиску активирующих драйверных мутаций, позволяющих применять таргетную терапию, что позволило значительно улучшить показатели выживаемости. Другим прорывным направлением явилось открытие феномена ускользания опухоли от иммунного ответа

в результате активации пути PD1/PD-L1, приведшего к открытию иммунотерапии (ИТ) с применением ингибиторов чекпойнтов (анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-PD-L1) [7, 8]. ИТ стала альтернативным методом лечения пациентов без активирующих драйверных мутаций и значительно улучшила прогноз у пациентов с распространенным НМРЛ [9].

ИТ онкологических заболеваний основана на усилении распознавания опухолевых антигенов антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами, а также иммунного ответа, блокировании ингибирующего действия иммунных клеток и стимулировании противоопухолевого иммунного ответа [10]. ИТ нацелена на ослабление ингибирующего действия опухолей на Т-лимфоциты, тем самым усиливая активацию, пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, что в свою очередь усиливает иммунную функцию, увеличивая численность белков, участвующих в иммунном ответе. ИТ имеет определенные преимущества с точки зрения эффективности и безопасности и дает новую надежду в лечении НМРЛ [11–13].

Цель – оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) у пациентов с распространенным НМРЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 247 пациентов (190 мужчин и 57 женщин) в возрасте от 37 до 87 лет (средний возраст 65,66 ± 8,79 года), которые проходили

обследование и лечение в Городской клинической онкологической больнице №1 (Москва) (2020–2023) и Московском центре восстановительного лечения (2018–2020).

Анализ результатов эффективности и безопасности ИТ проводился среди пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- возраст старше 18 лет;
- гистологически верифицированный диагноз НМРЛ;
- оценка ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–2;
- наличие таргетных очагов (как минимум 1), поддающихся оценке по системе iRECIST 1.1 (immune Response Evaluation Criteria In Solid Tumors);
- ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед.;
- отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, легких, печени и почек в стадии декомпенсации;
- согласие на обработку и использование персональных данных.

До начала ИТ всем включенным в исследование пациентам проводилось комплексное обследование с внутривенным (в/в) контрастированием, включающее компьютерную томографию (КТ) (или рентгенографию) органов грудной клетки, КТ / магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости (или ультразвуковое исследование органов брюшной полости) или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ-КТ) всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости до начала лечения, а далее – каждые 6 мес. или при наличии признаков вторичного поражения головного мозга).

Перед каждым введением ИТ врачом-онкологом проводилось измерение основных показателей жизненных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений), анализировались данные общего (с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимического (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин общий, прямой билирубин, креатинин, глюкоза, мочевины, мочевины, калий, натрий, кальций, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа) анализа крови, общего анализа мочи. Один раз в месяц анализировались результаты электрокардиограммы, один раз в 3 мес. – эхокардиографии и функции щитовидной железы (свободный тироксин, свободный трийодтиронин, тиреотропный гормон). Клинико-эпидемиологическая характеристика изученной когорты представлена в *табл. 1*.

Ослабленное (ECOG 2) состояние на момент начала лечения отмечено у 45 (18,2%) пациентов, 49,9% были с первично установленным распространенным НМРЛ, а у 50,1% лечение проводилось в связи с прогрессированием ранее леченной локализованной формы рака. Морфологический тип опухоли определялся по данным гистологического исследования опухолевого материала. Распределение по гистологическому типу опухоли было однородным. Аденокарцинома легкого выявлена в 132 случаях (53,4%), плоскоклеточный рак – в 115 (46,6%). У 2 пациентов (0,8%) выявлена

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов, n (%)

● **Table 1.** Patient characteristics, n (%)

Характеристики заболевания	1-я линия (n = 142)	2-я и последующие линии (n = 105)	Всего (n = 247)
Средний возраст, M ± SD (мин – макс), лет	65,99 ± 9,2 (37–87)	65,04 ± 9,3 (42–86)	65,58 ± 9,25 (37–87)
Пол:			
• мужской;	107 (75,4)	83 (79,0)	190 (76,9)
• женский	35 (24,6)	22 (21,0)	57 (23,1)
Органы с метастазами (2 и более)	51 (35,9)	26 (24,8)	77 (31,2)
Статус ECOG:			
• 0;	13 (9,1)	5 (4,8)	18 (7,3)
• 1;	107 (75,4)	77 (73,3)	184 (74,5)
• 2	22 (15,5)	23 (21,9)	45 (18,2)
Стадия на момент постановки диагноза:			
• I–II;	34 (24)	14 (13,3)	48 (19,4)
• III;	32 (22,5)	44 (42,0)	76 (30,7)
• IV	76 (53,5)	47 (44,7)	123 (49,9)

транслокация *ROS1*, у 1 (0,4%) – транслокация *ALK*, у 3 (1,2%) – мутация *BRAF*, у 7 (2,8%) – мутация *EGFR*.

У 1/3 пациентов (31,2%) на момент начала ИТ отмечено метастатическое поражение двух и более зон. Наиболее частая локализация метастазов выявлена в лимфатических узлах (42,9%), легких (37,2%), костях (17,8%), по плевре (10,5%), печени (8,5%). У большинства (57,5%) пациентов лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. ИТ назначались во 2-й и последующих линиях лечения у 42,5% пациентов. Статус PD-L1 был определен у 143 (57,8%) пациентов, среди них экспрессия PD-L1 (1% и более) выявлена в 121 (84,6%) случае, в 22 (15,4%) она отсутствовала. У 104 пациентов из 247 (42,1%) статус PD-L1 не известен. Из 121 случая PD-L1-позитивных больных у 38 (31,4%) отмечена слабая экспрессия (1–9%), у 25 (20,6%) – умеренная (10–49%), у 58 (48%) – высокая (50% и более). Распределение пациентов по линиям в зависимости от статуса PD-L1 представлено в *табл. 2*.

ИТ чаще всего назначалась в монорежиме – 149 пациентов (60,3%). Наиболее применяемыми режимами являлись ниволумаб и пембролизумаб – 58 (23,4%) и 78 (31,6%) пациентов соответственно, атезолизумаб получили 13 (5,3%) пациентов. Комбинированная химиоиммунотерапия (ИТ + ХТ) назначена 98 (39,7%) пациентам. Схемы монотерапии, применяемые в процессе лечения пациентов: ниволумаб 240 мг в/в капельно каждые 2 нед., пембролизумаб 200 мг в/в каждые 3 нед., атезолизумаб 1200 мг в/в каждые 3 нед. Схемы комбинированной ИТ + ХТ представлены в *табл. 3*.

Чаще всего комбинированная ИТ + ХТ применялась в 1-й линии терапии – 86 из 98 случаев (87,8%), реже – во 2-й. Среди пациентов с неизвестным статусом PD-L1 (104/42,1%) ИТ в 1-й линии назначалась в комбинированном с ХТ режиме, во 2-й и 3-й – преимущественно в монорежиме.

Стадирование заболевания и оценка эффекта в процессе лечения проводились в соответствии с клиническими

● **Таблица 2.** Распределение пациентов (n = 247) по линиям терапии в зависимости от статуса PD-L1, n (%)

● **Table 2.** Distribution of patients (n = 247) by settings of therapy depending on PD-L1 status, n (%)

Линия	PD-L1 положительный (n = 121)		PD-L1 отрицательный (n = 22)
	1–49%	50% и более	
1-я	64		13
моноИТ	14 (11,5)	26 (21,5)	1 (4,5)
ХТ + ИТ	17 (14,0)	7 (5,8)	12 (54,5)
2-я	42		6
моноИТ	21 (17,3)	18 (14,8)	4 (18,2)
ХТ + ИТ	2 (1,6)	1 (0,8)	2 (9,0)
3-я и последующие	15		3
моноИТ	9 (7,4)	6 (4,9)	3 (13,6)
ХТ + ИТ	-	-	-

Примечание. ИТ – иммунотерапия; моноИТ – монотерапия; ХТ – химиоиммунная терапия.

рекомендациями с использованием КТ и (или) МРТ, а также ПЭТ-КТ. Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес. лечения или ранее при появлении клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью вышеуказанных инструментальных методов диагностики. ИТ проводилась до прогрессирования заболевания или иммуноопосредованной токсичности 3–5-й ст. либо прекращалась после 2 лет лечения при наличии контроля над заболеванием.

Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии ее частичной или полной регрессии. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST. Основное отличие оценки ответа опухоли по критериям iRECIST от RECIST 1.1 заключается в концепции сброса результата, если при следующей оценке по RECIST 1.1 прогрессирование сопровождается уменьшением опухоли.

iRECIST определяет iUPD (initial unconfirmed progression of disease) на основе тех же принципов, что RECIST 1.1.

Тем не менее iUPD требует подтверждения на основании либо дальнейшего увеличения размера (или числа новых очагов) в той же категории (целевые или нецелевые очаги), либо прогрессирования в категориях очагов, которые ранее не соответствовали критериям прогрессирования RECIST 1.1. Однако если прогрессирование не подтверждается, а вместо этого происходит уменьшение очагов (по сравнению с исходной точкой – baseline), которое соответствует критериям iCR (immune complete response), iPR (partial response) или iSD (stable disease), тогда необходимо вернуться в исходное положение и iUPD должен снова возникнуть (по сравнению с надиром (контрольное обследование с наименьшей суммой размеров целевых очагов)) и затем быть подтвержденным дальнейшим ростом очагов в следующей временной точке, только в этом случае можно установить iCPD. Если в следующей временной точке не происходит никакого изменения размеров или распространения очагов по сравнению с iUPD, то ответ в этой временной точке снова фиксируется как iUPD. Этот подход позволяет идентифицировать, дополнительно понять и лучше охарактеризовать нетипичные ответы на лечение, такие как отсроченные ответы, которые случаются после псевдопрогрессии [14].

Феномен псевдопрогрессирования (транзиторное увеличение размеров опухоли за счет ее инфильтрации активированными иммунокомпетентными клетками) был зарегистрирован у 78 пациентов (31,7%), из которых истинное прогрессирование было подтверждено у 25% (n = 20).

Оценка иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) проводилась с использованием шкалы токсичности CTCAE v.5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Для статистической обработки результатов применяли программу IBM SPSS Statistics 23. Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа данных и особенностей распределения имеющихся переменных. Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия считали значимыми при $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** Распределение пациентов (n = 98) в зависимости от применяемых схем комбинированной химиоиммунной терапии, n (%)

● **Table 3.** Distribution of patients depending on the combination chemoimmune therapy regimens, n (%)

Схема	Число пациентов
Пембролизумаб 200 мг + паклитаксел 175 мг/м ² + карбоплатин АUC5 в/в капельно 1 день, цикл 21 день, 4 цикла, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности, до 2 лет (при плоскоклеточном НМРЛ)	50 (51)
Атезолизумаб 1200 мг + паклитаксел 175 мг/м ² + карбоплатин АUC5 в/в капельно 1 день, цикл 21 день, 4 цикла, в дальнейшем поддерживающая терапия атезолизумабом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности	9 (9,2)
Пембролизумаб 200 мг + пеметрексед 500 мг/м ² + карбоплатин АUC5 в/в капельно 1 день, цикл 21 день, 4 цикла, в дальнейшем поддерживающая терапия пембролизумабом и пеметрекседом в прежних дозах до прогрессирования или непереносимой токсичности (пембролизумаб – до 2 лет) только при плоскоклеточном НМРЛ	27 (27,6)
Ниволумаб 360 мг 1 раз в 3 нед. + ипилиумаб 1 мг/кг 1 раз в 6 нед. + 2 цикла ХТ (пеметрексед 500 мг/м ² + карбоплатин АUC5, цикл 21 день), при плоскоклеточном НМРЛ	2 (2)
Ниволумаб 360 мг 1 раз в 3 нед. + ипилиумаб 1 мг/кг 1 раз в 6 нед. + 2 цикла ХТ (паклитаксел 200 мг/м ² + карбоплатин АUC6 в/в капельно, цикл 21 день), при плоскоклеточном НМРЛ	10 (10,2)

Примечание. НМРЛ – немелкоклеточный рак легких; в/в – внутривенно; ХТ – химиотерапия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана наблюдения составила 19,03 мес. (1,63–67,3). Оценка эффективности терапии проведена всем пациентам, включенным в исследование (табл. 4). Объективный ответ (полная + частичная регрессия) был достигнут у 51 (20,6%) пациента, при этом на 1-й линии ИТ находились 34 (13,7%), а на 2-й и более – 17 (7%) чел. Контроль над заболеванием (объективный ответ + стабилизация) зарегистрирован у 207 (83,3%) пациентов. В ходе работы была проведена сравнительная оценка эффективности ИТ среди пациентов, получавших монотерапию (n = 149) или комбинацию ИТ + ХТ (n = 98). Объективный ответ отмечен у 28 (18,8%) пациентов, получивших ИТ в монорежиме, и у 23 (23,5%), получивших комбинированную ИТ + ХТ, контроль над заболеванием – у 116 (77,9%) и 91 (92,9%) пациента, прогрессирование болезни – у 33 (22,1%) и 7 (7,1%) пациентов соответственно. У пациентов, получающих комбинированную ИТ + ХТ, ответ на лечение был лучше, чем при назначении монотерапии ($\chi^2 = 9,309$; $p = 0,020$). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе получивших ИТ в монорежиме не была достигнута, в группе комбинированной ИТ + ХТ составила 33,7 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) 30,3 – ∞).

Оценка эффективности лечения в подгруппах пациентов с различными уровнями экспрессии PD-L1 продемонстрировала статистически значимые различия в величинах объективного ответа и прогрессирования ($p = 0,041$) (используемый метод – χ^2 Пирсона) (табл. 5). Наилучшие результаты частоты объективного ответа (ЧОО)

● **Таблица 4.** Эффективность иммунотерапии в зависимости от выбранного метода, n (%)

● **Table 4.** The effectiveness of immunotherapy depending on treatment method, n (%)

Категория	моноИТ (n = 149)	Комбинированная ИТ + ХТ (n = 98)	p
Полная регрессия	2 (1,3)	2 (2,0)	0,020
Частичная регрессия	26 (17,4)	21 (21,4)	
Стабилизация	88 (59,1)	68 (69,4)	
Прогрессирование	33 (22,1)	7 (7,1)	

Примечание. ИТ – иммунотерапия; моноИТ – монотерапия; ХТ – химиотерапия.

● **Таблица 5.** Эффективность иммунотерапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1, n (%)

● **Table 5.** Efficacy of immunotherapy depending on the level of PD-L1 expression, n (%)

Категория	Уровень экспрессии PD-L1			p
	1–9%	10–49%	50% и более	
Полная регрессия	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)	0,041; $p_{1-9\% - 50\% \text{ и более}} = 0,017$
Частичная регрессия	2 (5,4)	4 (16,7)	14 (24,1)	
Стабилизация	23 (62,2)	16 (66,7)	38 (65,5)	
Прогрессирование	12 (32,4)	4 (16,7)	5 (8,6)	

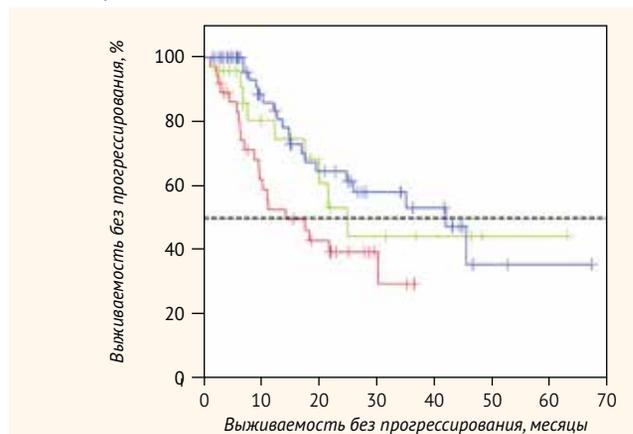
зафиксированы в группе с гиперэкспрессией PD-L1 в сравнении с группой пациентов со слабой экспрессией (25,8 против 5,4%, $p = 0,017$).

Анализ показал, что медиана ВБП в группе слабой экспрессии PD-L1 составила 14,3 мес. (95% ДИ 8,9 – ∞), в группе умеренной экспрессии – 25 мес. (95% ДИ 12 – ∞), в группе гиперэкспрессии – 42 мес. (95% ДИ 20 – ∞). В результате проведенного анализа выяснилось, что продолжительность жизни без прогрессирования у получавших ИТ пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 была выше по сравнению с теми пациентами, у которых экспрессия была слабой (1–9%). При этом в данной группе отмечено достоверное снижение риска прогрессирования на 55% (относительный риск (ОР) 0,458; ДИ 0,244–0,859; $p < 0,015$). На рис. 1 представлены кривые ВБП в зависимости от уровня экспрессии PD-L1.

При изучении эффективности ИТ в зависимости от линии, в которой назначалась ИТ, было отмечено, что ЧОО при назначении в 1-й (23,9%) и 2-й линии (21,6%) была значительно выше, чем в 3-й (3,2%) (табл. 6). Медиана ВБП в группе 1-й линии составила 35 мес. (95% ДИ 19 – ∞), 2-й – 19 мес. (95% ДИ 9 – ∞), 3-й – 17 мес. (95% ДИ 4–29), однако полученные различия не были статистически значимыми ($p = 0,072$).

● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от уровня экспрессии PD-L1

● **Figure 1.** Progression-free survival depending on PD-L1 expression level



■ Слабая (1–9%)							
Наблюдений	37	20	12	4	0	0	0
Цензурировано	0	4	6	13	16	16	16
Событий	0	13	19	20	21	21	21
■ Умеренная (10–49%)							
Наблюдений	24	15	9	5	3	1	1
Цензурировано	0	5	9	10	12	14	14
Событий	0	4	6	9	9	9	9
■ Гипер (более 50%)							
Наблюдений	58	35	23	14	10	2	1
Цензурировано	0	18	21	28	31	37	38
Событий	0	5	14	16	17	19	19

● **Таблица 6.** Эффективность иммунотерапии в зависимости от линии назначения, n (%)
 ● **Table 6.** The effectiveness of immunotherapy depending on the prescribed setting, n (%)

Категория	1-я линия (n = 142)	2-я линия (n = 74)	3-я линия (n = 31)	p
Полная регрессия (n = 4)	1 (0,7)	3 (4,1)	0 (0,0)	$p_{\text{частичная регрессия - прогрессирование}} < 0,001;$ $p_{\text{стабилизация - прогрессирование}} = 0,003$
Частичная регрессия (n = 47)	33 (23,2)	13 (17,6)	1 (3,2)	
Стабилизация (n = 156)	95 (66,9)	44 (59,5)	17 (54,8)	
Прогрессирование (n = 40)	13 (9,2)	14 (18,9)	13 (41,9)	

Мы проанализировали длительность ответа, которая определяется как период времени от первого ответа, зарегистрированного у пациента на терапии, до подтвержденного прогрессирования заболевания, летального исхода или последней оценки статуса опухоли. Медиана времени до наступления ответа составила 2,7 мес. (1,46–8,71), медиана длительности ответа – 11,21 мес. (10,0–12,20). Были получены статистически значимые различия в группе пациентов, получавших ИТ в монорежиме, где длительность ответа составила 18 ± 12 мес. (2–49), в сравнении с комбинированным режимом ИТ + ХТ с длительностью ответа 12 ± 8 мес. (2–30), $p = 0,034$.

Медиана ОВ для общей когорты пациентов составила 22,03 мес., что согласуется с данными, полученными другими авторами. При подгрупповом анализе выявлено, что для пациентов, получавших ИТ в 1-й и 2-й линии, медиана ОВ не была достигнута, в 3-й линии она составила 20 мес. (95% ДИ 11 – ∞). Различия ОВ были статистически значимыми ($p = 0,024$). На рис. 2 представлены кривые ОВ в подгруппах пациентов, получающих ИТ в разных линиях терапии.

Анализ безопасности

Частоту иоНЯ удалось отследить у всех пациентов, большинство из которых были 1–2-й ст., в то время как иоНЯ 3–4-й ст. наблюдались лишь у 5 (2,02%) пациентов (табл. 7).

Астения статистически значимо чаще наблюдалась у пациентов, получающих комбинированную ИТ + ХТ, чем монотерапию (55,6 и 39,2% соответственно; $p = 0,015$). Также при назначении комбинированной ИТ + ХТ статистически значимо чаще наблюдались иоНЯ со стороны легких (60,5 и 44,6%; $p = 0,019$), печени (17,3 и 8,4%; $p = 0,039$), суставов (25,9 и 14,5%; $p = 0,028$), а также нарушения показателей крови 1–2-й ст. (72,8 и 57,8%; $p = 0,022$).

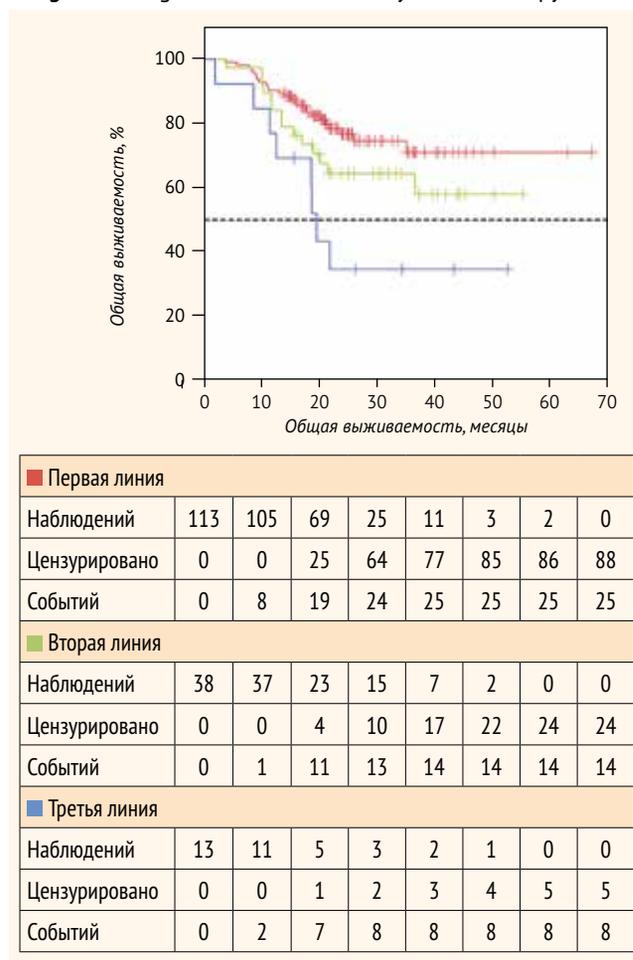
ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день достижения в области ИТ предоставили ранее некурабельным пациентам с распространенным НМРЛ различные варианты 1-й и последующих линий терапии. В случае отсутствия драйверных мутаций в зависимости от уровня PD-L1 и гистологического варианта опухоли рассматривается возможность назначения ИТ в монорежиме, в двойной комбинации и комбинации с ХТ.

Эффективность ИТ наблюдали в течение длительного времени во многих клинических исследованиях.

● **Рисунок 2.** Общая выживаемость в зависимости от линии терапии

● **Figure 2.** Progression-free survival by line of therapy



В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы KEYNOTE-189 были включены 616 пациентов с распространенным неплоскоклеточным НМРЛ, рандомизированных на две группы ХТ (препараты платины с пеметрекседом) с пембролизумабом и без него. При медиане наблюдения 10,5 мес. добавление пембролизумаба к ХТ улучшало 12-месячную ОВ по сравнению с одной только ХТ (69 против 49%; ОР 0,49, 95% ДИ 0,38–0,64).

Медиана ОВ в группе комбинированной терапии оказалась в 2 раза больше, чем в группе ХТ – 22,0 против 10,6 мес. соответственно. Улучшение ОВ через 12 мес. наблюдалось независимо от уровня экспрессии PD-L1,

● **Таблица 7.** Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне иммунотерапии у обследованных пациентов, n (%)
 ● **Table 7.** Frequency of immune-related adverse events associated with immunotherapy in the examined patients, n (%)

Вид токсичности	1-я линия (n = 142)	2-я и последующие линии (n = 105)	Всего (n = 247)
Астения	72 (50,7%)	38 (36,2%)	110 (44,5%)
Поражение желудочно-кишечного тракта 1–2-й ст.	30 (21,1%)	5 (4,7%)	35 (14,2%)
Поражение кожи	22 (15,6%)	10 (9,4%)	32 (13,0%)
Эндокринологические нарушения	14 (9,9%)	14 (13,2%)	28 (11,3%)
Пулumonит	69 (48,9%)	54 (50,9%)	123 (49,8%)
Неврологические нарушения 1–2-й ст.	24 (17,0%)	16 (15,1%)	420 (16,2%)
Неврологические нарушения 3–4-й ст.	1 (0,7%)	-	1 (0,4%)
Гепатиты 1–2-й ст.	18 (12,8%)	10 (9,4%)	28 (11,3%)
Гепатиты 3–4-й ст.	1 (0,7%)	2 (1,9%)	3 (1,2%)
Поражение почек	16 (11,3%)	11 (10,4%)	27 (10,9%)
Суставной синдром	33 (23,4%)	12 (11,3%)	45 (18,2%)
Нарушение показателей крови 1–2-й ст.	94 (66,7%)	61 (57,5%)	155 (62,8%)
Нарушение показателей крови 3–4-й ст.	1 (0,7%)	-	1 (0,4%)
Кардиотоксичность	1 (0,7%)	-	1 (0,4%)
Другие	22 (15,6%)	16 (15,1%)	39 (14,1%)

при этом наибольшие различия наблюдались в опухолях, экспрессирующих PD-L1. Медиана ВБП также улучшалась при добавлении пембролизумаба (8,8 против 4,9 мес.; ОР прогрессирования заболевания или смерти 0,52, 95% ДИ 0,43–0,64). Среди всех пациентов, участвовавших в исследовании, ЧОО улучшилась при добавлении пембролизумаба (48 против 19%). Тяжелые НЯ (3-й ст. и выше) наблюдались у 67% пациентов в группе комбинации ХТ и пембролизумаба и у 66% пациентов в группе комбинации ХТ с плацебо [15]. Эти данные подтвердили результаты более раннего исследования II фазы KEYNOTE-021. Добавление пембролизумаба к двойной ХТ на основе платины в 1-й линии лечения пациентов с плоскоклеточным раком также улучшило результаты, не увеличивая при этом существенной токсичности [16].

В клиническом исследовании KEYNOTE-024 III фазы были исследованы 305 пациентов с НМРЛ с гиперэкспрессией PD-L1 (более 50%). Лечение пембролизумабом увеличило частоту ответа в сравнении с ХТ (45 против 28%), ВБП (10,3 против 6 мес.; ОР 0,50; 95% ДИ 0,37–0,68; $P < 0,001$) и ОВ (30 против 14,2 мес.) [17]. По данным исследования KEYNOTE-407, комбинация пембролизумаба с ХТ улучшила показатели ОВ у пациентов с плоскоклеточным НМРЛ с умеренной экспрессией PD-L1 (1–49%) или ее отсутствием. Медиана ОВ при комбинированном подходе составила 17,1 мес. в сравнении с 11,6 мес. в группе контроля. Добавление пембролизумаба к ХТ привело к снижению риска смерти и прогрессирования на 29,6% [18].

Эффективность ниволумаба изучалась в различных подгруппах в зависимости от гистологических вариантов и уровней экспрессии PD-L1. В исследовании CheckMate 017

(плоскоклеточный рак) было выявлено, что экспрессия PD-L1 не влияет на эффективность ИТ, однолетняя ОВ при экспрессии PD-L1 1% и менее и 1% и более составила 43 и 44% соответственно. В исследовании CheckMate 057 (неплоскоклеточный рак) отмечена тенденция к увеличению показателей выживаемости на ИТ с увеличением уровня экспрессии PD-L1 [19]. Ниволумаб изучался в CheckMate 026 III фазы у пациентов со всеми гистологическими вариантами НМРЛ, которые включались в исследование при уровне экспрессии PD-L1 более 1% и были рандомизированы для получения ниволумаба или ХТ на основе платины по выбору исследователя. При первичном анализе эффективности (423 пациента с экспрессией PD-L1 более 5%) не было выявлено преимуществ лечения ниволумабом при оценке частоты ответа (26 против 33%), ВБП (4,2 против 5,9 мес.; ОР 1,15; 95% ДИ 0,91–1,45; $p = 0,25$) или ОВ (14,4 против 13,2 мес.; ОР 1,02; 95% ДИ 0,80–1,30). В дополнительном анализе подгруппа пациентов с экспрессией PD-L1 более 50% имела схожие результаты (ОР прогрессирования заболевания 1,07; 95% ДИ 0,77–1,49; ОР смерти 0,90; 95% ДИ 0,63–1,29) [20].

Двойная ИТ в сочетании ниволумаба с ипилимумабом продемонстрировала более высокую выживаемость по сравнению с ХТ в исследовании CheckMate 227, независимо от экспрессии PD-L1. Среди 1739 пациентов с НМРЛ, ранее не проходивших ХТ, медиана ОВ составила 17,1 мес. при применении ниволумаба + ипилимумаба по сравнению с 13,9 мес. при ХТ (ОР 0,73, 95% ДИ 0,64–0,84), независимо от уровня экспрессии опухолевого PD-L1. НЯ 3–4-й ст. наблюдались у 33% пациентов в группе двойной ИТ и у 36% – в группе ХТ. Среди

наиболее частых иоНЯ описаны кожные реакции (34%) и эндокринные нарушения (24%) [21]. Эффективность двойной ИТ изучалась в исследовании CheckMate 9LA, в котором 719 пациентов были случайным образом распределены на два цикла комбинированной ХТ с платиной + ниволумаб и ипилимуаб (до прогрессирования) или четыре цикла ХТ платиновым дублетом без ИТ. У пациентов, получавших ниволумаб/ипилимуаб/ХТ, наблюдалось улучшение медианы ОВ (15,6 против 10,9 мес.; ОР 0,66; 95% ДИ 0,55–0,80), ВБП (6,8 против 5,0 мес.; ОР 0,70; 95% ДИ 0,57–0,86) и ЧОО (38 против 25%) по сравнению с теми, кто получал только ХТ [22].

У пациентов с НМРЛ иоНЯ чаще всего затрагивают желудочно-кишечный тракт, железы внутренней секреции, кожу и печень [23–25]. По данным метаанализа P.F. Wang et al., общая частота возникновения иоНЯ при всех злокачественных новообразованиях составила 26,82% для онкологических заболеваний любой степени и 6,10% – тяжелой степени, тогда как частота смертности вследствие иоНЯ – 0,17% [26]. Большой метаанализ, включающий 48 исследований (6938 пациента), изучил закономерности развития иоНЯ в зависимости от типа ИКТИ. ИоНЯ 3–4-й ст. чаще встречались при применении препаратов анти-CTLA-4 по сравнению с анти-PD-1 (31 против 10%). В то же время колит, гипофизит и сыпь часто встречались при терапии анти-CTLA-4 ИКТИ, пневмонит, гипотиреоз, артралгии и витилиго – при терапии анти-PD-1 [27]. Другой мета-анализ, включавший 23 исследования, оценивал пациентов с НМРЛ, получавших ИКТИ; общая частота возникновения иоНЯ составила 64% при использовании ингибиторов PD-1 и 66% – PD-L1. Токсичность 3-й ст. и выше составила 14 и 21% соответственно для ингибиторов PD-1 и PD-L1 [28], что выше, чем в нашем исследовании. В исследовании I фазы оценивался профиль токсичности ниволумаба у пациентов с НМРЛ, и было обнаружено, что у 40% пациентов наблюдаются иоНЯ (преимущественно легкой степени) [23].

Астения является наиболее частым симптомом, наблюдаемым на фоне ИТ, о ней сообщают до 40% пациентов после лечения анти-CTLA-4 ИКТИ [15] и 16–24% пациентов, получавших лечение анти-PD-1/антиPD-L1.

Аналогичная частота (19–21%) наблюдалась в систематическом обзоре с участием 5744 пациентов с НМРЛ, получавших ингибиторы PD-1 и PD-L1 [28]. В нашем исследовании пациентов, которые сообщили о наличии у них астении или усталости, было практически в 2 раза больше (44,5%).

В заключение хотелось бы отметить, что лечение распространенного НМРЛ остается важнейшей задачей, подталкивающей клиницистов двигаться вперед в поисках новых стратегий [29, 30]. Появившаяся в арсенале химиотерапевтов ИТ представляется новой парадигмой, улучшающей результаты на разных этапах лечения. Многообещающим направлением представляются комбинированные подходы с сочетанием ИТ в дуплетах и (или) ХТ, ИТ и лучевой терапии, комбинированной ИТ + ХТ с лучевой терапией и т. д. Однако использование относительно нового метода лечения все еще сопряжено с рядом вопросов, одним из которых является поиск биомаркеров для прогнозирования эффективности ИТ, позволяющих в перспективе разрабатывать персонализированные методы лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИТ в реальной клинической практике соответствует данным клинических исследований. ИТ НМРЛ позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (20,6 и 83,3% соответственно), что согласуется с данными, полученными в других исследованиях. Эффективность лечения и ВБП значимо выше в группе пациентов с гиперэкспрессией PD-L1 в сравнении с группой пациентов со слабой экспрессией, частота объективных ответов – 25,8 против 5,4% ($p = 0,017$), ВБП – 42 против 14,3 мес. ($p < 0,015$). Медиана ОВ составила 22,03 мес. Для данного метода лечения характерно незначительное количество иоНЯ 3–4-й ст. (2,02% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.



Поступила / Received 13.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2023

Принята в печать / Accepted 10.11.2023

Список литературы / References

- Huang J, Deng Y, Tin MS, Lok V, Ngai CH, Zhang L et al. Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Chest*. 2022;161(4):1101–1111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.655>.
- Martin-Gisbert L, Ruano-Ravina A, Varela-Lema L, Penabad M, Giraldo-Osorio A, Candal-Pedreira C et al. Lung cancer mortality attributable to residential radon: a systematic scoping review. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2023;33(3):368–376. <https://doi.org/10.1038/s41370-022-00506-w>.
- Юдин ДИ, Лактионов КК, Моисеенко ФВ, Пономаренко ДМ, Чех ЕА, Чубенко ВА и др. Первые результаты применения дурвалумаба после химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого в России. *Медицинский совет*. 2022;(22):12–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>. Yudin DI, Laktionov KK, Moiseenko FV, Ponomarenko DM, Chekh EA, Chubenko VA et al. First results of durvalumab after chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer in Russia. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(22):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-12-20>.
- Cabezón-Gutiérrez L, Sereno M, Cervera-Calero R, Mielgo-Rubio X, Higuera O. High tumor burden in non-small-cell lung cancer: A review of the literature. *J Clin Transl Res*. 2022;8(5):403–413. <https://doi.org/10.18053/jctres.08.202205.008>.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011954>.
- Puri S, Shafique M. Combination checkpoint inhibitors for treatment of non-small-cell lung cancer: an update on dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1/PD-L1 therapies. *Drugs Context*. 2020;9:2019-9-2. <https://doi.org/10.7573/dic.2019-9-2>.
- Qu J, Mei Q, Liu L, Cheng T, Wang P, Chen L, Zhou J. The progress and challenge of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in treating non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835921992968. <https://doi.org/10.1177/1758835921992968>.
- Rossi A, Di Maio M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(6):653–660. <https://doi.org/10.1586/14737140.2016.1170596>.
- Bodor JN, Kasireddy V, Borghaei H. First-Line Therapies for Metastatic Lung Adenocarcinoma Without a Driver Mutation. *J Oncol Pract*. 2018;14(9):529–535. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00250>.

10. Xuan Y, Guan M, Zhang S. Tumor immunotherapy and multi-mode therapies mediated by medical imaging of nanoprobe. *Theranostics*. 2021;11(15):7360–7378. <https://doi.org/10.7150/thno.58413>.
11. Ellis PM, Vella ET, Ung YC. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(5):444–459.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.02.001>.
12. Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Molecular Mechanisms and Targeted Therapies Including Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2019;19(8):595–630. <https://doi.org/10.2174/1568009619666181210114559>.
13. Broderick SR. Adjuvant and Neoadjuvant Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(2):215–220. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.001>.
14. Доможирова АС, Трофименко ИА, Гележе ПБ, Липкина ЕА, Мокиенко ОА, Морозов СП. *iRECIST: критерии оценки ответов опухолей на иммуно-терапию: методические рекомендации №37*. М.; 2021. 28 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/887.html>.
15. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
16. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497–1508. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3).
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
18. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657–1669. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>.
19. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(7):723–733. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605>.
20. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415–2426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613493>.
21. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020–2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>.
22. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0).
23. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, Borghaei H, Brahmer J, Ready N et al. Nivolumab Monotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):2980–2987. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.9929>.
24. Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, Madam NR, Katkar R, Kutadi AP et al. Review of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)-Their Incidence, Management, Multiorgan irAEs, and Rechallenge. *Biomedicines*. 2022;10(4):790. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040790>.
25. Zhang W, Gu J, Bian C, Huang G. Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:686876. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.686876>.
26. Wang PF, Chen Y, Song SY, Wang TJ, Ji WJ, Li SW et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2017;8:730. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00730>.
27. Akamatsu H, Murakami E, Oyanagi J, Shibaki R, Kaki T, Takase E et al. Immune-Related Adverse Events by Immune Checkpoint Inhibitors Significantly Predict Durable Efficacy Even in Responders with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 2020;25(4):e679–e683. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0299>.
28. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271–277. <https://doi.org/10.1002/ncr.31043>.
29. Huang MY, Jiang XM, Wang BL, Sun Y, Lu JJ. Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer: strategies and mechanisms. *Pharmacol Ther*. 2021;219:107694. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107694>.
30. Guo X, Chen S, Wang X, Liu X. Immune-related pulmonary toxicities of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: Diagnosis, mechanism, and treatment strategies. *Front Immunol*. 2023;14:1138483. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1138483>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Лядова, Е.А. Денисова

Концепция и дизайн исследования – М.А. Лядова

Написание текста – Е.А. Денисова, М.А. Лядова

Сбор и обработка материала – М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, Ю.С. Есаков

Обзор литературы – Е.А. Денисова

Перевод на английский язык – А.С. Орлова

Анализ материала – Е.А. Денисова, А.С. Орлова

Статистическая обработка – А.С. Орлова, Д.А. Возник

Редактирование – К.В. Лядов

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Лядова, К.В. Лядов, В.Н. Галкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina A. Lyadova, Elena A. Denisova

Study concept and design – Marina A. Lyadova

Text development – Elena A. Denisova, Marina A. Lyadova

Collection and processing of material – Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorin, Yuri S. Esakov

Literature review – Elena A. Denisova

Translation into English – Aleksandra S. Orlova

Material analysis – Elena A. Denisova, Aleksandra S. Orlova

Data analysis – Aleksandra S. Orlova, Dmitrii A. Vozniuk

Editing – Konstantin V. Lyadov

Approval of the final version of the article – Marina A. Lyadova, Konstantin V. Lyadov, Vsevolod N. Galkin

Информация об авторах:

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; ассистент кафедры, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Денисова Елена Алексеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; <https://orcid.org/0009-0006-9776-9124>; doc.elenadenisova@gmail.com

Федоринов Денис Сергеевич, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; старший лаборант, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; deni_fe@mail.ru

Есаков Юрий Сергеевич, к.м.н., заведующий торакальным отделением, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>; lungssurgery@mail.ru

Орлова Александра Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; orlovaas@yandex.ru

Вознюк Дмитрий Александрович, ассистент кафедры молекулярной биологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1331-8053>; dmitriy.voznyuk@gmail.com

Лядов Константин Викторович, акад. РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, генеральный директор, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5468-5074>; klyadov@mail.ru

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; vsgalkin@gmail.com

Information about the authors:

Marina A. Lyadova, Cand. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Department Assistant, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Elena A. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9776-9124>; doc.elenadenisova@gmail.com

Denis S. Fedorin, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Senior Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; deni_fe@mail.ru

Yuri S. Esakov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Thoracic Department, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>; lungssurgery@mail.ru

Aleksandra S. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Human Pathology, Institute of Biodesign and Modeling of Complex Systems, Scientific and Technological Park of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; orlovaas@yandex.ru

Dmitrii A. Vozniuk, Assistant of the Department of Molecular Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1331-8053>; dmitriy.voznyuk@gmail.com

Konstantin V. Lyadov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, General Director, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5468-5074>; klyadov@mail.ru

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18A, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; vsgalkin@gmail.com

Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба у больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком в реальной клинической практике

В.В. Петкау¹, vpetkau@yandex.ru, **Д.Ю. Шеметов²**, **К.О. Семенова²**, **В.А. Чубенко³**, **А.В. Султанбаев⁵**, **К.В. Меньшиков^{4,5}**, **О.Ю. Новикова⁶**, **Р.В. Орлова^{7,8}**, **Н.В. Попова⁸**, **А.С. Антипин²**, **М.Р. Мухитова⁹**, **А.А. Тарханов¹**, **К.Е. Киселева¹**

- ¹ Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29
- ² Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42
- ³ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А
- ⁴ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3
- ⁵ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1
- ⁶ Краевой клинический центр онкологии; 680042, Россия, Хабаровск, Воронежское шоссе, д. 164
- ⁷ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
- ⁸ Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5
- ⁹ Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29

Резюме

Введение. В структуре российской онкологической заболеваемости злокачественные новообразования (ЗН) печени занимают 1,61%. Пациенты с исходно неоперабельным гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) или прогрессирующим ГЦР после локальных методов лечения, при отсутствии противопоказаний подлежат системной терапии.

Цель. Оценить непосредственную эффективность и отдаленные результаты лечения пациентов с неоперабельным ГЦР комбинацией препаратов атезолизумаб и бевацизумаб в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В многоцентровое (7 центров) ретроспективное наблюдательное исследование были включены 56 ранее не леченных пациентов и 12 больных, имеющих системное противоопухолевое лечение в анамнезе, с подтвержденным диагнозом «ГЦР», получивших лечение препаратами атезолизумаб и бевацизумаб. Соотношение мужчин и женщин было 2:1, средний возраст – 60 лет. ECOG 0–1 был у 86,8%, функция печени по Чайлд – Пью: А – у 76,5%, В – у 23,5%, макроскопическая инвазия в воротную вену – у 27,9%, внепеченочное распространение – у 35,3%, АФП больше 400 МЕ/мл – у 38,2%.

Результаты. При применении схемы «атезолизумаб и бевацизумаб» в первой линии частичный ответ получен у 7 больных (12,5%), стабилизация – у 39 (69,6%), прогрессирование – у 10 (17,9%). Частота контроля за заболеванием (ЧКЗ) составила 82,1%, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 9,9 мес. (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 6,2-н/д). Медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута (95% ДИ 10,2-н/д). На ВБП достоверно оказывало влияние функциональное состояние печени по шкале Чайлд – Пью. Медиана ВБП при классе А была 18,0 мес., при классе В – 5,6; отношение рисков (ОР) 2,54; 95% ДИ 0,92–7,05; $p = 0,03$.

Выводы. Схема «атезолизумаб и бевацизумаб» в реальной клинической практике демонстрирует переносимость терапии и результаты лечения, не уступающие данным, полученным в регистрационном исследовании. Новых нежелательных явлений (НЯ) выявлено не было.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ГЦР, первая линия, вторая линия, атезолизумаб, бевацизумаб, реальная практика

Для цитирования: Петкау ВВ, Шеметов ДЮ, Семенова КО, Чубенко ВА, Султанбаев АВ, Меньшиков КВ, Новикова ОЮ, Орлова РВ, Попова НВ, Антипин АС, Мухитова МР, Тарханов АА, Киселева КЕ. Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба у больных неоперабельным гепатоцеллюлярным раком в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2023;17(22):41–48. <https://doi.org/10.21518/ms2023-426>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Combination of atezolizumab and bevacizumab in patients with inoperable hepatocellular cancer in real clinical practice

Vladislav V. Petkau¹, vpetkau@yandex.ru, **Dmitrii Yu. Shemetov²**, **Kseniya O. Semenova²**, **Viacheslav A. Chubenko³**, **Alexander V. Sultanbaev⁵**, **Konstantin V. Menshikov^{4,5}**, **Olga Yu. Novikova⁶**, **Rashida V. Orlova^{7,8}**, **Natalia V. Popova⁸**, **Artur S. Antipin²**, **Miliausha R. Mukhitova⁹**, **Andrey A. Tarkhanov¹**, **Kseniya E. Kiseleva¹**

- ¹ Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia
- ² Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia
- ³ Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia
- ⁴ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia
- ⁵ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia
- ⁶ Regional Clinical Center of Oncology; 164, Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk, 680042, Russia
- ⁷ St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia
- ⁸ City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Bereзовaya Alley St., St Petersburg, 197022, Russia
- ⁹ Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract St., Kazan, 420029, Republic of Tatarstan, Russia

Abstract

Introduction. In the structure of Russian cancer incidence, malignant neoplasms (MN) of the liver occupy 1.61%. Patients with initially unresectable hepatocellular cancer (HCC) or progressive HCC after local treatment methods, in the absence of contraindications, are subject to systemic therapy.

Aim. To evaluate the direct effectiveness and long-term results of treatment of patients with inoperable HCC with the combination of atezolizumab and bevacizumab in real clinical practice.

Materials and methods. A multicenter (7 centers) retrospective observational study was conducted. It includes 56 previously untreated patients and 12 pretreated patients with a confirmed diagnosis of HCC who were treated with atezolizumab and bevacizumab. The male to female ratio was 2:1, with an average age of 60 years. ECOG 0-1 was in 86.8%, Child-Pugh liver function A – in 76.5%, B – in 23.5%, macroscopic portal vein invasion – in 27.9%, extrahepatic spread – in 35.3%, AFP more than 400 IU/ml – in 38.2%.

Results. Use of the atezolizumab and bevacizumab regimen as a first line led to a partial response in 7 patients (12.5%), to stabilization in 39 (69.6%), to progression in 10 (17.9%). The disease control rate was 82.1%, median progression free survival (PFS) was 9.9 months (95% confidence interval (CI) 6.2-n/a). Median overall survival (OS) was not reached (95% CI 10.2-n/a). PFS was significantly influenced by the functional state of the liver according to the Child-Pugh scale. Median PFS in class A was 18.0 months, in class B – 5.6 months: HR 2.54; 95% CI 0.92–7.05; $p = 0.03$.

Conclusion. The atezolizumab and bevacizumab regimen in real clinical practice demonstrates tolerability of therapy and treatment results that are not inferior to the data obtained in the registration study. No new adverse events were identified.

Keywords: hepatocellular carcinoma, HCC, first line, second line, atezolizumab, bevacizumab, clinical practice

For citation: Petkau VV, Shemetov DYU, Semenova KO, Chubenko VA, Sultanbaev AV, Menshikov KV, Novikova OYu, Orlova RV, Popova NV, Antipin AS, Mukhitova MR, Tarkhanov AA, Kiseleva KE. Combination of atezolizumab and bevacizumab in patients with inoperable hepatocellular cancer in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-426>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В структуре российской онкологической заболеваемости злокачественные новообразования (ЗН) печени занимают 1,61%. За 10 лет количество впервые выявленных случаев выросло на 43% – с 6 525 в 2011 г. до 9 358 в 2021 г. За это же время число умерших пациентов увеличилось на 28% – с 8 552 до 10 909 [1]. Основные причины высокой смертности от ЗН печени – посмертная диагностика и выявление заболевания на поздних стадиях. В 2022 г. в России 24,1% случаев ЗН печени были диагностированы в третьей стадии и 55,8% – в четвертой [2]. Самой частой первичной злокачественной опухолью печени является гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), занимающий около 85–90% от всей совокупности опухолей печени [3].

Пациенты с исходно неоперабельным ГЦР или прогрессирующим ГЦР после локальных методов лечения и при отсутствии противопоказаний подлежат системной терапии [4]. Период с 2007 по 2018 г. можно назвать эрой таргетной терапии в лечении ГЦР, т. к. единственными

препаратами, влияющими на общую выживаемость (ОВ), в сравнении с плацебо, были ингибиторы тирозинкиназ – сорафениб и ленватиниб – в первой линии, а регорафениб, кабозантиниб и рамуцирумаб – во второй [5]. Иммуноterapia ингибиторами контрольных точек долгое время не могла занять свое место в терапии ГЦР. В исследованиях III фазы такие препараты, как ниволумаб (CheckMate 459) и пембролизумаб (KEYNOTE-224), не продемонстрировали достоверного преимущества в отношении основной первичной конечной точки – ОВ в сравнении с сорафенибом [6, 7]. Наиболее вероятным теоретическим объяснением этого факта можно считать низкую частоту встречаемости микросателлитной нестабильности (<0,2%), низкую мутационную нагрузку (<4 соматических мутаций на 1 мегабазу) и низкую частоту экспрессии PDL1-рецепторов при ГЦР, иммуносупрессивное окружение опухоли в ткани печени [8].

Добавление к ингибиторам контрольных точек препаратов с анти-VEGFR-активностью оказалось эффективной опцией при многих ЗН. Фармакокинетическим обоснованием комбинации атезолизумаба с бевацизумабом

в лечении ГЦР послужили следующие эффекты бевацизумаба: повышение сосудистой проницаемости, ускорение созревания дендритных клеток, повышение эффективности праймирования Т-клеток, уменьшение количества супрессорных клеток миелоидного происхождения, что в итоге позволило повысить эффективность анти-PDL1-терапии [9].

Клиническое исследование IMbrave150 – это исследование III фазы, направленное на демонстрацию превосходства комбинации атезолизумаба и бевацизумаба над терапией сорафенибом у пациентов с неоперабельным ГЦР. Особенность исследования – включение пациентов с неблагоприятным прогнозом: с макроваскулярной инвазией главного ствола или ветви воротной вены (Vp4), с инвазией желчных протоков, с $\geq 50\%$ -ным поражением печени, тромбозами печеночной и нижней полой вен [10]. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что использование комбинации атезолизумаба и бевацизумаба у пациентов с нерезектабельным ГЦР обладает большей эффективностью, чем применение мультикиназного ингибитора сорафениб. Медиана ОВ была значимо выше и составила 19,2 мес. (95% ДИ: 17,0–23,7) в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 13,4 мес. (95% ДИ: 11,4–16,9) в группе сорафениба (ОР 0,66; 95% ДИ: 0,52–0,85; $p < 0,001$). Показатели ОВ через 12 и 18 мес. составили 67% и 52% соответственно в группе атезолизумаба и бевацизумаба и 56% и 40% – в группе сорафениба. Преимущество комбинации наблюдалось также и в отношении медианы ВБП, которая статистически и клинически значимо была выше в группе атезолизумаба и бевацизумаба, чем в группе сорафениба: 6,9 мес. (95% ДИ: 5,7–8,6) по сравнению с 4,3 мес. (95% ДИ: 4,0–5,6) (ОР 0,59; 95% ДИ: 0,47–0,76; $P < 0,001$). При этом в когорте пациентов без факторов неблагоприятного прогноза комбинация атезолизумаба и бевацизумаба показала медиану ОВ в 22,8 мес. (95% ДИ: 19,1–24,9) против 15,7 мес. (95% ДИ: 13,2–19,0) на сорафенибе (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,52–0,91), а медиана ВБП – 7,2 мес. (95% ДИ: 6,5–9,6) против 4,4 мес. (95% ДИ: 4,0–5,8) соответственно [10]. Кроме того, использование комбинации препаратов показало схожую частоту НЯ 3-й и 4-й ст., что и применение сорафениба, несмотря на большую длительность терапии комбинацией атезолизумаба и бевацизумаба по сравнению с сорафенибом (8,4 мес. – средняя длительность терапии атезолизумабом; 7,0 мес. – бевацизумабом против 2,8 мес. сорафенибом) [11].

Популяция больных в реальной клинической практике зачастую отличается от тех, кто отобран в регистрационные клинические исследования. Так, в немецком исследовании 73 из 147 пациентов не соответствовали критериям включения в IMbrave 150, что повлияло на результаты лечения. Медиана ОВ составила 10,8 мес. (95% ДИ 8,2–13,5), а медиана ВБП – 5,1 мес. (95% ДИ 2,6–7,6) [12]. В индийское исследование включались пациенты с нарушением функции печени по Чайлд – Пью В и С классов [13]. В Японии было проведено многоцентровое исследование по лечению возрастных пациентов (старше

75 лет) в реальной практике. Трех- и шестимесячная ВБП составила 75,6% и 52,7% соответственно [14].

С 2022 г. схема «атезолизумаб и бевацизумаб» вошла в практические рекомендации Российской общества клинической онкологии [15]. Однако клинические рекомендации, утвержденные МЗ РФ и содержащие данное положение, официально вступают в силу с 01 января 2024 г. При этом (с учетом лучших на сегодняшний день результатов в отношении ОВ) практикующие онкологи активно применяют схему «атезолизумаб и бевацизумаб», о чем свидетельствуют публикации в отечественной литературе с описанием отдельных случаев [16, 17]. Именно поэтому в настоящее время существует необходимость в анализе данных по лечению ГЦР в реальной клинической практике в российской популяции больных.

Цель исследования – оценить непосредственную эффективность и отдаленные результаты лечения пациентов с неоперабельным ГЦР комбинацией препаратов атезолизумаб и бевацизумаб в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование по оценке эффективности и переносимости схемы «атезолизумаб и бевацизумаб» у пациентов с неоперабельным ГЦР. Проанализированы медицинские записи больных ГЦР, получавших противоопухолевое лечение в семи крупных российских онкологических центрах: ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург), ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (Челябинск), Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова (Санкт-Петербург), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ (Уфа), КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии» (Хабаровск), ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург), ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала» (Казань). Все больные получали лечение по схеме: атезолизумаб в дозе 1200 мг и бевацизумаб в дозе 15 мг/кг в/в 1 раз в 21 день до прогрессирования или непереносимой токсичности; пациенты находились под наблюдением не менее 3 мес. на момент сбора данных. Оценка динамики производилась каждые 2–3 мес. До начала лечения оценивалось общее состояние по шкале ECOG, функциональное состояние печени по шкале Чайлд – Пью, распространенность опухолевого процесса по Барселонской классификации (BCLC). Конечными точками исследования были частота объективного ответа (ЧОО), ЧКЗ, медиана ВБП, а также НЯ на фоне терапии.

Всего было включено 68 больных с установленным диагнозом «ГЦР»: 56 – без предшествующего системного лечения и 12 пациентов, ранее получавших лечение. Морфологическая верификация была получена у 85,3%.

Соотношение мужчин и женщин было 2:1, средний возраст – $60,0 \pm 11,1$ года (от 25 до 77 лет). Большинство пациентов были в удовлетворительном общем состоянии, ECOG 0–1 – у 86,8%. Функция печени оценивалась как Чайлд – Пью А – у 76,5% больных, В – у 23,5%. Распределение по стадиям по Барселонской системе было следующим: А – 11,8%, В – 22,1%, С – 66,2%. Необходимо отметить наличие неблагоприятных

● **Таблица.** Характеристика больных, включенных в исследование

● **Table.** Characteristics of patients included in the study

Характеристика	Атезолизумаб и бевацизумаб в 1-й линии (n = 56)		Атезолизумаб и бевацизумаб во 2-й линии (n = 12)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	36	64,3	9	75,0
Женщины	20	35,7	3	25,0
Возраст	$61,6 \pm 10,2$		$52,3 \pm 13,1$	
ECOG 0–1	48	85,7	11	91,7
ECOG 2	8	14,3	1	8,3
Чайлд – Пью А	41	73,2	11	91,7
Чайлд – Пью В	15	26,8	1	8,3
BSLС A	7	12,5	8	66,7
BSLС B	12	21,4	3	25,0
BSLС C	37	66,1	1	8,3
Цирроз печени	24	42,9	7	58,3
Избыточная масса тела	26	46,4	5	41,7
Ожирение	10	17,9	1	8,3
ИМТ	$26,0 \pm 5,4$		$26,8 \pm 4,4$	
С морфологической верификацией	46	82,1	12	100,0
Без морфологической верификации	10	17,9	0	0,0
Предшествующее выполнение ТАХЭ	6	10,7	4	33,3
Макроскопическая инвазия в воротную вену	17	30,4	2	16,7
Внепеченочное распространение	17	30,4	7	58,3
АФП ≥ 400 МЕ/мл	19	33,9	7	58,3
Курение	16	28,6	9	75,0
Алкоголь	15	26,8	2	16,7
Гепатит В	6	10,7	2	16,7
Гепатит С	32	57,1	7	58,3
Невирусная этиология	19	33,9	3	25,0
Артериальная гипертензия	41	73,2	9	75,0
Сахарный диабет	5	8,9	4	33,3

факторов: макроскопическая инвазия в воротную вену – у 27,9% больных, внепеченочное распространение – у 35,3%, АФП больше 400 МЕ/мл – у 38,2%. Среднее значение уровня АФП составляло 2689,2 МЕ/мл. В качестве фоновой патологии в 45,6% выступал цирроз печени, в 11,8% – вирусный гепатит В, в 57,4% – вирусный гепатит С, в 25% – алкоголь, в 16,2% – ожирение. У части пациентов одновременно могло быть несколько этиологических факторов ГЦР. У большинства больных была артериальная гипертензия (73,5%), сахарный диабет встречался реже (13,2%). Характеристика больных с разделением на группу пациентов, у которых комбинация атезолизумаба и бевацизумаба применялась в первой линии, и группы пациентов с предшествующим системным лечением представлена в *таблице*.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась в программных продуктах Statistica 10 и Microsoft Excel. Исходные данные представлены описательной статистикой в виде чисел, процентов и медианы с диапазонами. Для оценки ВБП рассчитывалось время между датой начала терапии атезолизумабом с бевацизумабом и датой первого подтвержденного прогрессирования заболевания или смерти, для оценки ОВ – между датой начала лечения и датой смерти. Медианы ОВ и ВБП рассчитывались по методу Каплана – Майера. Хи-квадрат и лог-ранг-тесты использовались при сравнительном подгрупповом анализе. Относительные риски были выражены как ОР с 95% ДИ. Достоверность результатов определяли при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При применении схемы «атезолизумаб и бевацизумаб» в первой линии у 56 пациентов с неоперабельным ГЦР были получены следующие объективные ответы: полный ответ (ПО) – 0, частичный ответ (ЧО) – 7 больных (12,5%), стабилизация (СЗ) – 39 (69,6%), прогрессирование – 10 (17,9%). Таким образом, ЧОО (ПО + ЧО) составила 12,5%, ЧКЗ (ПО + ЧО + СЗ) – 82,1%. Медиана ВБП – 9,9 мес. (95% ДИ 6,2–н/д) (*рис. 1*). Медиана ОВ не достигнута (95% ДИ 10,2–н/д). На момент анализа умерли 12 из 56 больных (21,4%).

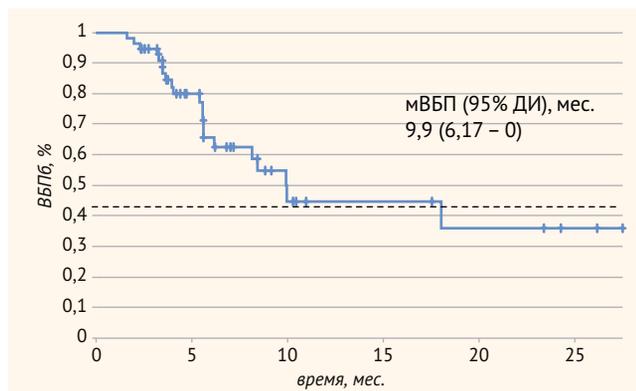
При подгрупповом анализе выявлено влияние на ВБП функционального состояния печени по шкале Чайлд – Пью. Разница между ВБП при классе А и классе В была достоверна: 18,0 против 5,6 мес. (ОР 2,54; 95% ДИ: 0,92–7,05; $p = 0,03$) (*рис. 2*).

Не получено достоверных отличий в ВБП в зависимости от количества баллов по шкале ECOG (*рис. 3*), наличия макрососудистой инвазии (ОР 1,48; 95% ДИ: 0,55–3,95; $p = 0,39$), внепеченочного распространения (ОР 0,62; 95% ДИ: 0,24–1,62; $p = 0,38$), уровня АФП больше 400 МЕ/мл (ОР 0,52; 95% ДИ: 0,22–1,24; $p = 0,16$), предшествующего выполнения ТАХЭ (ОР 2,23; 95% ДИ: 0,52–9,57; $p = 0,13$).

Комбинация «атезолизумаб и бевацизумаб» назначалась во второй линии после мультикиназных ингибиторов тирозинкиназ – сорафениба, ленватиниба или

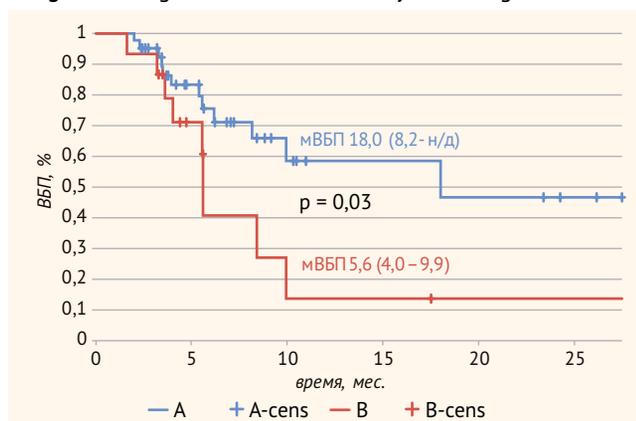
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования всей популяции в исследовании

● **Figure 1.** Progression free survival of study population



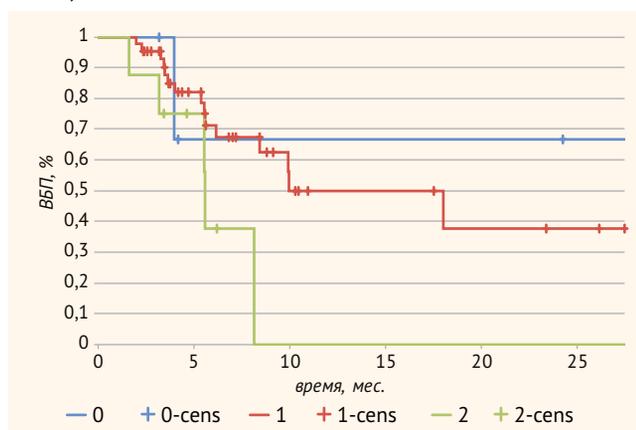
● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от класса по шкале Чайлд – Пью

● **Figure 2.** Progression-free survival by Child-Pugh Class



● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от общего состояния, количества баллов по шкале ECOG

● **Figure 3.** Progression-free survival according to performance status, ECOG scores



кабозантиниба. В результате ЧКЗ была у 8 пациентов из 12 (66,6%): ЧО получен у 4 (33,3%), СЗ – еще у 4 (33,3%). Прогрессирование выявлено у 4 больных (33,3%). Медиана ВБП составила 7,1 мес. (95% ДИ: 2,2-н/д).

В большинстве случаев прекращение лечения было связано с прогрессированием заболевания. В одном случае причиной послужило нарастание печеночной

недостаточности, в двух – НЯ. Временная приостановка терапии потребовалась у 12 пациентов (21,4%). Регистрировались следующие НЯ: общая слабость (5 случаев), тромбоцитопения (3), артериальная гипертензия (2), диарея (3), носовое кровотечение (2), нейтропения (1), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (1), анафилактический шок (на введение бевацизумаба) (1); из них 3–4-й ст. были тромбоцитопения (2 случая), артериальная гипертензия (2), диарея (1).

После отмены атезолизумаба и бевацизумаба у 19 из 27 пациентов (70,4%) была назначена последующая линия противоопухолевого лечения: регорафениб (5 пациентов), ленватиниб (4), кабозантиниб (3), сорafenиб (3), ипилимумаб + ниволумаб (2), пембролизумаб (1), химиотерапия цитостатиками (1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании врачи-онкологи в рутинной практике отбирали пациентов на лечение не в строгом соответствии с критериями включения в регистрационном исследовании III фазы IMbrave 150, что связано с отличиями в популяциях больных в клинических исследованиях и реальной практике. Если по полу, возрасту, стадии ЗН, частоте макрососудистой инвазии, невирусной этиологии ГЦР, уровню АФП больные были сопоставимы, то, в отличие от клинического исследования, в реальной практике лечение атезолизумабом и бевацизумабом получали в т. ч. пациенты с ECOG 2, с Чайлд – Пью В, с предшествующим системным лечением. Прежде всего, это объясняется малым количеством доступных опций лечения для подобной категории больных [15]. Еще одним отличием были этиологические факторы. В исследовании IMbrave 150 вирусный гепатит В был у 49%, а гепатит С – у 21%, в нашей работе – у 12% и 57% соответственно. В международном исследовании на распределение этиологических факторов повлияли пациенты из Азиатско-Тихоокеанского региона [18]. Также в регистрационном исследовании не указана частота злоупотребления алкоголем, что является значимым фактором и в обязательном порядке отмечается в медицинской документации в рутинной практике: каждый четвертый пациент указал на употребление алкоголя.

ЧКЗ в нашем исследовании и в регистрационном были схожими: 82,1% и 74% соответственно. Однако в IMbrave 150 чаще были объективные ответы 30% против 12,5%. Медиана ВБП составила 9,9 мес., что больше, чем в регистрационном исследовании, – 6,9 мес. [10]. Медиана ОВ не была достигнута из-за недостаточной длительности наблюдения за пациентами. Отсутствие отличий в ВБП у пациентов с различным ECOG-статусом, наличием или отсутствием инвазии в воротную вену, уровнем АФП более 400 МЕ/мл, вероятнее всего, объясняется недостаточным количеством пациентов с негативными факторами прогноза.

В клинических рекомендациях пациентам с неоперабельным ГЦР и функцией печени Чайлд – Пью В предлагаются две опции системного лечения: сорafenиб

и ниволумаб, которые продемонстрировали в данной группе больных медиану ОВ в 5,2 и 7,6 мес. соответственно [19]. В нашем исследовании медиана ОВ не была достигнута, однако медиана ВБП у пациентов с функцией печени Чайлд – Пью В была 5,6 мес. В международном многоцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 48 таких пациентов, медиана ВБП была 6,8 мес. [20]. Полученные данные говорят о возможности лечения больных с Чайлд – Пью В комбинированной иммунотаргетной терапией.

Необходимо также отметить, что более 70% пациентов получили последующую линию терапии после прогрессирования на атезолизумабе с бевацизумабом. В большинстве исследований на последующее лечение переходят гораздо меньше пациентов, не более 50%, что связано с прогрессированием печеночной недостаточности или ухудшением общего состояния, которое не позволяет продолжать противоопухолевое лечение [21]. В повседневной практике в качестве последующей линии врачи чаще назначали ингибиторы тирозинкиназ, реже – иммунотерапию. Аналогичные данные по частоте второй линии и выбору последующей терапии представлены в китайском ретроспективном исследовании [22].

Кроме того, интересными выглядят и полученные данные по применению схемы «атезолизумаб и бевацизумаб» во второй линии. Медиана ВБП – 7,1 мес.

сравнима с результатами в регистрационных исследованиях по второй линии: 3,1 мес. на фоне регорафениба [23], 5,2 – на фоне кабозантиниба [24], 3,0 – на фоне пембролизумаба [25].

Выводы

Схема «атезолизумаб и бевацизумаб» в реальной клинической практике демонстрирует переносимость терапии, непосредственные и отдаленные результаты лечения, не уступающие данным, полученным в регистрационном исследовании. Новые НЯ не были зарегистрированы. В России в реальной клинической практике данный режим применяется не только у больных, соответствующих критериям включения в исследование IMbrave150, но и гораздо шире – у пациентов с более тяжелым общим самочувствием и с худшим функциональным состоянием печени.

В связи с тем что контингент больных в повседневной работе врача-онколога отличается от представленных в клинических исследованиях, можно с уверенностью говорить о том, что проведение исследований в реальной практике представляется перспективным.

Поступила / Received 03.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023

Принята в печать / Accepted 26.10.2023



Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2022. 252 с.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2022. 239 с.
- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681–693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>.
- Lafane C, Fedele P, Maselli FM, Ambrogio F, Foti C, Molinari P et al. Targeted Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Old and New Opportunities. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):4028. <https://doi.org/10.3390/cancers14164028>.
- Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77–90. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00604-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00604-5).
- Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D et al. KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940–952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6).
- Ang C, Klempner SJ, Ali SM, Madison R, Ross JS, Severson EA et al. Prevalence of established and emerging biomarkers of immune checkpoint inhibitor response in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2019;10(40):4018–4025. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26998>.
- Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(2):117–124. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.002>.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
- Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY 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>.
- de Castro T, Jochheim LS, Bathon M, Welland S, Scheiner B, Shmanko K et al. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221080298. <https://doi.org/10.1177/17588359221080298>.
- Kulkarni AV, Krishna V, Kumar K, Sharma M, Patodiya B, Khan A et al. Safety and Efficacy of Atezolizumab-Bevacizumab in Real World: The First Indian Experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2023;13(4):618–623. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.02.003>.
- Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Hirooka M, Kariyama K, Tani J. Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and the Hepatocellular Carcinoma Experts from 48 clinics in Japan (HCC 48) Group. Safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in elderly patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis. *Cancer Med*. 2022;11(20):3796–3808. <https://doi.org/10.1002/cam4.4763>.
- Бредер ВВ, Базин ИС, Балахнин ПВ, Виршке ЭР, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ 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 VV, Bazin IZ, Balakhnin PV, Vershke ER, Kosyrev VYu, Ledin EV et al. Practical recommendations for the 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>.
- Джаныян ИА, Натрусова МВ, Бредер ВВ. Первые результаты применения комбинированной терапии «атезолизумаб + бевацизумаб» у пациентов с распространенным гепатоцеллюлярным раком. *Медицинский совет*. 2021;(4S)8–15. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-8-15>.
- Dzhanyan IA, Natrusova MV, Breder VV. Preliminary results of retrospective analysis Atezolizumab and Bevacizumab in first-line therapy of advanced HCC. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(4S)8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-8-15>.
- Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Абдеев РР, Султанбаева НИ и др. Иммунотерапия распространенной гепатоцеллюлярной карциномы: обзор литературы и клинический случай.

- Медицинский совет.* 2022;16(9):31–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.
- Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin SI, Menshikova IA, Abdeev RR, Sultanbaeva NI et al. Immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma: case report and literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(9):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-31-39>.
18. Zhang CH, Cheng Y, Zhang S, Fan J, Gao Q. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int.* 2022;42(9):2029–2041. <https://doi.org/10.1111/liv.15251>.
19. Rimassa L, Personeni N, Czauderna C, Foerster F, Galle P. Systemic treatment of HCC in special populations. *J Hepatol.* 2021;74(4):931–943. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.026>.
20. DAlessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology.* 2022;76(4):1000–1012. <https://doi.org/10.1002/hep.32468>.
21. Solimando AG, Susca N, Argentiero A, Brunetti O, Leone P, De Re V et al. Second-line treatments for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2022;22(1):65–74. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00727-7>.
22. Chen CT, Feng YH, Yen CJ, Chen SC, Lin YT, Lu LC et al. Prognosis and treatment pattern of advanced hepatocellular carcinoma after failure of first-line atezolizumab and bevacizumab treatment. *Hepatol Int.* 2022;16(5):1199–1207. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10392-x>.
23. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
24. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>.
25. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):193–202. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Петкау

Концепция и дизайн исследования – В.В. Петкау

Написание текста – В.В. Петкау

Сбор и обработка материала – В.В. Петкау, Д.Ю. Шеметов, К.О. Семенова, В.А. Чубенко, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, О.Ю. Новикова, Р.В. Орлова, Н.В. Попова, А.С. Антипин, М.Р. Мухитова, А.А. Тарханов, К.Е. Киселева

Обзор литературы – В.В. Петкау

Перевод на английский язык – В.В. Петкау

Анализ материала – В.В. Петкау

Статистическая обработка – В.В. Петкау

Редактирование – В.В. Петкау, К.Е. Киселева

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Петкау, Д.Ю. Шеметов, К.О. Семенова, В.А. Чубенко, А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, О.Ю. Новикова, Р.В. Орлова, Н.В. Попова, А.С. Антипин, М.Р. Мухитова, А.А. Тарханов, К.Е. Киселева

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladislav V. Petkau

Study concept and design – Vladislav V. Petkau

Text development – Vladislav V. Petkau

Collection and processing of material – Vladislav V. Petkau, Dmitrii Yu. Shemetov, Kseniya O. Semenova, Viacheslav A. Chubenko, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Olga Yu. Novikova, Rashida V. Orlova, Natalia V. Popova, Artur S. Antipin, Miliausha R. Mukhitova, Andrey A. Tarkhanov, Kseniya E. Kiseleva

Literature review – Vladislav V. Petkau

Translation into English – Vladislav V. Petkau

Material analysis – Vladislav V. Petkau

Statistical processing – Vladislav V. Petkau

Editing – Vladislav V. Petkau, Kseniya E. Kiseleva

Approval of the final version of the article – Vladislav V. Petkau, Dmitrii Yu. Shemetov, Kseniya O. Semenova, Viacheslav A. Chubenko, Alexander V. Sultanbaev, Konstantin V. Menshikov, Olga Yu. Novikova, Rashida V. Orlova, Natalia V. Popova, Artur S. Antipin, Miliausha R. Mukhitova, Andrey A. Tarkhanov, Kseniya E. Kiseleva

Информация об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Шеметов Дмитрий Юрьевич, заведующий отделением дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; <https://orcid.org/0009-0009-4370-6218>; onco74@chelonco.ru

Семенова Ксения Олеговна, врач-онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; <https://orcid.org/0009-0002-0764-7790>; opco74@chelonco.ru

Чубенко Вячеслав Андреевич, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2 (солидных опухолей), Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова; 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>; vcubenko@me.com

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

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог хирургического отделения №8, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Новикова Ольга Юрьевна, к.м.н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, Краевой клинический центр онкологии; 680042, Россия, Хабаровск, Воронежское шоссе, д. 164; <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>; ulitka70@mail.ru

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; главный специалист по клинической онкологии, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Попова Наталья Викторовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Антипин Артур Сергеевич, врач-онколог, онкологический дневной стационар противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины; 454087, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42; <https://orcid.org/0000-0003-3147-7023>; aachemojob@gmail.com

Мухитова Миляуша Расиховна, к.м.н., заведующая дневным стационаром №1, Республиканский клинический онкологический диспансер имени профессора М.З. Сигала; 420029, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Сибирский тракт, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>; Mukhitova.m.r@gmail.com

Тарханов Андрей Андреевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; <https://orcid.org/0000-0002-9584-0859>; andrey.tarkhanov@gmail.com

Киселева Ксения Евгеньевна, врач-онколог поликлиники, Свердловский областной онкологический диспансер; 620039, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29; ksenkw@yandex.ru

Information about the authors:

Vladislav V. Petkau, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>; vpetkau@yandex.ru

Dmitrii Yu. Shemetov, Head of the Day Patient Department of Antitumor Drug Therapy, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4370-6218>; onco74@chelonco.ru

Kseniya O. Semenova, Oncologist, the Day Patient Department of Antitumor Drug Therapy, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-0764-7790>; onco74@chelonco.ru

Viacheslav A. Chubenko, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2 (Solid Tumors), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68a, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6644-6687>; vchubenko@me.com

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

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy of the Institute of Postgraduate Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russia; Oncologist of the Surgical Department No. 8, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Olga Yu. Novikova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Regional Clinical Center of Oncology; 164, Voronezhskoe Shosse, Khabarovsk, 680042, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0950-0648>; ulitka70@mail.ru

Rashida V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Faculty of Medicine, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Specialist in Clinical Oncology, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alley St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4447-9458>; orlova_rashida@mail.ru

Natalia V. Popova, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alley St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3241-6460>; nvpopova@yandex.ru

Artur S. Antipin, Oncologist, Oncological Day Hospital for Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42, Blucher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3147-7023>; aachemojob@gmail.com

Miliausha R. Mukhitova, Cand. Sci. (Med.), Head of Day Hospital No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary named after Professor M.Z. Sigal; 29, Siberian Tract St., Kazan, 420029, Republic of Tatarstan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0741-624X>; Mukhitova.m.r@gmail.com

Andrey A. Tarkhanov, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9584-0859>; andrey.tarkhanov@gmail.com

Kseniya E. Kiseleva, Oncologist of Outpatient Department, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary; 29, Sobolev St., Ekaterinburg, 620039, Russia; ksenkw@yandex.ru

Возможности иммунотерапии метастатического рака шейки матки

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Ш.И. Мусин¹, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, В.А. Чашин¹, Д.О. Липатов², А.А. Измаилов¹

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

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

Резюме

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из распространенных опухолевых заболеваний у женщин, составляя 9,8% всех неоплазий у женщин. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило применение пембролизумаба с антителами, ингибирующими PD-1, для лечения РШМ после клинического испытания KEYNOTE-158. Ингибиторы PD-L1/PD-1 показали многообещающие результаты в отношении ЧОО у пациенток с РШМ. В статье представлен клинический случай лучения пембролизумабом пациентки с метастатическим РШМ с прогрессией после лучевой терапии, эвисцерации органов малого таза. Пациентке было проведено ИГХ-исследование опухолевого материала, выявлено наличие экспрессии PDL1 более 1% по данным анализа с антителом 22C3. Согласно инструкции к препарату Пемброриа® было решено начать системную химиотерапию в следующем режиме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC5 и пембролизумаб в дозе 200 мг один раз в три недели. После третьего курса проведено контрольное МРТ-исследование. Констатирован частичный ответ по критериям iRECIST. После шестого курса терапии цитостатики отменены, пациентка продолжила монотерапию пембролизумабом по 200 мг раз в три недели. На контрольной МРТ после 10 мес. терапии опухолевый конгломерат в правой запирательной ямке не определяется, констатирован полный ответ. В приведенном наблюдении анти-PD1-терапия метастатического РШМ позволила достичь полной ремиссии заболевания. Отмечено снижение количества нежелательных явлений, улучшение общего состояния пациентки. Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует эффективность терапии пембролизумабом у пациенток с распространенным РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммунотерапия, лекарственная терапия, ингибиторы PD-L1/PD-1, пембролизумаб

Для цитирования: Меньшиков КВ, Султанбаев АВ, Мусин ШИ, Меньшикова ИА, Султанбаева НИ, Чашин ВА, Липатов ДО, Измаилов АА. Возможности иммунотерапии метастатического рака шейки матки. *Медицинский совет*. 2023;17(22):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2023-446>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunotherapeutic options for management of metastatic cervical cancer

Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Shamil I. Musin¹, Irina A. Menshikova², Nadezda I. Sultanbaeva¹, Aleksandr V. Chashchin¹, Danila O. Lipatov², Adel A. Izmailov¹

¹ Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Cervical cancer (CC) remains one of the common tumour diseases of women. It accounts for 9.8% of all neoplasia in women. The Food and Drug Administration approved pembrolizumab with PD-1 inhibitor antibodies for the treatment of RSM following the KEYNOTE-158 clinical trial. PD-L1/PD-1 inhibitors have shown promising results against objective response rate in female patients with CC. A clinical case of pembrolizumab treatment of a patient with metastatic CC with progression after radiotherapy and pelvic organ evisceration is described. The patient underwent IHC examination of the tumour material and was found to have PDL1 expression of more than 1% according to the 22C3 antibody assay. According to the instructions for Pembrolizumab® it was decided to start systemic chemotherapy in the regimen of paclitaxel 175 mg/m², carboplatin AUC5 and pembrolizumab at a dose of 200 mg every three weeks. After the third course, a control MRI study was performed. A partial response according to iRECIST criteria was confirmed. After the sixth course of therapy cytostatics were cancelled, the patient continued monotherapy with pembrolizumab 200 mg once every three weeks. At the control MRI after 10 months of therapy, the tumour conglomerate in the right hindbrain fossa was not detected and a complete response was confirmed. In the given observation anti-PD1 therapy and metastatic CC allowed to achieve complete remission of the disease. Thus, the clinical observation demonstrates the efficacy of pembrolizumab therapy in patients with advanced CC.

Keywords: cervical cancer, immunotherapy, drug therapy, PD-L1/PD-1 inhibitors, pembrolizumab

For citation: Menshikov KV, Sultanbaev AV, Musin ShI, Menshikova IA, Sultanbaeva NI, Chashchin VA, Lipatov DO, Izmailov AA. Immunotherapeutic options for management of metastatic cervical cancer. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-446>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире рак шейки матки (РШМ) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин, занимая четвертое место после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого. По оценкам GLOBOCAN 2020, во всем мире было зарегистрировано приблизительно 604 000 новых случаев рака шейки матки и 342 000 смертей [1]. Частота РШМ после лечения дисплазии составляет менее 1%, а смертность – менее 0,5% [2]. Тенденция к росту заболеваемости в развивающихся странах объясняется ранним началом половой жизни, определенным сексуальным поведением, таким как большое число половых партнеров, ранний возраст первого полового акта, нечастое использование презервативов, множественные беременности, инфекции, ассоциированные с хламидиозом, а также иммуносупрессия при ВИЧ, которая связана с более высоким риском заражения вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3]. Подсчитано, что 10–15% женщин имеют онкогенные типы ВПЧ [4]. Таким образом, вирус папилломы человека является одним из этиологических факторов развития РШМ.

Тактика лечения РШМ в значительной степени зависит от распространенности процесса, но при этом применение стандартных методов лечения позволяет достичь высокую 5-летнюю выживаемость, что при метастазах достигает лишь 20%, а при ранних стадиях заболевания 90% и более [5, 6]. Если при ранних стадиях РШМ хирургические методы лечения в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией позволяют достичь длительного контроля над заболеванием, то при метастатическом процессе возможности терапии ограничиваются противоопухолевой лекарственной терапией [7–10]. Низкие показатели общей выживаемости (ОВ) и выраженные побочные эффекты от применения стандартных методов химиотерапии требуют разработку новых химиопрепаратов для лечения распространенного РШМ. На фоне успехов в разработке инновационных противоопухолевых препаратов активно внедряются ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ), которые поменяли парадигму лечения ЗНО и дают надежду на улучшение результатов лечения РШМ.

ИКТ PD-1 и CTLA-4 при РШМ могут рассматриваться как одна из эффективных опций. Известно, что при различных злокачественных новообразованиях ИКТ позволяют достичь длительного контроля над заболеванием [11, 12]. При терапии распространенного РШМ значительное улучшение по контролю над заболеванием было продемонстрировано по результатам применения пембролизумаба в клиническом исследовании KEYNOTE-158. В данное исследование было включено 98 пациенток с ранее леченным распространенным РШМ, которые до прогрессии заболевания каждые 3 нед. получали пембролизумаб в дозе 200 мг. При этом у 82 пациенток в опухолевых тканях была определена PD-L1-позитивная экспрессия. Частота объективных ответов (ЧОО) в данном исследовании составила 12,2%. Следует отметить, что у всех

пациенток с полным и частичным ответом определен PD-L1-положительный статус опухоли. Таким образом, предиктором ответа на иммунотерапию пембролизумабом является позитивный PD-L1-статус. В последующем у пациенток с РШМ ингибиторы PD-L1/PD-1 показали многообещающие результаты в отношении достижения ЧОО [13]. У пациенток с рецидивирующим или метастатическим РШМ в дальнейших клинических исследованиях ниволумаб и пембролизумаб продемонстрировали свою эффективность и удовлетворительную переносимость [13, 14].

В следующее исследование III фазы KEYNOTE-826 включались пациентки с рецидивирующим и метастатическим РШМ в соотношении 1:1 для терапии пембролизумабом (200 мг) или плацебо в комбинации с химиотерапией [15]. В исследование было включено 617 пациенток, у которых оценивались первичные конечные точки: выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ. У 548 пациенток (*рис. 1*) с положительным результатом PD-L1 медиана ВБП составила 10,4 мес. в группе пембролизумаба и 8,2 мес. в группе плацебо (коэффициент риска прогрессирования заболевания или смерти – 0,62; 95%-ный доверительный интервал [ДИ] от 0,50 до 0,77; $P < 0,001$).

У 617 пациентов в общей популяции, получавших лечение, ВБП составила 10,4 мес. и 8,2 мес. соответственно (отношение рисков 0,65; 95% ДИ 0,53–0,79; $P < 0,001$). У 317 пациентов с положительным результатом экспрессии PD-L1, равным 10 или более, ВБП составила 10,4 мес. и 8,1 мес. соответственно (отношение рисков 0,58; 95% ДИ 0,44–0,77; $P < 0,001$). ОВ через 24 мес. составила 53,0% в группе пембролизумаба и 41,7% – в группе плацебо (отношение риска смерти 0,64; 95% ДИ от 0,50 до 0,81; $P < 0,001$); 50,4% и 40,4% (отношение рисков 0,67; 95% ДИ 0,54–0,84; $P < 0,001$), а также 54,4% и 44,6% (отношение рисков 0,61; 95% ДИ 0,44–0,84; $P = 0,001$) соответственно.

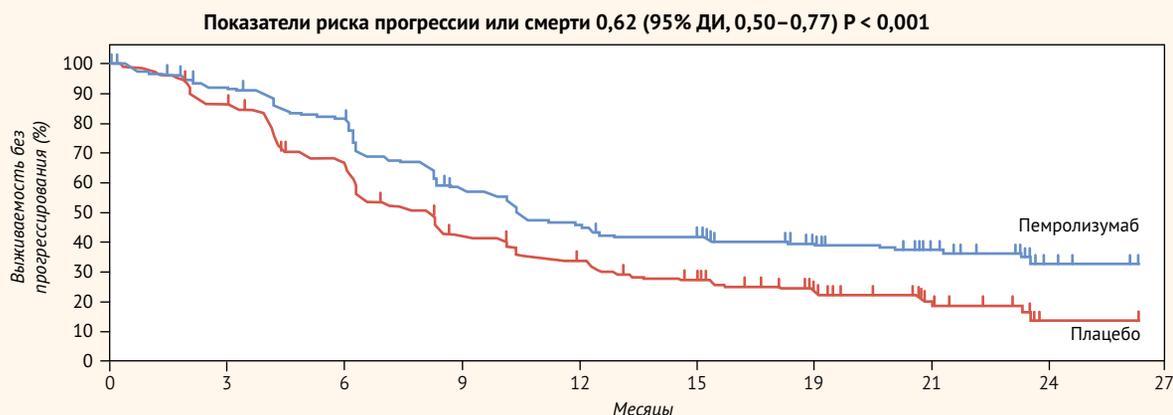
На *рис. 1* продемонстрировано преимущество комбинации химиотерапии и пембролизумаба при РШМ.

В этом исследовании достигнуты все первичные конечные точки. Все кривые ВБП и ОВ начали расходиться примерно через месяц и продолжали расходиться с течением времени в пользу пациентов, получающих пембролизумаб.

1 ноября 2023 г. в *Journal of Clinical Oncology* опубликованы финальные данные по ОВ пациенток в исследовании KEYNOTE-826. При медиане наблюдения 39,1 мес. в общей популяции пациенток отмечено достоверное увеличение медианы ОВ – 26,4 мес. в группе пембролизумаба против 16,8 мес. в группе плацебо (HR 0,63; 95% ДИ 0,52–0,77). Дополнительный анализ показал выигрыш только в PD-L1+ (CPS > 1) популяции пациенток – HR 0,63 (95% ДИ 0,45–0,86), в то время как PD-L1-негативные пациентки не выигрывали от применения пембролизумаба (HR 0,87; 95% ДИ 0,50–1,52) [16].

С целью улучшения возможности контроля над заболеванием продолжают исследования других ингибиторов PD-1 и PD-L1 как в качестве монотерапии, а также как часть комбинированной терапии РШМ: атезолизумаб, бальстиламаб, камрелизумаб, цемиплимаб и ниволумаб [17–25].

- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования у пациенток с раком шейки матки с PDL-1 CPS более 1% [16]
- **Figure 1.** Progression-free survival in female patients with PDL1-positive cervical cancer (CPS >1%) [16]



Риск прогрессии и смерти

Пембролизумаб	273	238	208	143	112	101	66	34	10	0
Плацебо	275	229	170	103	81	63	38	13	1	0

Среди ИКТ для лечения метастатического РШМ основным препаратом, показавшим свое преимущество перед стандартными методами лечения, является пембролизумаб.

В свою очередь, биотехнологическая компания BIOCAD получила регистрационное удостоверение Минздрава РФ на биоаналог препарата пембролизумаб с торговым наименованием Пемброриа®, – информация об этом размещена 2 декабря на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС). Ниже мы приводим клиническое наблюдение эффективности препарата Пемброриа® у пациентки с метастатическим РШМ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка считает себя больной с сентября 2016 г., когда впервые был выявлен инвазивный РШМ. 27.09.2016 г. в РКОД выполнена диатермоконизация шейки матки. Диагноз верифицирован морфологически как плоскоклеточная карцинома.

По данным проведенного обследования (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) определена распространенность заболевания.

Таким образом, установлен первичный диагноз: «Рак шейки матки ст. IIB T2BN0M0».

В период с 7.11.2016 по 29.12.2016 г.: химиолучевое лечение – ДЛТ 46 Гр, внутрисполостная ЛТ 50 Гр. Три инфузии цисплатина по 50 мг, суммарная доза 150 мг как радиосенсибилизация.

В основу выбора тактики лечения легли разработанные методы лучевой терапии (ЛТ), среди которых большинство подходов использовано совместно с химиотерапией в качестве различных комбинаций [26–34].

Прогрессия заболевания констатирована с июля 2017 г., когда по данным МРТ выявлено наличие рецидивной опухоли в малом тазу с вовлечением мочевого пузыря, прямой кишки и прорастанием до стенок таза.

В настоящее время на IVA-стадии РШМ, при которой поражается мочевой пузырь и/или прямая кишка, единственной хирургической операцией после неoadьювантной химиолучевой терапии является экзентерация органов малого таза [35]. Хотя радикальная хирургия и лучевая терапия представляют собой эффективные методы лечения, у трети пациентов на всех стадиях вместе взятых развивается прогрессирующее или рецидивирующее заболевание, наиболее частым местом рецидива которых является область малого таза [35]. Частота рецидивов рака шейки матки колеблется от 11 до 22% при Ib-IIa-стадиях по FIGO и от 28 до 64% – при IIb-IVa-стадиях по FIGO [35]. При рецидивирующем раке шейки матки повторная лучевая терапия на те же анатомические участки противопоказана, а химиотерапия больше не эффективна из-за отсутствия васкуляризации [36]. Единственным методом радикального лечения остается экзентерация органов малого таза. В 1948 г. А. Brunschwig опубликовала первую серию работ по удалению органов малого таза с высокой послеоперационной летальностью [37].

Таким образом, 29.11.2017 г. пациентке произведена экзентерация органов малого таза с формированием илио-кондуита по Брикеру, сигмостомия. Морфологически установлено наличие плоскоэпителиального неороговевающего рака шейки матки с прорастанием в тело матки, мочевого пузыря, явлениями распада. Послеоперационный период без осложнений, пациентка была выписана на 12-е сут. из стационара. До 2022 г. пациентка находилась на динамическом наблюдении.

По данным контрольного обследования от 11.12.2022 г. прогрессия заболевания. По данным МРТ выявлены конгломераты внутритазовых лимфоузлов, включая запирающие справа размерами 38 x 47 мм, которые были расценены как таргетные (рис. 2).

На момент прогрессирования заболевания пациентка предъявляла жалобы на слабость, болевой синдром, купирующийся трамадолом. Статус по ECOG составлял 2 балла.

Пациентке проведено ИГХ-исследование опухолевого материала, выявлено наличие экспрессии PDL1 более 1% по данным анализа с антителом 22C3. Согласно инструкции к препарату Пемброриа® было решено начать системную химиотерапию в следующем режиме: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC5 и пембролизумаб в дозе 200 мг один раз в три недели.

На фоне проводимой терапии после второго курса отмечены следующие нежелательные явления: анемия III ст., лейкопения II ст., нейтропения II ст. По поводу анемии потребовалось проведение гемотрансфузии в условиях стационара в объеме двух доз эритроцитарной взвеси. После купирования нежелательных явлений пациентка продолжила терапию пембролизумабом и цитостатиками. Иммуноопосредованных нежелательных явлений на тот момент выявлено не было.

После третьего курса проведено контрольное МРТ-исследование. Отмечен регресс таргетного очага до 23 x 8 мм (рис. 3). Констатирован частичный ответ по критериям iRECIST. Решено продолжить химиотерапию до 6 курсов с последующей монотерапией пембролизумабом. Во время лечения в клинических анализах крови отмечалась анемия до I ст., тромбоцитопения I ст., по этому поводу были выполнены подкожные инъекции

дарбопоэтина 500 мкг; нейтропения II ст. купировалась введением лейкостима 3,6 мкг/мл.

После шестого курса терапии цитостатики отменены, пациентка продолжила монотерапию пембролизумабом по 200 мг один раз в три недели. На фоне терапии отмечены явления гипотиреоза II ст., пациентка начала заместительную терапию L-тироксином по 75 мг в сутки. Отмена пембролизумаба не проводилась. На контрольной МРТ после 10 мес. терапии опухолевый конгломерат в правой запирающей ямке не определяется, констатирован полный ответ (рис. 4).

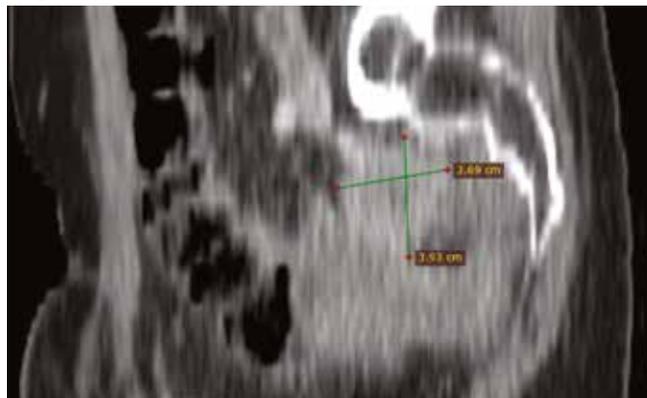
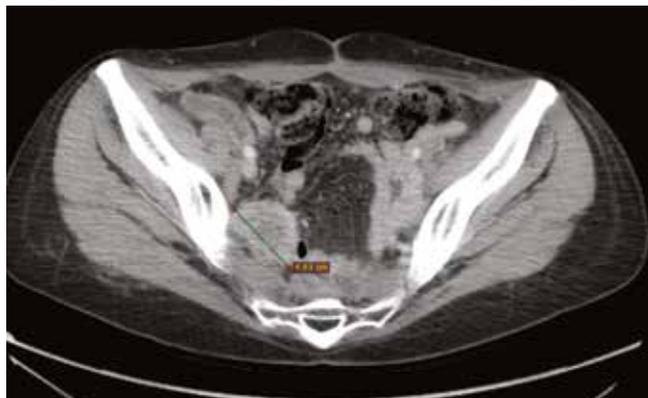
На данный момент пациентка получает терапию только пембролизумабом в монорежиме. Отмечается удовлетворительная переносимость, нежелательных явлений и серьезных клинически значимых явлений не отмечается. Данное лечение планируется до прогрессии основного заболевания или непереносимой токсичности.

ОБСУЖДЕНИЕ

РШМ остается одним из распространенных опухолевых заболеваний у женщин. Он составляет 9,8% всех неоплазий у женщин. Выживаемость с данным диагнозом зависит от распространенности процесса и правильного

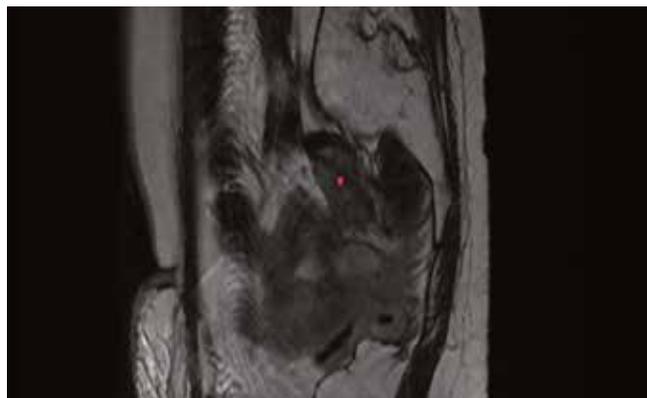
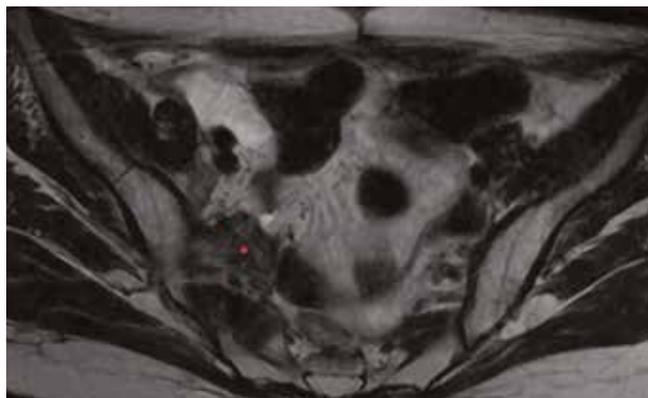
● **Рисунок 2.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза. Конгломерат метастатических лимфоузлов запирающей справа, 38 x 47 мм

● **Figure 2.** Pelvic floor magnetic resonance imaging. Right-sided conglomerate metastatic obturator lymph nodes, 38 x 47 mm

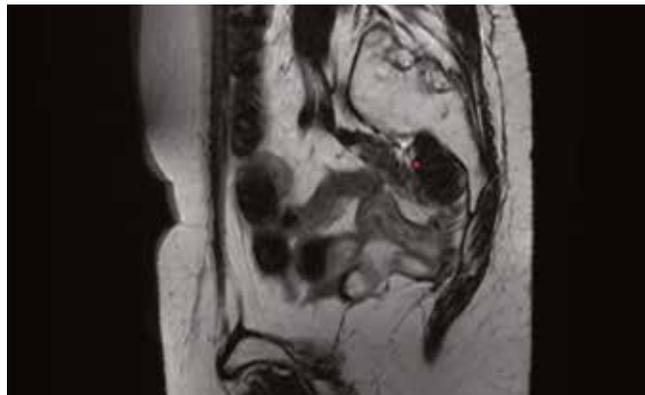
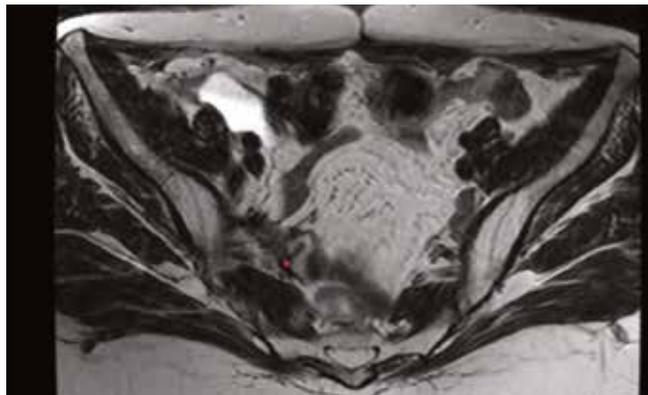


● **Рисунок 3.** Контрольная магнитно-резонансная томография органов малого таза после трех курсов терапии. Конгломерат метастатических лимфоузлов запирающей справа, 23 x 18 мм

● **Figure 3.** Check-up pelvic floor magnetic resonance imaging after three courses of therapy. Right-sided conglomerate metastatic obturator lymph nodes, 23 x 18 mm



- **Рисунок 4.** Контрольная магнитно-резонансная томография органов малого таза после 10 мес. терапии. Конгломерат метастатических лимфоузлов запирающих справа не определяется
- **Figure 4.** Check-up pelvic floor magnetic resonance imaging after 10-month therapy. No right-sided conglomerate metastatic obturator lymph nodes were found



подхода к лечению [38]. В приведенном клиническом наблюдении локальный метод лечения, такой как химиолучевая терапия, не привел к ожидаемому результату. Частота рецидивов РШМ после проведенной лучевой терапии зависит от стадии заболевания и колеблется от 11 до 22% при Ib-IIa-стадиях по FIGO и от 28 до 64% – при IIb-IVa-стадиях по FIGO [35]. В приведенном наблюдении стадия заболевания на момент установления диагноза была IIb по FIGO и риск прогрессии был значителен.

Прогрессия была констатирована через 7 мес. после окончания лучевой терапии. С учетом локального рецидива и отсутствия отдаленных метастазов пациентке было предложено хирургическое лечение в объеме эвисцерации малого таза. В одном из исследований, посвященных эвисцерации малого таза при РШМ, продемонстрированы следующие результаты: медиана ОВ составила 28,5 мес. (диапазон – 9–96 мес.), а медиана безрецидивной выживаемости – 23 мес. (диапазон – 4–96 мес.). Пятилетняя ОВ и безрецидивная выживаемость составили 48% и 40% соответственно.

Рецидив заболевания у пациентки после эвисцерации органов малого таза был зарегистрирован через 63 мес. Вариантом выбора лечебной тактики явилась системная терапия. В исследовании III фазы для рецидивирующего или метастатического РШМ было продемонстрировано преимущество добавления пембролизумаба к химиотерапии на основе препаратов платины. После 10 мес. терапии у пациентки зарегистрирован полный ответ. В регистрационном исследовании процент пациентов с подтвержденным ответом, согласно обзору

исследователей, был выше в группе пембролизумаба, чем в группе плацебо, среди пациентов с CPS, равным 1 или более (68,1% против 50,2%) [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире РШМ продолжает оставаться одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований у женщин, занимая четвертое место после рака молочной железы, колоректального рака и рака легкого. Подходы к лечению и результаты терапии у пациенток в значительной степени зависят от стадии заболевания на момент постановки диагноза. В приведенном клиническом наблюдении пациентка прогрессировала после химиолучевой терапии и перенесла эвисцерацию органов малого таза. При прогрессировании заболевания после эвисцерации органов малого таза пациентке проведено 6 курсов химиотерапии на основе препаратов платины и иммунотерапии препаратом пембролизумаб. Достигнут полный ответ. В приведенном наблюдении анти-PD1-терапия метастатического РШМ позволила достичь полной ремиссии заболевания. Отмечен контроль нежелательных явлений и улучшение общего состояния пациентки. Таким образом, клиническое наблюдение демонстрирует эффективность терапии препаратом Пемброриа® у пациенток с распространенным РШМ.



Поступила / Received 18.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2023
Принята в печать / Accepted 11.11.2023

Список литературы / References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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>.
2. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaides E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet.* 1997;349(9057):978–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08295-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08295-5).
3. Gustafsson L, Pontén J, Bergström R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer.* 1997;71(2):159–165. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9139836>.
4. Vaisy A, Lotfinejad S, Zhian F. Risk of cancer with combined oral contraceptive use among Iranian women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(14):5517–5522. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.14.5517>.
5. Ferrall L, Lin KY, Roden RBS, Hung CF, Wu TC. Cervical Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res.* 2021;27(18):4953–4973. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2833>.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.

7. Petignat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. *BMJ*. 2007;335(7623):765–768. <https://doi.org/10.1136/bmj.39337.615197.80>.
8. Šarenac T, Mikov M. Cervical Cancer, Different Treatments and Importance of Bile Acids as Therapeutic Agents in This Disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:484. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00484>.
9. Mackay HJ, Wenzel L, Mileskin L. Nonsurgical management of cervical cancer: locally advanced, recurrent, and metastatic disease, survivorship, and beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e299–309. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e299.
10. Serkies K, Jassem J. Systemic therapy for cervical carcinoma – current status. *Chin J Cancer Res*. 2018;30(2):209–221 <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2018.02.04>.
11. Callahan MK, Flaherty CR, Postow MA. Checkpoint Blockade for the Treatment of Advanced Melanoma. *Cancer Treat Res*. 2016;167:231–250. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22539-5_9.
12. Lyford-Pike S, Peng S, Young GD, Taube JM, Westra WH, Akpeng B et al. Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2013;73(6):1733–1741. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2384>.
13. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470–1478. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.01265>.
14. Woelber L, Mathey S, Prieske K, Kuerti S, Hillen C, Burandt E et al. Targeted Therapeutic Approaches in Vulvar Squamous Cell Cancer (VSCC): Case Series and Review of the Literature. *Oncol Res*. 2021;28(6):645–659. <https://doi.org/10.3727/096504020X16076861118243>.
15. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1856–1867. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435>.
16. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, Dubot C, Caceres MV, Hasegawa K et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol*. 2023;JCO2300914. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00914>.
17. Friedman CF, Snyder Charen A, Zhou Q, Carducci MA, Buckley De Meritens A, Corr BR et al. Phase II study of atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with advanced cervical cancer. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001126. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001126>.
18. O'Malley DM, Oaknin A, Monk BJ, Selle F, Rojas K, Gladieff L et al. Phase II study of the safety and efficacy of the anti-PD-1 antibody balstilimab in patients with recurrent and/or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2021;163(2):274–280. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.08.018>.
19. Lan C, Shen J, Wang Y, Li J, Liu Z, He M et al. Camrelizumab Plus Apatinib in Patients With Advanced Cervical Cancer (CLAP): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4095–4106. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01920>.
20. Rischin D, Gil-Martin M, González-Martin A, Braña I, Hou JY, Cho D et al. PD-1 blockade in recurrent or metastatic cervical cancer: Data from cemiplimab phase I expansion cohorts and characterization of PD-L1 expression in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2020;159(2):322–328. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.08.026>.
21. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS et al. VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG3016/ENGOT-cx9: interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma. *Ann Oncol*. 2021;32(7):940–941. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)01147-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)01147-9/fulltext).
22. Naumann RW, Hollebécque A, Meyer T, Devlin MJ, Oaknin A, Kerger J et al. Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2825–2834. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00739>.
23. Naumann RW, Oaknin A, Meyer T, Lopez-Picazo JM, Lao C, Bang Y-J et al. Efficacy and safety of nivolumab (Nivo) plus ipilimumab (Ipi) in patients (pts) with recurrent/metastatic (R/M) cervical cancer: results from CheckMate 358. *Ann Oncol*. 2019;30(5):898–899. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)60419-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)60419-9/fulltext).
24. Tamura K, Hasegawa K, Katsumata N, Matsumoto K, Mukai H, Takahashi S et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with uterine cervical cancer, uterine corpus cancer, or soft tissue sarcoma: Multicenter, open-label phase 2 trial. *Cancer Sci*. 2019;10(9):2894–2904. <https://doi.org/10.1111/cas.14148>.
25. Santin AD, Deng W, Frumovitz M, Buza N, Bellone S, Huh W et al. Phase II evaluation of nivolumab in the treatment of persistent or recurrent cervical cancer (NCT02257528/NRG-GY002). *Gynecol Oncol*. 2020;157(1):161–166. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.034>.
26. Kumar L, Kaushal R, Nandy M, Biswal BM, Kumar S, Kriplani A et al. Chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer: a randomized study. *Gynecol Oncol*. 1994;54(3):307–315. <https://doi.org/10.1006/gyno.1994.1215>.
27. Tabata T, Takeshima N, Nishida H, Hirai Y, Hasumi K. A randomized study of primary bleomycin, vincristine, mitomycin and cisplatin (BOMP) chemotherapy followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in stage IIIB and IVA squamous cell carcinoma of the cervix. *Anticancer Res*. 2003;23(3C):2885–2890. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12926129>.
28. Tattersall MH, Ramirez C, Coppleson M. A randomized trial of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy in stage Ib-IIa cervical cancer patients with pelvic lymph node metastases. *Gynecol Oncol*. 1992;46(2):176–181. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90251-d](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90251-d).
29. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirisilpa A, Wong F, Azhar T et al. Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association. *J Clin Oncol*. 1995;13(2):444–451. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.2.444>.
30. Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V et al. Cisplatin Chemoradiotherapy vs Radiotherapy in FIGO Stage IIIB Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):506–513. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5179>.
31. Zuliani AC, Esteves SC, Teixeira LC, Teixeira JC, de Souza GA, Sarian LO. Concomitant cisplatin plus radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy versus radiotherapy alone for stage IIIB epidermoid cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):542–547. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.1205>.
32. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, Lertsanguansinchai P, Kongthanasat Y, Tangkarat S, Visetsiri E. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1226–1232. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)04405-x](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)04405-x).
33. Wang S, Zhang DS, Pan T, Liu S, Wang MK. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy on advanced cervical cancer. *Chin J Cancer*. 2010;29(11):959–963. <https://doi.org/10.5732/cjc.010.10186>.
34. Chiara S, Bruzzone M, Merlini L, Bruzzi P, Rosso R, Franzone P et al. Randomized study comparing chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in FIGO stage IIB-III cervical carcinoma. GONO (North-West Oncologic Cooperative Group). *Am J Clin Oncol*. 1994;17(4):294–297. <https://doi.org/10.1097/00000421-199408000-00003>.
35. Sardain H, Lavoué V, Foucher F, Levêque J. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(4):315–329. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.01.004>.
36. Marnitz S, Köhler C, Müller M, Behrens K, Hasenbein K, Schneider A. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1023–1030. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.06.027>.
37. Brunschwig A. Complete excision of pelvic viscera for advanced carcinoma; a one-stage abdominoperineal operation with end colostomy and bilateral ureteral implantation into the colon above the colostomy. *Cancer*. 1948;1(2):177–183. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18875031>.
38. Меньшиков КВ, Липатов ОН, Султанбаев АВ, Измайлов АА, Мусин ШИ, Ахметгареева КТ. Клинический случай иммунотерапии метастатического рака шейки матки. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(6):93–97. Режим доступа: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2020.pdf.
Menshikov KV, Lipatov ON, Sultanbaev AV, Izmailov AA, Musin SHI, Akhmetgarayeva KT. A Clinical case of immunotherapy of metastatic cervical cancer. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(6):93–97. Available at: https://www.mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2020.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин

Концепция и дизайн исследования – К.В. Меньшиков

Написание текста – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин

Сбор и обработка материала – К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова

Обзор литературы – **Н.И. Султанбаева**

Перевод на английский язык – **Д.О. Липатов**

Анализ материала – **К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, В.А. Чащин**

Статистическая обработка – **И.А. Меньшикова**

Редактирование – **Д.О. Липатов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **А.В. Султанбаев, А.А. Измаилов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin**

Study concept and design – **Konstantin V. Menshikov**

Text development – **Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev Shamil I. Musin**

Collection and processing of material – **Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Irina A. Menshikova**

Literature review – **Nadezda I. Sultanbaeva**

Translation into English – **Danila O. Lipatov**

Material analysis – **Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin**

Statistical processing – **Irina A. Menshikova**

Editing – **Danila O. Lipatov**

Approval of the final version of the article – **Alexander V. Sultanbaev, 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; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

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

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

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

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

Чащин Александр Владимирович, врач-онколог хирургического отделения №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-4428-8360>; kmenshikov80@bk.ru

Липатов Данила Олегович, студент лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com

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 Oncologic Dispensary; 71/3, 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, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Irina A. Menshikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, 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 Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru

Aleksandr V. Chashchin, Oncologist of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4428-8360>; kmenshikov80@bk.ru

Danila O. Lipatov, Student of the Faculty of Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncologic Dispensary; 71/3, October Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Энтректиниб в лечении ROS 1-позитивного рака легкого

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

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

Возможности в лечении больных немелкоклеточным раком легкого постоянно расширяются – благодаря технологии высокопроизводительного секвенирования мы открываем новые мишени в опухоли для лекарственного воздействия, как следствие, появляются новые таргетные препараты, некоторые из них имеют несколько точек приложения. Многоцелевые препараты обладают рядом преимуществ и поэтому стали основным направлением разработки лекарств. Энтректиниб – это пероральный низкомолекулярный ингибитор мультикиназного действия, блокирующий сразу три мишени – рецепторы тирозинкиназ ROS1, NTRK1/2/3 и ALK, в 2023 г. был одобрен Минздравом РФ для лечения взрослых пациентов с ROS1-положительным метастатическим немелкоклеточным раком легкого. Эту форму рака легкого относят к редким орфанным заболеваниям. Встречается, как правило, у людей более молодого возраста (около 50 лет), чаще у женщин и некурящих. До недавнего времени мы располагали единственным активным таргетным препаратом – кризотинибом. Он обеспечивал достаточно высокую непосредственную эффективность и длительный контроль за болезнью. Однако его интракраниальная активность проспективно не оценивалась, а ретроспективный анализ показал скромные результаты. От своего конкурента энтректиниб отличается высокая интракраниальная активность, а, как известно, метастатическое поражение головного мозга у больных с активирующими мутациями встречается довольно часто. При сопоставимых показателях объективного ответа, его длительности и времени до прогрессирования энтректиниб обеспечивает более высокий уровень интракраниального контроля и снижает риски прогрессирования в ЦНС у больных, не имевших метастазов в головной мозг на начало терапии. Энтректиниб демонстрирует хорошую переносимость.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, таргетная терапия, NTRK1/2/3, ROS1 перестройки, интракраниальный ответ, энтректиниб

Для цитирования: Реутова ЕВ, Лактионов КК. Энтректиниб в лечении ROS1-позитивного рака легкого. *Медицинский совет.* 2023;17(22):57–62. <https://doi.org/10.21518/ms2023-421>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Entrectinib in the treatment of ROS 1-positive lung cancer

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

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

The possibilities in the treatment of patients with non-small cell lung cancer are constantly expanding – thanks to high-performance genomic profiling methods, we are discovering new targets in the tumor for drug action, as a result, new targeted drugs appear, some of them have several application points. Multipurpose drugs have a number of advantages and therefore have become the main direction of drug development. Entrectinib is an oral low molecular weight multikinase inhibitor that blocks three targets at once – the receptors of tyrosine kinases ROS1, NTRK1/2/3 and ALK, in 2023 was approved by the Ministry of Health of the Russian Federation for the treatment of adult patients with ROS1-positive metastatic non-small cell lung cancer. This form of lung cancer is classified as a rare orphan disease, which usually occurs in younger people (about 50 years old), more often in women and non-smokers. Until recently, we had the only active targeted drug – crizotinib. It provided a sufficiently high immediate effect and long-term control of the disease. However, its intracranial activity was not evaluated prospectively, and a retrospective analysis showed modest results. Entrectinib is distinguished from its competitor by high intracranial activity, and, as is known, metastatic brain damage in patients with activating mutations is quite common. With comparable indicators of objective response, its duration and time to progression, entrectinib provides a high level of intracranial control and reduces the risks of progression in the central nervous system in patients who did not have brain metastases at the beginning of therapy. In addition, entrectinib demonstrates good tolerability.

Keywords: non-small cell lung cancer, targeted therapy, NTRK1/2/3, ROS1 rearrangements, intracranial response, entrectinib

For citation: Reutova EV, Laktionov KK. Entrectinib in the treatment of ROS1-positive lung cancer. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(22):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-421>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Транслокация гена ROS1 – один из драйверов онкогенеза немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [1–4]. Этот вид генетического нарушения относят к редким, встречается всего в 1–2% случаев [5–7]. Однако, учитывая высокую заболеваемость НМРЛ, его нельзя недооценивать. Подобно другим известным активирующим мутациям при НМРЛ, транслокация ROS1 ассоциирована с частым метастатическим поражением головного мозга – у 40% пациентов [8–11].

Кризотиниб был первым одобренным ингибитором тирозинкиназ (ТКИ) для лечения больных с ROS1-позитивным НМРЛ. Основанием для этого послужили результаты исследования PROFILE1001 с участием 53 пациентов, у 72% из них был достигнут объективный эффект (ОЭ), включая 11% полных эффектов (ПЭ), медиана длительности ответа (ДО) составила 24,7 мес., медиана времени без прогрессирования (ВБП) – 19,3 мес., общая выживаемость (ОВ) – 51,4 мес. при более чем 5-летнем наблюдении [12]. Эти данные однозначно демонстрируют преимущество таргетной терапии у больных НМРЛ с транслокацией ROS1 над стандартной полихимиотерапией.

Еще в одном проспективном исследовании второй фазы среди азиатских пациентов были получены сходные результаты – ОЭ 72% (ПЭ 17%), ДО – 19,7 мес., медиана ВБП – 15,9 мес., ОВ – 32,5 мес. [11].

И в европейской популяции (исследование EUROS1) кризотиниб также подтвердил свою эффективность при ROS1-позитивном НМРЛ [13].

Наличие метастазов в головной мозг не влияло на непосредственную эффективность – общий ОЭ был одинаково высоким – 66,7% у больных с метастазами в ЦНС и 69,6% у больных без поражения головного мозга, однако, медиана ВБП в первой группе была существенно ниже – 9,4 мес. против 20 мес. Однако отдельно оценка интракраниального ответа не проводилась.

Здесь уместно будет привести интересные результаты ретроспективного моноцентрового исследования, согласно которым у половины пациентов без поражения головного мозга в течение 2 лет терапии кризотинибом прогрессирование реализовалось именно метастазированием в ЦНС [10].

Мы уже упоминали, что ЦНС – одна из наиболее частых мишеней для метастазирования при ROS1-позитивном НМРЛ. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной способности кризотиниба проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [14], поскольку в процессе лечения кризотинибом часто именно ЦНС является первым очагом прогрессирования.

Таким образом, есть неудовлетворенная потребность в новых таргетных препаратах, обладающих интракраниальной активностью для лечения ROS1-позитивного НМРЛ.

Энтретиниб – мощный пероральный низкомолекулярный ингибитор мультикиназного действия, блокирующий сразу 3 мишени – рецепторы тирозинкиназ ROS1, NTRK1/2/3 и ALK, проникающий через ГЭБ и накапливающийся в ЦНС [15]. При разработке препарата удалось добиться повышения липофильности молекулы для улучшения ее проникновения через ГЭБ и снижения связывания с Р-гликопротеином для предотвращения обратного транспорта из ЦНС. Благодаря этим свойствам в тканях мозга концентрация препарата выше, чем в плазме [16–18]. В доклинических исследованиях активность энтретиниба в отношении ROS1-позитивных опухолей оказалась в 10–100 раз выше, чем у кризотиниба [19, 20].

Следует отметить, что первоначально препарат был одобрен к применению для лечения взрослых и детей, страдающих от злокачественных опухолей с перестройками в гене NTRK после прогрессирования на стандартной терапии. Частота подобных генетических нарушений при НМРЛ составляет всего 0,2% [21].

Первые результаты, подтверждающие эффективность энтретиниба при ROS1-позитивном НМРЛ, были получены в ходе 3 проспективных исследований 1–2 фаз (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2) [22, 23].

После 15 мес. наблюдения непосредственный ОЭ составил 67%, медианы ДО и ВБП были одинаковыми – 15,7 мес. В подгруппе больных с метастазами в ЦНС (n = 46) энтретиниб продемонстрировал длительный и высокий интракраниальный ответ (ДО – 12,9 мес. и ОЭ – 52%). Из 105 больных, не имевших исходно поражения ЦНС, только у 3 во время приема энтретиниба появились метастазы в ЦНС. Энтретиниб показал удовлетворительную переносимость с управляемым профилем токсичности.

В 2022 г. A. Drillon et al. опубликовали обновленные результаты применения энтретиниба у больных ROS1-позитивным НМРЛ, участвовавших в вышеупомянутых исследованиях, после почти 3-летнего наблюдения (29,1 мес.) [24].

Остановимся несколько подробнее на деталях этих исследований. Критерии включения были стандартные, к участию допускались пациенты старше 18 лет, с местнораспространенным или метастатическим ROS1-позитивным НМРЛ в удовлетворительном состоянии ECOG 0-2. Средний возраст больных составил 54,5 года, женщин было 65,7%, большинство пациентов никогда не курили – 64,5%. Это характерные черты, формирующие портрет пациента с ROS1-позитивным НМРЛ, описанный ранее и в других исследованиях [13].

Для определения транслокации ROS1 применяли реакцию флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенирование нового поколения (NGS). Разрешено было включать пациентов с бессимптомными или пролеченными контролируемыми метастазами в ЦНС.

Пациенты подразделялись на две когорты: не получавшие ранее ТКИ ROS1 (n = 168) и больные (STARTRK-2), ранее получавшие кризотиниб, с прогрессированием только в ЦНС (n = 18).

Энтректиниб назначался внутрь в дозе 600 мг/сут до рентгенологического прогрессирования, непереносимой токсичности или отзыва согласия на лечение. Прием препарата мог быть продолжен, несмотря на объективное прогрессирование, если исследователь предполагал клиническую пользу.

Основные цели исследований – ОЭ и ДО, вторичные – ВБП, ОВ. Дополнительные задачи – длительность интракраниального ответа.

Проводилось молекулярно-генетическое тестирование до начала и после окончания приема энтректиниба на опухолевой ДНК плазмы¹.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, не получавшие ранее ТКИ (n = 168)

Более половины пациентов, не получавших ранее таргетную терапию (63%), имели в анамнезе как минимум одну линию лекарственной терапии по поводу метастатического процесса. Исходно у 58 больных (35%) определялись метастазы в ЦНС. Лучевая терапия была проведена 27 пациентам (47%). При молекулярно-генетическом тестировании было идентифицировано 13 fusion-партнеров ROS1, самый частый – CD74 (43%).

ОЭ энтректиниба составил 68%, из них 13% – полный. Медиана времени до реализации ответа составила 1 мес., медиана ДО – 20,5 мес., у 65% больных – 12 и более мес. Медиана времени до прогрессирования была 15,7 мес. в общей популяции, 11,8 мес. – у больных с метастазами в ЦНС и 21,1 мес. – без метастазов в ЦНС. Ожидаемая ОВ – 47,8 мес., однолетняя ОВ – 81%.

Интракраниальная эффективность энтректиниба

У больных с измеряемыми метастазами в ЦНС (n = 25) интракраниальный ОЭ составил 80% (у 20 больных), включая 3 полных ответа. Длительность ответа была 12,9 мес.

Интракраниальный ответ у больных (с измеряемыми и неизменяемыми метастазами), не получавших ранее ЛТ или завершивших ее более чем за 6 мес. до начала приема энтректиниба, составил 48%. В группе больных после облучения головного мозга менее чем за 6 мес. до таргетной терапии ОЭ оказался 57%.

Время до интракраниального прогрессирования (учитывалось как прогрессирование со стороны ЦНС, так и смерть как событие) у всех больных с метастазами в ЦНС (изменяемыми и неизменяемыми) составило 8,4 мес.

Однолетняя выживаемость без интракраниального прогрессирования – 44%.

Время до прогрессирования в ЦНС (смертельные исходы исключены) у больных с имевшимися ранее метастазами по оценке исследователей было 13,6 мес.

Только у 5 из 105 больных, не имевших ранее метастазов в ЦНС, (4,5%) первое прогрессирование реализовалось в виде метастазов в головном мозге.

Таким образом, риск прогрессирования в ЦНС без предшествующего экстракраниального прогрессирования через 12 мес. составил 39% у больных с имевшимся поражением ЦНС, и только 1%, если метастазов в ЦНС ранее не было.

Энтректиниб у больных с прогрессированием в ЦНС на фоне терапии кризотинибом

В когорте было 18 пациентов, принимавших ранее кризотиниб: 16 (89%) получали его по поводу метастатического процесса и двое (11%) в качестве периоперационной терапии (нео- и адьювантной).

Пятнадцать больных получали кризотиниб непосредственно перед энтректинибом. Все пациенты были в удовлетворительном состоянии – ECOG 0-1, у половины из них было в анамнезе более 2 линий терапии по поводу метастатического процесса. Медиана длительности приема кризотиниба составила 12,4 мес. (2,5–49,0 мес.). У 61% больных был достигнут частичный эффект, у 22% – стабилизация была наилучшим ответом на терапию кризотинибом.

ОЭ после прогрессирования в ЦНС на фоне кризотиниба

У 2 пациентов (11%) был достигнут частичный эффект на терапии энтректинибом, полных эффектов не было. Длительность ответов составила 7,4 и 29,3 мес. У 4 (22%) была положительная динамика в пределах стабилизации, медиана времени до прогрессирования – 4,7 мес.

Однолетняя выживаемость составила 69%.

Интракраниальная эффективность

Независимая оценка интракраниальной эффективности была выполнена у 16 больных: 3 (19%) достигли ОЭ – 2 полных и 1 частичный ответ, с длительностью ответа от 7,4 до 23,9 мес. В подгруппе из 7 пациентов с измеряемыми очагами в ЦНС, у 1 (14%) был частичный интракраниальный ответ. Медиана времени до прогрессирования – 4,5 мес.

Безопасность

Оценка безопасности проведена у 224 пациентов. Нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, были зарегистрированы у 94%. Наиболее частыми НЯ 1–2-й степени оказались расстройство вкуса (40%), головное головокружение (37%) и запор (32%); НЯ 3-й степени – прибавка веса (11%). НЯ 4-й степени регистрировались редко, не было летальных исходов вследствие исследуемой терапии. Серьезные НЯ зарегистрированы у 33 больных (15%), самое частое – лихорадка (2%).

¹ NGS FoundationOne Liquid CDx assay, Foundation Medicine, Inc. FoundationOne®LiquidCDx. Available at: <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationoneliqid-cdx>.

В когорте больных, получавших энтректиниб после кризотиниба, не было выявлено новых НЯ.

Нейротоксичность, как правило, 1–2-й степени, в виде расстройства вкуса (у 41% больных), головокружения (у 37%) и парестезий (у 18%) проявлялась рано, медиана времени до появления симптомов составила 0,26 мес. В среднем проявления нейротоксичности сохранялись в течение 4,3 мес.

Такие осложнения, как нарушение функции печени и гематологическая токсичность купировались в течение месяца.

В целом НЯ были контролируемыми, обратимыми и не имели серьезных последствий.

Всего 12 пациентам (5%) энтректиниб был отменен из-за токсичности. Основной причиной была кардиотоксичность (2%). У 2 пациентов лечение было прекращено из-за нейротоксичности (лимбический энцефалит и миоклонус). Перерыв в лечении потребовался 37% больных, а редукция дозы – 34%. Интенсивность дозы в исследовании составила 91%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Энтректиниб в первой линии терапии у больных ROS1-позитивным метастатическим НМРЛ показал длительный контроль за болезнью. Медиана времени до прогрессирования на энтректинибе 15,7 мес. оказалась сопоставима с аналогичным показателем на кризотинибе – 15,9 мес. [7] и церетинибе – 19,3 мес. [25], но ниже чем на лорлатинибе – 21,0 мес. [26], репотректинибе – 24,6 мес. [27] и талетректинибе – 29,1 мес. [28].

Но следует отметить, что по количеству больных исследования с энтректинибом были самыми представительными.

У 35% пациентов (по оценке исследователей), не получавших ранее ТКИ ROS1, были метастазы в головном мозге, что является негативным фактором прогноза [29]. Однако у 64% из них на фоне терапии энтректинибом был достигнут длительный ОЭ. Важно, что интракраниальная активность энтректиниба, которая была отмечена при первом анализе, сохранялась при длительном наблюдении. У пациентов с измеряемыми очагами в ЦНС ОЭ составил 80% и почти у половины больных длительность интракраниального ответа сохранялась год и более. Тот факт, что подобные результаты мы видим у больных, не получавших ранее ЛТ на головной мозг или получивших ее более чем за 6 мес. до начала таргетной терапии, подтверждает, что интракраниальная активность энтректиниба не связана с отсроченным эффектом лучевой терапии.

Особое значение имеет способность энтректиниба предотвращать развитие метастазов в головном мозге у пациентов *de novo* – только у 4,5% больных, не имевших исходно поражения ЦНС, прогрессирование на энтректинибе манифестировало появлением метастазов в ЦНС. Таким образом, мы имеем убедительные доказательства высокой интракраниальной

активности энтректиниба, данные по другим ТКИ ROS1 остаются пока ограниченными из-за небольшого размера выборки.

Показатели общего и интракраниального эффекта энтректиниба в когорте больных, имевших ранее прогрессирование в ЦНС на кризотинибе, оказались скромными. Что, вероятно, явилось следствием перекрестной резистентности к ТКИ. Лорлатиниб также показал невысокие результаты (ОЭ 35% и ВБП 8,5 мес.) у кризотиниб-рефрактерных пациентов с ROS1-позитивным НМРЛ [26]. Механизмы приобретенной резистентности к ТКИ еще до конца не известны. В исследовании STARTRK-2 у 26% больных, не получавших ранее ТКИ, после прогрессирования на энтректинибе были выявлены мутации резистентности в гене ROS1 (ROS1G2032R; ROS1F2004C/I) [30].

Хотя в когорте больных, имевших прогрессирование на кризотинибе, не было выявлено известных мутаций приобретенной резистентности ROS1, но могли быть задействованы другие эпигенетические нарушения. Кроме того, молекулярно-генетический анализ проводился на жидкостной биопсии, чувствительность метода в этом случае несколько ниже, чем на тканевой биопсии.

Энтректиниб показал хорошую переносимость. Специфическая нейротоксичность не была неожиданной, учитывая механизм действия энтректиниба. Препарат является мощным ингибитором TRKA, TRKB и TRKC, выполняющих важные неврологические функции у взрослых, включая регуляцию равновесия и аппетита (наиболее частым осложнением 3-й степени было именно увеличение веса). Кроме того, быстро появляясь, эти НЯ купировались в течение 4 мес. [31]. Из отсроченных эффектов наблюдалось повышение сывороточного креатинина, что объясняется ролью энтректиниба как ингибитора MATE1 в почках [32].

Результаты прямого сравнения энтректиниба и кризотиниба у ROS1-позитивных пациентов мы получим в ходе рандомизированного исследования 3 фазы (NCT04603807), набор в которое продолжается².

Изучение эффективности энтректиниба после прогрессирования только со стороны ЦНС на кризотинибе остается актуальным. При системном прогрессировании назначение энтректиниба во вторую линию таргетной терапии сомнительно [33]. В зарубежной клинической практике (рекомендации NCCN) кризотиниб или энтректиниб рекомендованы в качестве первой линии терапии, в то время как лорлатиниб рекомендуется применять только после прогрессирования на таргетной терапии первой линии. Кроме того, энтректиниб также разрешен к применению во второй линии после прогрессирования на кризотинибе для пациентов с метастазами в ЦНС. Однако эти пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, предпочтительно с ранним обследованием, учитывая общие скромные результаты и невысокую вероятность ответа³.

² ClinicalTrials.gov. NCT04603807. Available at: <https://clinicaltrials.gov>.

³ Version 3.2023, 04/13/23 © 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на приведенных выше данных, на совете российских экспертов было принято решение, что энтректиниб можно рассматривать в качестве первой линии всем пациентам с метастатическим НМРЛ с транслокацией ROS1. Максимальную клиническую пользу получают в первую очередь пациенты, исходно не имеющие метастазов в ЦНС, поскольку энтректиниб обеспечивает протективный эффект в отношении интракраниального метастазирования и значительно увеличивает

выживаемость. Но и больные с метастатическим поражением головного мозга могут получить длительный контроль за болезнью, отсрочить проведение лучевой терапии как метода локального контроля, сохранив хорошее качество жизни. Энтректиниб внесен в национальные рекомендации наряду с кризотинибом [34] в качестве первой линии таргетной терапии ROS1-позитивных больных.



Поступила / Received 29.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2023

Принята в печать / Accepted 25.10.2023

Список литературы / References

1. Davare MA, Henderson JJ, Agarwal A, Wagner JP, Iyer SR, Shah N et al. Rare but recurrent ROS1 fusions resulting from chromosome 6q22 microdeletions are targetable oncogenes in glioma. *Clin Cancer Res.* 2018;24(24):6471–6482. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1052>.
2. Saborowski A, Saborowski M, Davare MA, Druker BJ, Klimstra DS, Lowe SW. Mouse model of intrahepatic cholangiocarcinoma validates FIG-ROS as a potent fusion oncogene and therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(48):19513–19518. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311707110>.
3. Neel DS, Allegakoen DV, Olivas V, Mayekar MK, Hemmati G, Chatterjee N et al. Differential subcellular localization regulates oncogenic signaling by ROS1 kinase fusion proteins. *Cancer Res.* 2019;79(3):546–556. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1492>.
4. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(17):4570–4577. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0550>.
5. Davies KD, Doebele RC. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4040–4045. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2851>.
6. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):863–870. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6345>.
7. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget.* 2017;8(32):53336–53351. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18408>.
8. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017:PO.17.00063. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00063>.
9. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EURO1 cohort. *J Clin Oncol.* 2015;33(9):992–999. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3302>.
10. Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1717–1726. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.001>.
11. Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(14):1405–1411. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5587>.
12. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1121–1126. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz131>.
13. Michels S, Massutí B, Schildhaus HU, Franklin J, Sebastian M, Felip E et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients With Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUROCRoss): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1266–1276. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.03.020>.
14. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, Wilner KD. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):e443–445. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1313>.
15. Jiang Q, Li M, Li H, Chen L. Entrectinib, a new multi-target inhibitor for cancer therapy. *Biomed Pharmacother.* 2022;150:112974. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112974>.
16. Fischer H, Ullah M, de la Cruz CC, Hunsaker T, Senn C, Wirz T et al. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol.* 2020;22(6):819–829. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa052>.
17. Ardini E, Menichincheri M, Banfi P, Bosotti R, De Ponti C, Pulci R et al. Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor with Activity in Multiple Molecularly Defined Cancer Indications. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(4):628–639. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0758>.
18. Menichincheri M, Ardini E, Magnaghi P, Avanzi N, Banfi P, Bossi R et al. Discovery of Entrectinib: A New 3-Aminoindazole As a Potent Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), c-ros Oncogene 1 Kinase (ROS1), and Pan-Tropomyosin Receptor Kinases (Pan-TRKs) inhibitor. *J Med Chem.* 2016;59(7):3392–3408. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00064>.
19. Iyer R, Wehrmann L, Golden RL, Naraparaju K, Croucher JL, MacFarland SP et al. Entrectinib is a potent inhibitor of Trk-driven neuroblastomas in a xenograft mouse model. *Cancer Lett.* 2016;372(2):179–186. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.01.018>.
20. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(11):1493–1500. <https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1096344>.
21. Harada G, Santini FC, Wilhelm C, Drilon A. NTRK fusions in lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer.* 2021;161:108–113. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.09.005>.
22. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):261–270. <https://doi.org/10.1016/S1473-0690-2019-030690-4>.
23. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, Siena S, Drilon A, Doebele RC et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(11):1253–1263. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03025>.
24. Drilon A, Chiu C-H, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn M-J et al. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. *JTO Clin Res Rep.* 2022;3(6):100332. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100332>.
25. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2613–2618. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3701>.
26. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1691–1701. [https://doi.org/10.1016/S1473-0690\(19\)30655-2](https://doi.org/10.1016/S1473-0690(19)30655-2).
27. Doebele RC, Lin J, Nagasaka M, Baik C, Van Der Wekken A et al. MA11.07 Phase 1/2 TRIDENT-1 Study of Repotrectinib in Patients with ROS1+ or NTRK+ Advanced Solid Tumors. *J Thor Oncol.* 2021;16(3):S174–175. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.251>.
28. Ou SI, Fujiwara Y, Shaw AT, Yamamoto N, Nakagawa K, Fan F et al. Efficacy of Taletrectinib (AB-106/DS-6051b) in ROS1+ NSCLC: An Updated Pooled Analysis of U.S. and Japan Phase 1 Studies. *JTO Clin Res Rep.* 2020;2(1):100108. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100108>.
29. Rodrigus P, de Brouwer P, Raaymakers E. Brain metastases and non-small cell lung cancer. Prognostic factors and correlation with survival after irradiation. *Lung Cancer.* 2001;32(2):129–136. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(00\)00227-0](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(00)00227-0).
30. Dziadziuszko R, Hung T, Wang K, Choerung V, Drilon A, Doebele RC et al. Pre- and post-treatment blood-based genomic landscape of patients with ROS1 or NTRK fusion-positive solid tumours treated with entrectinib. *Mol Oncol.* 2022;16(10):2000–2014. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13214>.
31. Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor

- therapy. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1207–1215. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.006>.
32. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 8):viii23–viii30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz282>.
33. Sartore-Bianchi A, Pizzutilo EG, Marrapese G, Tosi F, Cerea G, Siena S. Entrectinib for the treatment of metastatic NSCLC: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020;20(5):333–341. <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1747439>.
34. Лактионов КК, Артамонова ЕВ, Бредер ВВ, Горбунова ВА, Демидова ИА, Деньгина НВ 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 KK, Artamonova EV, Breder VV, Gorbunova VA, Demidova IA, Dengina NV 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>.

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**
 Обзор литературы – **Е.В. Реутова**
 Перевод на английский язык – **Е.В. Реутова**
 Анализ материала – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**
 Редактирование – **К.К. Лактионов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Реутова, К.К. Лактионов**

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**
 Literature review – **Elena V. Reutova**
 Translation into English – **Elena V. Reutova**
 Material analysis – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**
 Editing – **Konstantin K. Laktionov**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Reutova, Konstantin K. Laktionov**

Информация об авторах:

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

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

Information about the authors:

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 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

Место тирозинкиназных ингибиторов в первой линии лечения гепатоцеллюлярной карциномы

А.В. Сергеева^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0000-2673-4932>, a.sergeeva1919@gmail.com

М.Ш. Манукян¹, <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>, manukyanmariam6@gmail.com

А.Н. Поляков¹, <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, Dr.alex@p@gmail.com

И.С. Базин^{1,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>, bazin_onk@mail.ru

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

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

³ Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

Резюме

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в России и мире со временем увеличивается. У большинства пациентов с ГЦК диагностируется поздняя стадия заболевания, не подходящая для потенциально излечивающих методов терапии. До появления новых режимов лечения медиана общей выживаемости при данном заболевании была чуть больше 1 года. Изучение комбинаций иммунотерапии и таргетной терапии позволило улучшить клинические результаты по сравнению с монотерапией тирозинкиназными ингибиторами, но новые режимы лечения не могут быть назначены всем пациентам с распространенной ГЦК. Применение комбинации атезолизумаба с бевацизумабом может быть назначено сохранным пациентам с распространенной ГЦК без варикозно расширенных вен, с гипертоническими кризами в анамнезе. В реальной клинической практике крайне трудно отобрать пациентов, подходящих под критерии включения в клинические исследования. Также монотерапия тирозинкиназными ингибиторами эффективна независимо от этиологии развития ГЦК и может быть назначена пациентам с признаками печеночной недостаточности (класс В Чайлд – Пью) в отличие от комбинированной терапии. Применение двойной иммунотерапии показало свою эффективность во второй линии лечения ГЦК, но, возможно, в будущем данные комбинации покажут свою эффективность и в первой линии. Нет убедительных данных об эффективности иммунотерапии у пациентов, ожидающих пересадку донорской печени. У данной категории препаратами выбора являются лenvатиниб, сорафениб. В статье приведены особенности выбора режима терапии в зависимости от этиологии процесса, целей терапии, сопутствующих заболеваний пациента и наличия/степени печеночной недостаточности.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, гепатит, тирозинкиназные ингибиторы, иммунотерапия, сорафениб, атезолизумаб, нежелательные явления

Для цитирования: Сергеева АВ, Манукян МШ, Поляков АН, Базин ИС. Место тирозинкиназных ингибиторов в первой линии лечения гепатоцеллюлярной карциномы. *Медицинский совет*. 2023;17(22):64–72. <https://doi.org/10.21518/ms2023-436>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of tyrosine kinase inhibitors in the first line of treatment of hepatocellular carcinoma

Anastasia V. Sergeeva^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0000-2673-4932>, a.sergeeva1919@gmail.com

Mariam Sh. Manukyan¹, <https://orcid.org/0000-0002-5084-4872>, manukyanmariam6@gmail.com

Alexander N. Polyakov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, Dr.alex@p@gmail.com

Igor S. Bazin^{1,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>, bazin_onk@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

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

³ Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Abstract

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in Russia and worldwide is steadily increasing over time. The majority of HCC patients are diagnosed at a late stage of the disease, which is not suitable for potentially curative treatment methods. Before the emergence of new treatment regimens, the median overall survival for this condition was just over one year. Studying combinations of immunotherapy and targeted therapy has improved clinical outcomes compared to monotherapy with tyrosine kinase inhibitors, but the new treatment regimens cannot be prescribed to all patients with advanced HCC. The combination of atezolizumab with bevacizumab may be prescribed to eligible patients with advanced hepatocellular carcinoma who do not have varicose veins and have no history of hypertensive crises. In real clinical practice, it is extremely difficult to select patients who meet the inclusion criteria for clinical trials. Monotherapy with tyrosine kinase inhibitors is also effective regardless of the etiology of HCC development and can be prescribed to patients with signs of liver insufficiency (Child-Pugh B) as opposed to combined therapy. Double immunotherapy has shown its efficacy in second-line treatment, and in the future, these combinations may also demonstrate their effectiveness in first-line treatment of hepatocellular carcinoma. There is insufficient evidence on the effectiveness of immunotherapy in patients awaiting liver transplantation. For this category of patients, the drugs of choice are lenvatinib and sorafenib. The article highlights the specific considerations in choosing the treatment regimen based on the etiology of the disease, treatment goals, concomitant patient conditions, and the presence/severity of liver insufficiency.

Keywords: hepatocellular carcinoma, hepatitis, tyrosine kinase inhibitors, immunotherapy, sorafenib, atezolizumab, adverse events

For citation: Sergeeva AV, Manukyan MSh, Polyakov AN, Bazin IS. Place of tyrosine kinase inhibitors in the first line of treatment of hepatocellular carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):64–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-436>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Печеночно-клеточный рак (гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), гепатоцеллюлярный рак (ГЦР)) – самое частое новообразование в печени (более 90% всех злокачественных опухолей этого органа), исходящее из гепатоцитов. По существу, это аденокарциномы разной степени дифференцировки. Реже встречаются холангиокарциномы (холангиоцеллюлярный рак) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутривнутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброламеллярная карцинома, которая формально классифицируется как вариант ГЦК.

ГЦК – пятый по частоте встречаемости в мире рак и вторая наиболее частая причина смерти от рака: мировой показатель заболеваемости в 2019 г. – 841 000 новых случаев, умерло 782 000 пациентов обоего пола, это 7% от всех видов рака, коэффициент смертности/заболеваемости – 0,92. И заболеваемость, и смертность у мужчин в 2–3 раза превышает таковую у женщин [1]. Регионы высокой распространенности: Восточная и Юго-Восточная Азия, Западная Африка.

Встречаемость и смертность от ГЦК в России за последние 10 лет неуклонно растут: если в 2008 г. было зарегистрировано 6473 новых больных ГЦК, то в 2018 г. – 8810, прирост составил 36,1%. Те же цифры и по смертности: 8319 в 2008 г. и 10179 в 2018 г., прирост – 22,3% [2].

В России абсолютные цифры ежегодно умирающих превышают данные о вновь регистрируемых, так как часто диагноз устанавливается посмертно. Согласно прогнозируемой смертности от ГЦК в Европе она может вырасти с 2010 по 2030 г. на 39,3%¹.

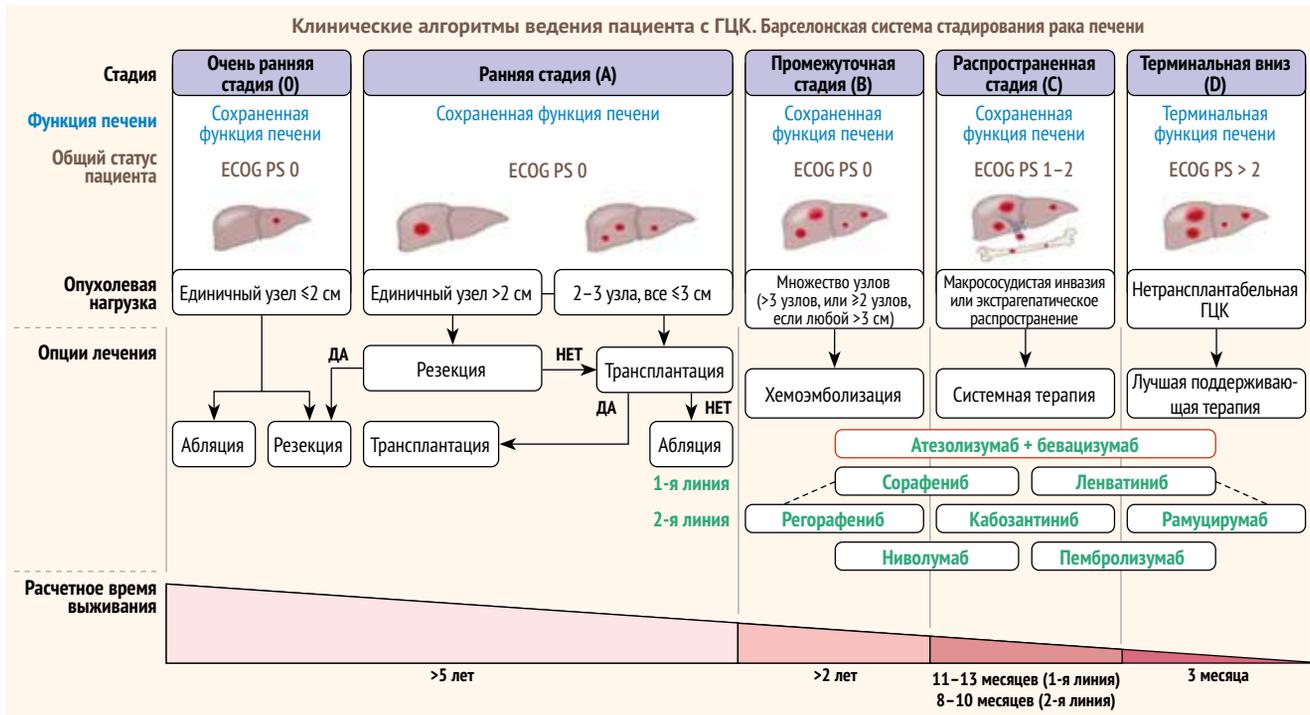
Для стадирования ГЦР применяется 8-я редакция классификации TNM AJCC/UICC (Tumor – Node – Metastasis, the American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control), которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания, и Барселонская система стадирования ГЦР (BCLC) (рис. 1), которая учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения.

Как видно из представленного алгоритма ведения пациентов с ГЦК (рис. 1), за последнее время произошел ряд принципиальных изменений в тактике лечения. В клиническую практику 1-й линии активно вошла иммунотерапия: комбинации атезолизумаба + бевацизумаба и тремелимумаба + дурвалумаба превзошли сорафениб в частоте объективного ответа (ЧОО) и выживаемости (рандомизированные исследования III фазы IMbrave150 и HIMALAYA) [3, 4]. В связи с этим особенно остро встает вопрос: каково же место тирозинкиназных (ТК) ингибиторов в 1-й линии лечения ГЦК?

¹ Cancer Statistics for the UK. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics-for-the-uk>.

● **Рисунок 1.** Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака (BCLC)

● **Figure 1.** Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system



ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Обращаясь к реальной клинической практике, попробуем разобраться, настолько приоритетными в определении лечебной тактики являются клинические рекомендации, основанные на результатах клинических исследований, или важнее реальный портрет пациента.

План лечения ГЦК разрабатывается с учетом функциональных резервов печени, наличия сопутствующей патологии (гепатиты, наличие/степень цирроза), распространенности опухолевого процесса, объективного состояния пациента и прогноза основного и фонового заболевания печени, а также пожеланий пациента. Наилучшие результаты получены при обсуждении результатов диагностики и определении плана лечения мультидисциплинарной группой по ГЦР на базе специализированных центров.

Терапия пациентов, ожидающих трансплантацию печени

Стандартные операции при ГЦК – резекции печени, гепатэктомия с последующей ортотопической трансплантацией печени или полухирургические методы – абляция или эмболизация.

Гепатэктомия с последующей трансплантацией родственной или кадаверной печени выполняется при невозможности ограничиться резекцией. При этом гепатэктомия и трансплантации кадаверной печени выполняются при выраженном циррозе, при котором резекция печени не показана [5]. Ожидание (месяцами) труднодоступного подходящего кадаверного печеночного трансплантата у пациентов с небольшой опухолью печени завершается ростом первичного новообразования или метастазированием, исключающими целесообразность выполнения гепатэктомии у 50% пациентов [6].

Пациенты, ожидающие трансплантацию печени, могут получать как неоадьювантное, так и иное противоопухолевое лечение (bridge-терапия, или терапия ожидания), в том числе абляцию, химиоэмболизацию, резекцию печени, и (или) системное лечение, что увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени, способствует селекции и отбору менее агрессивных случаев ГЦР. При успешном консервативном лечении случаев местно распространенного ГЦР, исходно не подходивших под критерии трансплантации, и рентгенологически подтвержденном понижении стадии (down-staging) до принятых критериев трансплантабельности оправдана трансплантация печени.

Первым препаратом целенаправленной терапии распространенного ГЦК стал сорафениб. Это пероральный мультикиназный ингибитор, который подавляет киназы, участвующие в передаче сигналов, ангиогенезе и апоптозе опухолевых клеток. Ингибирование пролиферации опухолевых клеток осуществляется путем воздействия сорафениба на киназы KIT, PDGFR, RET. Ингибирование ангиогенеза происходит путем воздействия сорафениба на VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , MAPK сигнальные пути.

Препарат был зарегистрирован по результатам двух международных рандомизированных исследований – SHARP [7] и Азиатско-Тихоокеанского [8]. Он позволил достоверно увеличить общую выживаемость (ОВ), что

являлось основной целью; медиана 10,7 против 7,9 мес. ($p = 0,00058$) – увеличение на 44%, а также время до прогрессирования, медиана 5,5 против 2,8 мес. ($p = 0,000007$) в сравнении с плацебо. На основании полученных данных препарат был зарегистрирован и являлся №1 до 2020 г. Клиническим маркером эффективности сорафениба служит раннее появление эфной токсичности. Так, если она проявляется в течение 1–2 циклов терапии, то медиана времени до прогрессирования – 8,1 против 3,9 мес., а медиана ОВ – 18,2 против 10,1 мес. [9].

Следующим зарегистрированным препаратом для лечения распространенной ГЦК стал мультикиназный ингибитор ленватиниб. Он относится к новому классу ТК-ингибиторов (V тип), который взаимодействует с областью связывания аденозинтрифосфата и окружающей аллостерической областью в активной конформации активационной петли (DFG-in). Это позволяет утверждать, что взаимодействие ленватиниба с ТК-рецепторами приводит к более быстрому связыванию и увеличению периода удержания ленватиниба на субстрате. Препарат блокирует рецепторы RET, KIT (контроль опухоли), VEGF (ингибирование ангио- и лимфогенеза), FGFR, PGFRDb (ингибирование микроокружения опухоли) и FGFR 1–4 (преодоление резистентности к антиангиогенным препаратам) [10]. Ленватиниб получил одобрение по результатам исследования III фазы в сравнении с сорафенибом в 1-й линии лечения у пациентов с ГЦК (REFLECT) [11, 12]. Первичной конечной точкой была выбрана ОВ, и она была достигнута. Препарат показал не худшую ОВ в сравнении с сорафенибом – 13,6 (12,1–14,9) против 12,3 (10,4–13,9) мес., разница в 1,5 мес. ($p = 0,92$). Эффект ленватиниба составил 24,1 против 9,2 сорафениба. При этом было показано, что выживаемость зависит от объективного ответа. Так, при наличии объективного ответа медиана ОВ составила 22,4 мес., без ответа – 11,4 мес. ($p = 0,0001$). Но главной особенностью применения ленватиниба при ГЦК было значительное увеличение медианы безрецидивной выживаемости – 7,4 (6,9–8,8) против 3,7 (3,6–4,6) мес. ($p = 0,00001$). Именно это позволяет с большим успехом использовать ленватиниб для терапии у пациентов, ожидающих трансплантации. Что касается применения иммунотерапии у таких пациентов, то в настоящее время нет убедительных данных о ее преимуществе. Более того, возможны непредсказуемые реакции с учетом активного применения иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени.

Терапия первой линии

За последние несколько лет был исследован ряд терапевтических стратегий для пациентов с ГЦК, не подходящих для применения локорегионарных подходов терапии. Ингибиторы иммунных контрольных точек все чаще используются у пациентов с распространенной ГЦК, однако у таких пациентов и у пациентов с нарушением функции печени мало данных об иммунотерапии. Из-за поздней диагностики большинству пациентов с ГЦК не показано хирургическое или местнорегионарное лечение, что делает системную терапию основной. Однако различная степень печеночной дисфункции, возникающей

в результате основного заболевания печени, связана с прогнозом и эффективностью системного лечения.

ГЦК является гиперваскуляризованными и переэкспрессирующими VEGF и PD-L1 [13, 14]. Ингибирование VEGF может помочь обратить вспять иммуносупрессию, опосредованную VEGF, и повысить противораковый иммунитет [15]. Бевацизумаб (анти-VEGF) продемонстрировал скромную активность в монотерапии [16]. Монотерапия PD-L1/PD-1 ингибиторами иммунной контрольной точки продемонстрировала активность, но до сих пор не смогла показать превосходство в рандомизированных исследованиях ГЦК [17]. Двойная блокада PD-L1 и VEGF выявила клиническую пользу в других типах опухолей [18–20].

Наибольшим достижением 2020 г. является введение в клиническую практику эффективной комбинированной терапии ГЦК атезолизумабом + бевацизумабом. В исследовании IMbrave150 данная комбинация изучалась в сравнении с сорафенибом [3]. Бевацизумаб – гуманизованное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов VEGF и нейтрализует его. Атезолизумаб – анти-PD-L1-ингибитор, который представляет собой гуманизованное моноклональное антитело из класса иммуноглобулинов G1 (IgG1) с видоизмененным Fc-фрагментом, которое непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7-1. Таким образом, атезолизумаб способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета.

Главными целями исследования были ОВ и время без прогрессирования (ВБП). Поставленные цели исследования были реализованы. По обновленным данным медиана ОВ в группе атезолизумаба + бевацизумаба составила 19,2 мес. по сравнению с 13,4 мес. в группе сорафениба. Полученные результаты статистически достоверны, выигрыш наблюдался во всех подгруппах, кроме пациентов с ГЦК невирусной этиологии. Медиана ВБП в группе атезолизумаба + бевацизумаба составила 6,9 мес. по сравнению с 4,3 мес. в группе сорафениба (относительный риск (ОР) 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ)

0,47–0,76; $p < 0,001$). В подгруппе с ГЦК невирусной этиологии выигрыш в медиане ВБП был статистически недостоверным (ОР 0,8; 95% ДИ 0,55–1,17). У 73,6% пациентов в группе комбинированной терапии был достигнут контроль над заболеванием. Впервые полный ответ встречался у 5,5% пациентов, получивших лечение в режиме атезолизумаба + бевацизумаба, что выше, чем на любой другой зарегистрированной лекарственной терапии ГЦК.

Тяжесть и частота нежелательных явлений в группе комбинированной терапии атезолизумабом + бевацизумабом соответствовали известному профилю токсичности. Нежелательные явления развились у 323 пациентов (98,2%), которые получили атезолизумаб + бевацизумаб, и 154 пациентов (98,7%), которые получили сорафениб. Около 15% пациентов в группе иммунотерапии прекратили лечение из-за побочных эффектов по сравнению с 10% пациентов в группе сорафениба. Желудочно-кишечные кровотечения были наиболее распространенной причиной прекращения приема схемы атезолизумаба + бевацизумаба. Частота кровотечений в верхних желудочно-кишечных отделах, наблюдаемых в группе атезолизумаба + бевацизумаба, составила 7% по сравнению с 4,5% в группе сорафениба. Данная комбинированная терапия вышла в лидеры. Суммарная эффективность терапии 1-й линии ГЦК представлена на рис. 2.

Несмотря на высокую эффективность предложенной в исследовании IMbrave150 комбинации, необходимо отметить, что популяция пациентов в данном исследовании была крайне избирательной. Во-первых, IMbrave150 представляло собой открытое исследование, в то время как золотым стандартом считают двойные слепые исследования, позволяющие избежать систематических ошибок. Во-вторых, из него исключались пациенты с варикозным расширением вен пищевода и желудка с высоким риском кровотечения или перенесшие кровотечение из варикозно расширенных вен в течение 6 мес. до начала исследования. При этом варикозное расширение вен пищевода и желудка при ГЦК встречается часто и связано с высоким риском летального исхода. И наконец, в исследовании не включали пациентов с гипертоническим кризом или артериальной гипертензией без достаточного

● **Рисунок 2.** Эффективность комбинированной терапии первой линии гепатоцеллюлярного рака: общая выживаемость и объективный ответ

● **Figure 2.** Efficacy of the first-line combination therapy for hepatocellular cancer: overall survival and objective response rates



ВПЕРВЫЕ ПРЕВОСХОДСТВО над сорафенибом **БЫЛО ДОСТИГНУТО** на комбинации ТЕЦЕНТРИК® + бевацизумаб

контроля гипертонии в анамнезе и с признаками геморагического диатеза. Популяция пациентов в исследовании IMBrave150 не была достаточно репрезентативной для пациентов с ГЦК, поскольку требовалось учесть большое количество сопутствующих заболеваний [3, 7, 21].

Исследование III фазы COSMIC-312 изучало комбинацию кабозантиниба и атезолизумаба в сравнении с сорафенибом. Кабозантиниб – это мультикиназный ингибитор ТК, участвующих в процессе роста опухоли, ангиогенезе, ремоделировании костной ткани, формировании лекарственной устойчивости и образовании метастазов. Кабозантиниб является ингибитором MET (рецептора фактора роста гепатоцитов) и VEGF. Кроме того, кабозантиниб ингибирует другие ТК, включая рецептор GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER, рецептор фактора роста стволовых клеток (KIT), TRKB, Fms-подобную ТК-3 (FLT3) и TIE-2. Данное исследование продемонстрировало преимущество в ВБП при комбинации кабозантиниба и атезолизумаба по сравнению с сорафенибом, которая составила 6,8 мес. против 4,2 мес. соответственно (ОР 0,63; 99% ДИ 0,44–0,91, $p = 0,0012$), хотя при промежуточном анализе не было зарегистрировано статистически значимого преимущества с точки зрения ОВ: 15,4 мес. в группе комбинированного лечения против 15,5 мес. в группе сорафениба (ОР 0,90; 96% ДИ 0,69–1,18; $p = 0,44$). В подгрупповом анализе было обнаружено, что у пациентов с вирусным гепатитом В применение комбинации кабозантиниба + атезолизумаба привело к статистически значимому выигрышу в ВБП (ОР 0,46; 95% ДИ 0,29–0,73) и ОВ (ОР 0,53; 95% ДИ 0,33–0,87). У пациентов с вирусным гепатитом С и ГЦК невирусной этиологии не было обнаружено статистически достоверного улучшения ВБП и ОВ от назначения комбинированного лечения.

Серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, произошли у 78 (18%) пациентов в группе комбинированного лечения, 16 (8%) – в группе сорафениба и 24 (13%) – в группе кабозантиниба. Иммуноопосредованные неблагоприятные события, требующие иммуносупрессивного лечения, произошли у 7% пациентов, получающих комбинированное лечение. Связанные с лечением побочные события 3-й или 4-й степени и изменения дозы происходили чаще в комбинированных группах и группах с одним препаратом кабозантинибом, чем в группе сорафениба, но неблагоприятные события, приведшие к прекращению лечения, были нечастыми, что указывает на то, что они были управляемыми [22].

Комбинация иммунотерапии с ТК-ингибиторами в качестве первой линии терапии ГЦК также изучалась в исследовании III фазы SHR-1210: 543 пациента были рандомизированы в группу комбинированной терапии камрелизумабом (анти-PD1) + ривоцеранибом (VEGFR2-TKI) и группу монотерапии сорафенибом. По результатам анализа было выявлено статистически значимое удлинение медианы ВБП и ОВ в группе комбинированной терапии: 5,6 против 3,7 мес. (ОР 0,52; ДИ 0,41–0,65; $p < 0,0001$) и 22,1 против 15,2 мес. (ОР 0,62; ДИ 0,49–0,80; $p < 0,0001$) соответственно [23].

В исследованиях IMBrave150 и COSMIC-312 не было выявлено различий в показателях ОВ и ВБП между

комбинированной терапией и терапией сорафенибом у пациентов с ГЦК невирусной этиологии [3, 24]. Применение двойной комбинации иммунопрепаратов позволило улучшить выживаемость пациентов с ГЦК, развившейся не на фоне вирусного гепатита.

В исследовании III фазы HIMALAYA оценивалась эффективность и безопасность комбинации тремелимумаба (CTLA-4) + дурвалумаба (PD-L1) в сравнении с сорафенибом. Первичной конечной точкой исследования была оценка ОВ в группах сорафениба и тремелимумаба + дурвалумаба, вторичными – ОВ в группах сорафениба и дурвалумаба (дизайн non-inferiority), ВБП, ЧОО, длительность ответа на терапию и безопасность. При медиане времени наблюдения в 33,1 и 32,2 мес. соответственно медиана ОВ в группе дурвалумаба и тремелимумаба составила 16,4 против 13,8 мес. в группе сорафениба (ОР 0,78; 95% ДИ 0,65–0,92; $p = 0,0035$), что позволило статистически значимо снизить риск смерти на 22%. Применение тремелимумаба + дурвалумаба позволило достичь хороших показателей выживаемости у пациентов с вирусным гепатитом В (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48–0,86) и заболеванием невирусной этиологии (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,95), но не у пациентов с вирусным гепатитом С (ОР 1,06; 95% ДИ 0,76–1,49) [25].

В настоящий момент в рандомизированных клинических исследованиях по иммунотерапии отсутствует единая закономерность в эффективности в подгруппах пациентов с различной этиологией. Например, анализ подгрупп IMBrave150 и HIMALAYA показал противоречащие друг другу результаты эффективности иммунотерапии у пациентов с невирусной этиологией (рис. 3). Эти новые данные представляют отдельный интерес и перенаправляют исследования с особым акцентом на различные этиологии, лежащие в основе патогенеза рака печени. Фактически, была выдвинута гипотеза, что вирусная и (или) невирусная этиология может влиять на иммунный контекст ГЦК, приводя к дифференцированному ответу на лечение [25].

Ряд исследований в настоящее время сосредоточены на невирусной этиологии, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), связанные с метаболическим синдромом, ожирением, дислипидемией и диабетом 2-го типа. Распространенность НАЖБП оценивается в 25% среди населения всего мира, а эпидемиологические модели предсказывают дальнейшее увеличение распространенности НАЖБП/НАСГ [26].

Предполагается, что активация врожденных и адаптивных иммунных клеток в сочетании со стрессом эндоплазматического ретикулаума и повышенным высвобождением метаболитов у пациентов с НАСГ запускает воспаление гепатоцитов, приводящее к фиброзной регенерации и повышенному риску ГЦК. Была выдвинута гипотеза о важном влиянии НАЖБП и ее биологических путей на иммунную систему.

D. Pfister et al. провели метаанализ трех исследований иммунотерапии III фазы (CheckMate459, Imbrave150 и KEYNOTE-240) и оценили результаты выживаемости на основе этиологии (вирусная или невирусная) ГЦК [25].

● **Рисунок 3.** Общая выживаемость при гепатоцеллюлярном раке в зависимости от этиологии
 ● **Figure 3.** Overall survival rates in hepatocellular cancer according to etiology



Примечательно, что в подгруппе пациентов с невирусным генезом не наблюдалось улучшения выживаемости при иммунотерапии [3, 27]. Основываясь на этих результатах, недавно был проведен многоцентровый ретроспективный анализ большой группы пациентов (n = 1232), получавших ленватиниб в качестве терапии первой линии при распространенном процессе. Оказалось, что этиология, связанная с НАСГ, является независимым положительным прогностическим фактором для ОВ. Вероятно, данное заключение позволит улучшить отбор пациентов-кандидатов на лечение ленватинибом [28].

M. Rimini et al. опубликовали результаты крупнейшего на сегодняшний день исследования, направленного на определение роли этиологии и в частности роли НАЖБП/НАСГ в прогнозе выживаемости пациентов, получавших комбинацию атезолизумаба + бевацизумаба в сравнении с монотерапией ТК-ингибиторами [29].

Исследование показало, что лечение ленватинибом в сравнении с атезолизумабом + бевацизумабом было связано с более длительной ОВ и ВБП у пациентов с невирусным ГЦК, связанным в основном с НАЖБП/НАСГ. После многофакторного анализа был выдвинут ряд предположений о причине эффективности ТК-терапии. Основная гипотеза заключается в том, что ГЦК, ассоциированный с НАСГ, может иммунологически и метаболически отличаться от других этиологий, а именно наблюдается увеличение частоты активированных CD8 β T-клеток у мышей с НАСГ, которые участвуют в повреждении тканей и канцерогенезе. Также при ГЦК, связанной с НАСГ, высока популяция провоспалительных В-клеток и уровень иммуноглобулина А, что приводит к истощению Т-клеток и прогрессированию ГЦК. Тем не менее некоторые механизмы, лежащие в основе взаимодействия между иммунной системой, канцерогенезом и ингибированием иммунных контрольных точек, еще далеки от понимания, поэтому необходимы дальнейшие исследования. Основываясь

на полученных результатах и вышеупомянутых доказательствах, можно предположить, что ленватиниб способен вернуть роль CD8 β T-клетки в микроокружении НАСГ, вероятно, за счет ингибирования путей VEGFR и FGFR, что приведет к эффективному иммунному ответу.

Что касается исследований II–III фазы (CheckMate-459, KEYNOTE-240, KEYNOTE-224, LEAP-002, SHR-1210-III-310, RATIONALE-301 и др.) по сравнению иммунотерапии с ТК-ингибиторами, то иммунотерапия не превзошла ТК-ингибиторы в эффективности и выживаемости. При анализе подгрупп было выявлено, что одним из прогностически благоприятных факторов при лечении ТК-ингибиторами выступает возраст. А именно большая польза была достигнута у пациентов старше 75 лет. Лечение пожилых пациентов является сложной задачей, поскольку оно должно учитывать множество проблем, связанных с общим состоянием и сопутствующими заболеваниями, которые часто ограничивают доступные терапевтические подходы. Кроме того, у этих пациентов может быть снижена переносимость системного лечения, что ведет к неудовлетворительным результатам выживаемости. Тем не менее ранее было показано, что как ленватиниб, так и сорафениб хорошо переносятся пожилыми пациентами [30].

E. Xie et al опубликовали систематический обзор и метаанализ данных 22 исследований об использовании иммунотерапии в лечении распространенной ГЦК [31]. Было высказано предположение, что прогрессирующая дисфункция печени приводит к более глубокой иммуносупрессии, подразумевающей снижение ответа на иммунотерапию. В некоторых исследованиях использовалась комбинированная терапия, такая как транскатетерная артериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция и лучевая терапия. Поскольку улучшение функции печени является важным фактором для терапевтического результата системной терапии, синергетический эффект ингибиторов контрольных точек в сочетании с другими

методами лечения может быть более выраженным у пациентов с функцией печени класса А по Чайлд – Пью, что могло способствовать значительной разнице в ЧОО и контроле над болезнью между двумя группами в общем метаанализе. Кроме того, у пациентов с распространенной ГЦК и функцией печени класса В по Чайлд – Пью на фоне иммунотерапии показатели выживаемости ниже по сравнению с классом А по Чайлд – Пью. Всего сообщалось о 31 (15%) нежелательном явлении 3-й степени и выше. Самыми частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением бевацизумабом, были кровотечения – 12 (6%), гипертония – 9 (4%), протеинурия – 9 (4%); с атезолизумабом: гепатотоксичность – 12 (6%).

Очевидно, что у пациентов с классом В по Чайлд – Пью показатель выживаемости будет ниже, и это обусловлено конкурирующим поражением печени. Однако результаты показывают сопоставимую переносимость иммунотерапии, и у этой группы пациентов можно рассмотреть данный вид терапии в отсутствие абсолютных противопоказаний к атезолизумабу и бевацизумабу. Но в широкой практике стоит отдавать предпочтение сорафенибу или ниволумабу.

Безопасность и эффективность сорафениба у пациентов с нарушением функции печени были рассмотрены при анализе 1586 пациентов, получавших сорафениб и зарегистрированных в проспективной базе данных международного исследования GIDEON [32]. Профиль безопасности сорафениба был схожим у пациентов с циррозом печени класса А и В по Чайлд – Пью, но у большей доли пациентов класса В по Чайлд – Пью наблюдались серьезные нежелательные явления (60 против 33%), большее число пациентов прекратили терапию из-за побочных эффектов (40 против 25%), и у них был более высокий уровень смертности во время лечения до 30 дней после последней дозы сорафениба (37 против 18%). Тем не менее пациенты, относящиеся к классу В по Чайлд – Пью, являются гетерогенной группой пациентов с ГЦК, включающей различную степень печеночной недостаточности. Как показано в предыдущем опыте лечения сорафенибом, тщательный отбор пациентов является ключом к безопасному назначению системной терапии [33].

Безопасность применения сорафениба у пациентов с более высоким уровнем трансаминаз была изучена в подгрупповом анализе клинического исследования SHARP [34]. Результаты показали, что пациенты с легкой или умеренной дисфункцией печени не испытывали более выраженной печеночной или другой токсичности. Следовательно, это лечение может быть безопасным и эффективным даже у пациентов с легким или умеренно повышенным базовым уровнем трансаминаз.

Безопасность и эффективность первой линии лечения сорафенибом пациентов с ГЦК класса В по Чайлд – Пью были рассмотрены в метаанализе 30 исследований, включающих 8678 пациентов, из них 19% – с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью [35]. Результаты данного метаанализа продемонстрировали медиану ОВ в группе сорафениба 4,6 мес. у пациентов с классом В по Чайлд – Пью против 8,8 мес. у пациентов с классом А

по Чайлд – Пью. Поданализ показал статистически достоверную негативную взаимосвязь ОВ с ECOG 2 ($p = 0,04$) и функцией печени класса В по Чайлд – Пью ($p = 0,001$). У пациентов, получающих сорафениб, не было расхождений в числе зарегистрированных ответов на лечение с функцией печени класса А (4,6%) или В по Чайлд – Пью (4,2%) ($p = 0,9$). Также независимо от класса нарушения функции печени безопасность и переносимость были схожи, но статистически недостоверны: у 35% пациентов развились значимые нежелательные явления 3-й или 4-й степени в группе с сорафенибом (ОР 0,95; 95% ДИ 0,73–1,23; $p = 0,7$). Также были аналогичные показатели ответа и прекращения лечения без прогрессирования и аналогичные показатели смерти, связанной с лечением, у пациентов с функцией печени класса В по Чайлд – Пью, что вряд ли будет клинически значимым, поскольку выживаемость была короче, чем у пациентов с оценкой класса А по Чайлд – Пью, обусловленной дисфункцией печени.

Несмотря на то что получены данные о худшей выживаемости среди пациентов с классом В по Чайлд – Пью, нельзя однозначно утверждать о нецелесообразности назначения сорафениба. Ведь также были получены данные о схожей токсичности, переносимости, частоте ответов с классом А по Чайлд – Пью. Соответственно, это исследование не может решить вопрос о том, является ли функция печени данной группы пациентов отрицательным прогностическим маркером пользы сорафениба. Данные исследований GIDEON и INSIGHT, проведенных в условиях реальной клинической практики, показали, что профиль безопасности сорафениба у пациентов с заболеванием печени класса А и В по Чайлд – Пью был аналогичным. Также эти исследования доказали эффективность сорафениба в группе пациентов класса В по Чайлд – Пью 7 баллов. Сорафениб включен в руководство NCCN (National Comprehensive Cancer Network) в качестве предпочтительного системного препарата первой линии у пациентов с заболеванием печени класса В по Чайлд – Пью 7 баллов, медиана ОВ составила 6,2 мес.

При прогрессировании у пациентов с ГЦК на сорафенибе возможной опцией лечения в качестве 2-й линии является комбинация ниволумаба + ипилимумаба (анти-PD-1 с анти-CTLA-4), которая способствует противоопухолевому иммунному ответу с помощью взаимодополняющих механизмов, влияющих на различные сигнальные пути. Ниволумаб способствует истощению Т-клеток в основном в микроокружении опухоли, а ипилимумаб ингибирует активированные и регуляторные Т-клетки в лимфоидных органах.

В исследовании CheckMate-040 148 пациентов были рандомизированы на 3 группы в зависимости от дозового режима и интенсивности введения. Наиболее эффективный режим – ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг, при котором ЧОО составила 32%, при этом у 4 (8%) пациентов наблюдался полный ответ, а у 12 (24%) – частичный при медиане ОВ 22,8 мес. При подгрупповом анализе в зависимости от вирусной этиологии медиана ОВ среди пациентов, неинфицированных вирусами гепатита, составила 22,2 мес., с гепатитом В – 22,8 мес.,

гепатитом С – 14,9 мес. Профиль токсичности при комбинации был выше в сравнении с монотерапией ниволумабом: нежелательные явления различной степени тяжести развились у 46 (94%) пациентов, однако только у 9 были зарегистрированы значимые токсические реакции, которые привели к прекращению лечения. Полученные результаты подтверждают, что ГЦК чувствительна к блокаде CTLA-4, как ранее предполагалось в небольших клинических исследованиях с тремелимумабом [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение иммунотерапии и ее комбинации с анти-VEGF-препаратами / ТК-ингибиторами позволило улучшить показатели выживаемости пациентов с распространенным ГЦР по сравнению с монотерапией сорафенибом/ленватинибом. Высокая эффективность новых режимов пусть и подвинула ТК-ингибиторы по результатам клинических исследований, но в реальной клинической практике лишь отобранной категории пациентов может быть назначена комбинированная терапия. Режим первой линии лечения атезолизумабом + бевацизумабом

не рекомендован пациентам с варикозным расширением вен пищевода и желудка, гипертоническим кризом или артериальной гипертензией без достаточного контроля гипертензии в анамнезе. До конца не доказана безопасность и эффективность иммунотерапии у пациентов с классом В по Чайлд – Пью, у данной категории пациентов режимом выбора остается сорафениб. Также неоднозначны результаты эффективности комбинированной терапии у пациентов с ГЦК невирусной этиологии. Комбинации атезолизумаба + бевацизумаба и атезолизумаба + кабозантиниба не улучшили показатели ОБ и ВБП по сравнению с сорафенибом у пациентов с невирусной этиологией ГЦК. Лишь в исследовании HIMALAYA комбинация тремелимумаба + дурвалумаба в сравнении с сорафенибом показала эффективность по выживаемости у пациентов с ГЦК невирусной этиологии. Дальнейшее изучение новых комбинаций иммунопрепаратов, новых ТК-ингибиторов, вероятно, позволит расширить когорту пациентов, которым может быть назначена комбинированная терапия. 

Поступила / Received 16.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 03.11.2023

Принята в печать / Accepted 09.11.2023

Список литературы / References

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
- Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 250 с. Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2018_Электр.pdf.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–1905. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
- Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 4):379. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.379.
- Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg.* 1993;218(2):145–151. <https://doi.org/10.1097/0000658-199308000-00005>.
- Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, Shiffman ML, Richardson MC, Everhart JE, Hoofnagle JH. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med.* 2003;348(9):818–825. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa021345>.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7).
- Reig M, Torres F, Rodriguez-Lopez C, Forner A, Llach N, Rimola J et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol.* 2014;61(2):318–324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.030>.
- Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics.* 2014;8:129–139. <https://doi.org/10.2147/BTT.S39381>.
- Cheng AL, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl. 15):4001. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4001.
- Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
- Morse MA, Sun W, Kim R, He AR, Abada PB, Mynderse M, Finn RS. 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>.
- Calderaro J, Rousseau B, Amadeo G, Mercey M, Charpy C, Costentin C et al. Programmed death ligand 1 expression in hepatocellular carcinoma: Relationship With clinical and pathological features. *Hepatology.* 2016;64(6):2038–2046. <https://doi.org/10.1002/hep.28710>.
- Hegde PS, Wallin JJ, 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>.
- Wattenberg MM, Damjanov N, Kaplan DE. Utility of bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma: A veterans affairs experience. *Cancer Med.* 2019;8(4):1442–1446. <https://doi.org/10.1002/cam4.2015>.
- Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2019;37(Suppl. 15):4004. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4004.
- Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, 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).
- Wallin JJ, Bendell JC, 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>.
- McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, Massard C, Gordon MS, Hamid O et al. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):833–842. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.7421>.
- El-Khoueiry A. Atezolizumab and Bevacizumab Combination Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2020;16(3):145–148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132702/>.
- Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, Kaseb A, Qin S, Zhu AX et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):995–1008. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00326-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00326-6).
- Qin S, Chan LS, Gu S, Bai Y, Ren Z, Lin X et al. LBA35 Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A randomized, phase III trial. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 7):S1401–S1402. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.032>.
- De Castro TB, Khalil DN, Harding JJ, O'Reilly EM, Abou-Alfa GK. Tremelimumab and durvalumab in the treatment of unresectable, advanced hepatocellular

- carcinoma. *Future Oncol.* 2022;18(33):3769–3782. <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0652>.
25. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, Govaere O, Pinter M, Szydłowska M et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature.* 2021;592(7854):450–456. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03362-0>.
 26. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
 27. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(3):193–202. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307>.
 28. Rimini M, Kudo M, Tada T, Shigeo S, Kang W, Suda G et al. Nonalcoholic steatohepatitis in hepatocarcinoma: new insights about its prognostic role in patients treated with lenvatinib. *ESMO Open.* 2021;6(6):100330. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100330>.
 29. Rimini M, Rimassa L, Ueshima K, Burgio V, Shigeo S, Tada T et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. *ESMO Open.* 2022;7(6):100591. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100591>.
 30. Nebhan CA, Cortellini A, Ma W, Ganta T, Song H, Ye F et al. Clinical Outcomes and Toxic Effects of Single-Agent Immune Checkpoint Inhibitors Among Patients Aged 80 Years or Older With Cancer: A Multicenter International Cohort Study. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1856–1861. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4960>.
 31. Xie E, Yeo YH, Scheiner B, Zhang Y, Hiraoka A, Tantai X et al. Immune Checkpoint Inhibitors for Child-Pugh Class B Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2023;9(10):1423–1431. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3284>.
 32. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract.* 2012;66(7):675–683. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02940.x>.
 33. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology.* 2022;76(4):1000–1012. <https://doi.org/10.1002/hep.32468>.
 34. Raoul JL, Bruix J, Greten TF, Sherman M, Mazzaferro V, Hilgard P et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *J Hepatol.* 2012;56(5):1080–1088. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.009>.
 35. McNamara MG, Slagter AE, Nuttall C, Frizziero M, Pihlak R, Lamarca A et al. Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma—a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;105:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.031>.
 36. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):e204564. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.4564>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.С. Базин, А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян, А.Н. Поляков

Написание текста – И.С. Базин, А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Обзор литературы – И.С. Базин, А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Перевод на английский язык – А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Анализ материала – И.С. Базин, А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Редактирование – А.В. Сергеева, М.Ш. Манукян

Утверждение окончательного варианта статьи – И.С. Базин

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor S. Bazin, Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan, Alexander N. Polyakov

Text development – Igor S. Bazin, Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Literature review – Igor S. Bazin, Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Translation into English – Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Material analysis – Igor S. Bazin, Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Editing – Anastasia V. Sergeeva, Mariam Sh. Manukyan

Approval of the final version of the article – Igor S. Bazin

Информация об авторах:

Сергеева Анастасия Владимировна, врач-ординатор отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ординатор кафедры онкологии института клинической медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; a.sergeeva1919@gmail.com

Манукян Мариам Шираковна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; manukyanmariam6@gmail.com

Поляков Александр Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреато-бiliaryрной зоны), Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; Dr.alexpr@gmail.com

Базин Игорь Сергеевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; доцент кафедры онкологии, хирургии и паллиативной медицины, Тверской государственный медицинский университет; 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4; bazin_onk@mail.ru

Information about the authors:

Anastasia V. Sergeeva, Resident Physician, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Resident, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; a.sergeeva1919@gmail.com

Mariam Sh. Manukyan, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; manukyanmariam6@gmail.com

Alexander N. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Abdominal Oncology No. 2 (Tumors of the Hepatopancreato-biliary Zone), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Dr.alexpr@gmail.com

Igor S. Bazin, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor, Department of Oncology, Surgery and Palliative Medicine, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia; bazin_onk@mail.ru

Выбор оптимального варианта первой линии терапии ALK-позитивного метастатического немелкоклеточного рака легких

А.Л. Корниецкая[✉], kornietskaya@mail.ru, Л.В. Болотина, С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова, Ю.Б. Карагодина, В.В. Савчина, А.А. Феденко

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

Резюме

Занимая лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) представляет собой крайне гетерогенную группу заболеваний. Наличие большого спектра драйверных мутаций при НМРЛ привело к принципиально иному пониманию стратегии лечения данной когорты больных и существенному улучшению отдаленных онкологических результатов даже при метастатическом процессе. Хромосомные перестройки с участием локусов гена киназы анапластической лимфомы (ALK) на 2-й хромосоме выявляются примерно у 3–5% пациентов с метастатическим НМРЛ (мНМРЛ) и в большинстве случаев сопряжены не только с рядом специфических клинических признаков, но и высокой чувствительностью к таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Кризотиниб был первым одобренным ингибитором ALK, однако, несмотря на достигаемый ответ у большинства пациентов в течение первых двух лет с момента начала терапии, развивалось прогрессирование заболевания, зачастую за счет интракраниального поражения. Появление препаратов второго – церитиниб, алектиниб, бригатиниб и третьего поколений – лорлатиниб привело к статистически значимому улучшению выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также контролю в отношении интракраниальных проявлений заболевания и смене первоначальной стратегии лечения этих пациентов. Помимо этого, разработка ИТК новых поколений позволила решить проблему приобретенной резистентности, а также добиться наилучших результатов при наличии таких неблагоприятных факторов, как наличие мутации TP53 и/или при малочувствительных к ингибиторам ALK вариантах транслокации внутриклеточного киназного домена белка ALK с терминальным концом эхинодермального микротубулярного белка 4 (EML4). Таким образом, прогресс терапевтических возможностей лечения ALK-позитивного мНМРЛ полностью изменил течение заболевания, что привело к существенному увеличению общей выживаемости (ОВ) не только при последовательном применении ИТК разных поколений, но и при выборе максимально эффективного варианта первой линии. В данной статье мы представим анализ данных в отношении эффективности и токсичности ИТК 3-го поколения лорлатиниба в первой линии терапии ALK+ мНМРЛ.

Ключевые слова: метастатический немелкоклеточный рак легких, ингибиторы тирозинкиназы, лорлатиниб, ALK-позитивный рак легкого, метастазы в центральную нервную систему

Для цитирования: Корниецкая АЛ, Болотина ЛВ, Евдокимова СФ, Призова НС, Карагодина ЮБ, Савчина ВВ, Феденко АА. Выбор оптимального варианта первой линии терапии ALK-позитивного метастатического немелкоклеточного рака легких. *Медицинский совет*. 2023;17(22):74–79. <https://doi.org/10.21518/ms2023-434>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

First-line treatment option for patients with ALK-positive metastatic NSCLC

Anna L. Kornietskaya[✉], kornietskaya@mail.ru, Larisa V. Bolotina, Sevindzh F. Evdokimova, Natalia S. Prizova, Viktoria V. Savchina, Yulia B. Karagodina, Alexander A. Fedenko

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

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) that occupies a leading place in the pattern of cancer incidence and mortality is a highly heterogeneous group of diseases. The presence of a wide spectrum of NSCLC driver mutations has led to a fundamentally different understanding of the treatment strategy for this cohort of patients and a significant improvement in long-term oncological outcomes, even in the metastatic process. Chromosomal rearrangements involving the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene loci on chromosome 2 are found in approximately 3–5% of patients with metastatic NSCLC (mNSCLC) and in most cases are associated not only with a number of specific clinical features, but also with high sensitivity to targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI). Crizotinib was the first approved ALK inhibitor, but although most patients achieved response within the first two years after start of the treatment, disease progression occurred often due to intracranial injury. The development of second- (ceritinib, alectinib), brigatinib and third-generation (lorlatinib) drugs has led to a statistically significant improvement in progression-free survival (PFS) rates, as well as control over intracranial manifestations of the disease and a

change in the initial treatment strategy for these patients. In addition, new-generations of TKIs were developed to solve the problem of acquired resistance, as well as to achieve the best outcomes in the presence of such unfavourable factors as the presence of a TP53 mutation and/or ALK inhibitor low-sensitive translocation variants of the intracellular kinase domain of EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4)-ALK (anaplastic lymphoma kinase) protein. Thus, advances in the therapeutic options for ALK-positive mNSCLC has completely changed the course of the disease, resulting in a significant increase in overall survival (OS) rates not only with the sequential use of different generation TKIs, but also with the choice of the most effective first-line option. In this article, we present an analysis of data on the efficacy and toxicity of lorlatinib, a third-generation TKI, in the first-line treatment for ALK+ mNSCLC.

Keywords: metastatic non-small cell lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, lorlatinib, ALK-positive lung cancer, metastases to the central nervous system

For citation: Kornietskaya AL, Bolotina LV, Evdokimova SF, Prizova NS, Savchina VV, Karagodina YuB, Fedenko AA. First-line treatment option for patients with ALK-positive metastatic NSCLC. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-434>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак легких является основной причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире. За последние десятилетия стратегия лекарственного лечения мНМРЛ претерпела принципиальные изменения благодаря более глубокому пониманию молекулярных механизмов опухолевого роста и разработке препаратов, предназначенных для воздействия на драйверные мутации. Идентификация слияния 5'-конца гена EML4 с 3'-концом гена ALK, которое обуславливает появление нового онкогена EML4-ALK при НМРЛ, не только позволила выделить этих пациентов в отдельную клинико-патологическую подгруппу, составляющую порядка 3–5%, но и радикально повлияла на принципы их лечения [1–3]. Применение низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы ALK изменило прогноз и течение заболевания. В настоящее время в нашей стране доступны и одобрены для использования в качестве терапии первой линии (1L) распространенного и/или метастатического ALK+ НМРЛ четыре различных ИТК: кризотиниб, алектиниб, церитиниб и лорлатиниб, за рубежом этот перечень дополнен бригаитинибом¹. Три ALK ИТК: алектиниб, бригаитиниб, лорлатиниб – имеют рекомендацию Национальной сети онкологических центров (NCCN) категории 1A для использования их в качестве первой линии распространенного НМРЛ ALK+ в США на основе одного основного рандомизированного исследования 3-й фазы ALEX для алектиниба, ALTA-1L для бригаитиниба, CROWN для лорлатиниба, которые продемонстрировали статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с кризотинибом.

Кризотиниб стал первым в своем классе мультитаргетным ингибитором тирозинкиназы, получившим ускоренное одобрение FDA для лечения распространенного ALK-положительного рака легких. Препарат продемонстрировал достоверное улучшение непосредственной противоопухолевой эффективности и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с стандартными режимами химиотерапии (ХТ) как в первой, так и во второй линии лечения и стал тем эталоном, с которым

сравнивалась эффективность следующих поколений ИТК [4, 5]. Отсутствие достоверных различий в общей выживаемости (ОВ) (Hazard Ratio [HR] 0,76, 95% CI 0,55–1,05), вероятнее всего, было связано с кроссовером, исказившим результаты, хотя именно в группе кризотиниба сообщалось о беспрецедентной медиане ОВ, превышающей 4 года. Однако ограниченное проникновение кризотиниба через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и развитие приобретенной резистентности к препарату лимитируют длительность эффекта, составляющую в среднем около 12 мес. [6]. Эти особенности послужили предпосылками для разработки ALK-ингибиторов новых поколений. Так, ИТК второго поколения более селективны по сравнению с кризотинибом, имеют более низкие полумаксимальные ингибирующие концентрации для нативной ALK-киназы и эффективность в отношении мутаций резистентности, а также обладают лучшим проникновением в центральную нервную систему (ЦНС), что в конечном итоге транслируется в долгосрочное преимущество в отношении ВБП и ОВ при применении препаратов в качестве первой линии терапии [7–11]. Обновленные данные эффективности алектиниба и бригаитиниба при назначении в качестве первоначального лечения наглядно демонстрируют сохранение плато кривой ВБП на более высоком уровне, чем при применении того же препарата после прогрессирования на кризотинибе (*табл.*) [12–15]. Лорлатиниб, будучи ИТК третьего поколения, обеспечивает на сегодняшний день наиболее высокую эффективность против всех известных приобретенных мутаций резистентности и наиболее высокую концентрацию свободного препарата в ликворе, что обоснованно позволяет предположить, что препарат является лучшим в своем классе [16].

ОТЛИЧИЯ ЛОРЛАТИНИБА ОТ ИТК ПРЕДЫДУЩИХ ПОКОЛЕНИЙ

При исследовании фармакокинетики лорлатиниба было показано, что свободная фракция препарата в плазме крови, взаимодействующая с киназой-мишенью и проникающая в ЦНС, составила около 34%, что значимо выше, чем у других ИТК [30]. Кроме того, лорлатиниб

¹ Не зарегистрирован в РФ.

- **Таблица.** Эффективность ALK-ингибиторов в качестве первой и последующих линий терапии
- **Table.** Efficacy of ALK inhibitors in the 1st and subsequent lines of treatment

1-я линия	Кризотиниб	Церитиниб	Алектиниб	Алектиниб	Бригатиниб***	Лорлатиниб
Исследование	PROFILE-1014 [5, 17]	ASCEND-4 [18]	J-ALEX [19, 20]	ALEX [10, 12]	ALTA-1L [14, 21]	CROWN [16]
Терапия сравнения	ХТ	ХТ	Кризотиниб	Кризотиниб	Кризотиниб	Кризотиниб
Число пациентов	172	189	103	152	137	149
ЧОО (%)	74	73	76	83	76	76
мВБП (мес.)	10,9	16,6	34,1	25,7*/34,8	24,0*/29,4**	Не достигнуто
HR	0,45	0,50	0,34	0,50	0,49	0,28
После кризотиниба	Церитиниб	Церитиниб	Алектиниб	Алектиниб	Бригатиниб	Лорлатиниб
Исследование	ASCEND-1 [22]	ASCEND-2 [23]	Глобальное исследование II фазы [24]	II фаза [13]	ALTA 90/180 мг [15, 25]	Глобальное исследование II фазы (EXP2/3A) [26, 27]
Число пациентов	163	140	138	87	110	59
ЧОО (%)	56	38	50	48	55	70
мВБП (мес.)	6,9	5,7	8,9	8,1	12,9/16,7	11,1
После алектиниба или другого ИТК 2-го поколения	Церитиниб	-	-	-	Бригатиниб	Лорлатиниб
Исследование	II фаза (Япония) [28]	-	-	-	EAP (EU) [29]	Глобальное исследование II фазы (EXP3B/4/5) [26, 27]
Число пациентов	20	-	-	-	111	139
ЧОО (%)	25 (4/20)	-	-	-	Недоступно	41 (52/127)
мВБП (мес.)	3,7	-	-	-	Недоступно	6,9

* Слепая независимая централизованная оценка. ** Оценка исследователей. *** Не зарегистрирован в РФ.

продемонстрировал эффективность в отношении широкого спектра приобретенных мутаций резистентности, в т. ч. и в отношении мутаций ALK G1202R и ROS1 G2032R [31, 32]. В то же время развитие сочетанных мутаций, приводящих к развитию резистентности к лорлатинибу, как правило, возникает у пациентов, получивших последовательную терапию ИТК разных поколений, и маловероятно у больных, для которых лорлатиниб является препаратом первой линии. В доклинических исследованиях была выявлена одна мутация ALK L1256F, вызывающая резистентность к лорлатинибу, которая при этом эффективно ингибируется алектинибом [33]. Немаловажным является и тот факт, что лорлатиниб демонстрирует высокую эффективность независимо от варианта слияния EML4-ALK, которые имеют разную чувствительность к ингибиторам ALK. Эта особенность препарата крайне важна, поскольку «короткий» вариант слияния EML4-ALK3, как правило, связан с более ранней неэффективностью при терапии ИТК ранних поколений. На долю V3-позитивных вариантов заболевания приходится примерно треть всех случаев ALK+ НМРЛ, и, как правило, эти опухоли характеризуются более агрессивным течением и склонностью к массивному метастазированию [34–37]. Кроме того, наличие комутаций TP53 является дополнительным фактором неблагоприятного прогноза и сопряжено со снижением мВБП, однако, по-видимому, не влияет на эффективность лорлатиниба [38].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛОРЛАТИНИБА

Исходные данные эффективности лорлатиниба в первой линии лечения метастатического ALK-позитивного НМРЛ в рамках исследования CROWN были опубликованы при медиане наблюдения в группе лорлатиниба 18,3 мес. и 14,8 мес. в группе кризотиниба. Через 12 мес. с момента начала терапии в группе лорлатиниба были живы без признаков прогрессирования заболевания 78% больных (95% доверительный интервал [ДИ] от 70 до 84) и 39% (95% ДИ от 30 до 48) в группе кризотиниба (отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти 0,28; 95% ДИ 0,19–0,41; $p < 0,001$). Объективный ответ составил 76% (95% ДИ от 68 до 83) vs 58% (95% ДИ от 49 до 66) соответственно, а среди пациентов с измеримыми метастазами в головном мозге у 82% (95% ДИ от 57 до 96) и 23% (95% ДИ от 5 до 54), при этом полный ответ со стороны интракраниальных метастазов зарегистрирован у 71% больных, получавших лорлатиниб [14].

В 2022 г. результаты исследования CROWN были обновлены при медиане наблюдения 36,7 мес. [39]. Согласно независимой централизованной оценке мВБП для лорлатиниба все еще не была достигнута даже для нижней границы 95% ДИ и составила 9,3 мес. (7,6–11,1)

для кризотиниба (отношение рисков [ОР] 0,27 [95% ДИ 0,18–0,39]). Трехлетняя выживаемость без прогрессирования достигла 64% (95% ДИ 55–71) и 19% (12–27) соответственно.

Такие показатели, как ВБП по оценке исследователей, ЧОО, частота внутричерепных объективных ответов, время до интракраниального прогрессирования и продолжительность ответа, были значимо лучше в группе терапии лорлатинибом. Среди пациентов с исходным поражением ЦНС ($n = 37$ лорлатиниб; $n = 39$ кризотиниб) показатель HR времени до внутричерепной прогрессии для лорлатиниба по сравнению с кризотинибом составил 0,10 (95% ДИ 0,04–0,27); у пациентов без метастазов в головной мозг ($n = 112$ лорлатиниб; $n = 108$ кризотиниб) снизился до 0,02 (95% ДИ 0,002–0,14) – интракраниальное прогрессирование заболевания наблюдалось у одного (1%) больного в группе лорлатиниба и у 25 (23%) в группе кризотиниба.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЛОРЛАТИНИБА

Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) в процессе терапии лорлатинибом были гиперлипидемия, отеки, увеличение массы тела, периферическая нейропатия и когнитивные нарушения. Несмотря на тот факт, что применение лорлатиниба было ассоциировано с большим количеством нежелательных явлений 3-й или 4-й степени тяжести (более половины за счет бессимптомной гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии) в сравнении с кризотинибом 72 vs 56%, прекращение терапии по этой причине потребовалось у 7 и 9% пациентов соответственно [16].

Специфическими НЯ, характерными для лорлатиниба, являются побочные эффекты со стороны ЦНС, которые часто объединяют термином «нейрокогнитивные нарушения» [16, 40, 41].

Однако это весьма разнообразная группа из уникальных побочных эффектов, таких как галлюцинации (зрительные, слуховые, обонятельные); ночные кошмары/яркие сновидения, манифестирующиеся в течение первых двух недель с момента начала терапии и, как правило, проходящие самостоятельно либо разрешающиеся после редукции дозы лорлатиниба. Возбуждение, изменение настроения возникают в первые 4–8 нед. лечения. Изменения личности и некоторые психотические побочные эффекты чаще встречаются у пациентов с метастазами в головном мозге или предшествующей лучевой терапией на головной мозг. Данный факт является еще одним дополнительным аргументом в пользу выбора терапии лорлатинибом в первой линии у пациентов без метастазов в ГМ, хотя и для подгруппы больных с поражением ЦНС лорлатиниб демонстрирует максимальную эффективность в сравнении с другими ИТК. Очень важно проинформировать пациентов о возможном спектре токсичности препарата и том факте, что большинство реакций являются временными, поскольку это может способствовать лучшей социальной адаптации пациентов и увеличит приверженность к данному варианту лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований в отношении эффективности терапии между ALK-ингибиторами 2-го и 3-го поколений, которые, скорее всего, никогда и не будут проведены, в своей ежедневной практике каждый онколог сталкивается с необходимостью выбора того или иного препарата не только на основании его доступности, но и руководствуясь прежде всего ожидаемой эффективностью и профилем токсичности каждого из них. Опираясь на результаты исследований, следует признать, что на сегодняшний день лорлатиниб демонстрирует несомненное преимущество над кризотинибом. В частности, одногодичная ВБП составила 78 и 39% с HR 0,28 соответственно. С учетом особенностей фармакокинетики и эффективности лорлатиниба в отношении мутаций резистентности с большой долей уверенности можно сказать о его потенциальном превосходстве над ИТК не только 1-го, но и 2-го поколения. Результаты сетевого метаанализа, в рамках которого оценивалась эффективность и безопасность различных вариантов 1-й линии лекарственного лечения пациентов с ALK+ НМРЛ ($n = 2\ 441$), получавших энсартиниб, бригаитиниб, кризотиниб, лорлатиниб, алектиниб, церитиниб и химиотерапию на основе пеметрекседа [42], позволили сделать вывод о том, что лорлатиниб, по-видимому, обеспечивает наилучшую ВБП. Аналогичный результат получен при попарном сравнении: лорлатиниб vs церитиниб (HR, 0,31; 95% ДИ 0,20–0,47); лорлатиниб в сравнении с химиотерапией (HR 0,17; 95% ДИ 0,12–0,23); кризотиниб vs лорлатиниб (HR, 3,6; 95% ДИ 2,4–5,2) и бригаитиниб vs лорлатиниб (HR 1,7; 95% ДИ 1,0–2,8). Алектиниб продемонстрировал наилучшие показатели ОВ и профиль безопасности, энсартиниб показал преимущество в ВБП в азиатской популяции пациентов, а лорлатиниб оказался наиболее эффективным вариантом лечения у больных с исходным метастатическим поражением головного мозга с точки зрения достижения максимального показателя ВБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, накопление клинического опыта в реальной клинической практике и достижение «зрелых» показателей ВБП и ОВ приведут к изменению парадигмы лечения пациентов с ALK-позитивным метастатическим немелкоклеточным раком легких, позволив выстроить оптимальную стратегию последовательного применения ИТК. Тем не менее, учитывая крайне высокую эффективность лорлатиниба, не исключено, что для этого потребуются многие месяцы наблюдения. Однако уже сейчас, опираясь на имеющиеся данные, препарат следует рассматривать как один из предпочтительных вариантов терапии первой линии у больных с ALK+ мНМРЛ. 

Поступила / Received 09.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 31.10.2023
Принята в печать / Accepted 10.11.2023

Список литературы / References

- Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2081–2086. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1591>.
- Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021;12(4):217–237. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i4.217>.
- Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer*. 2013;82(2):179–189. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.07.025>.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385–2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al.; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167–2177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440>.
- Schrank Z, Chhabra G, Lin L, Iderzorig T, Osude C, Khan N et al. Current Molecular-Targeted Therapies in NSCLC and Their Mechanism of Resistance. *Cancers (Basel)*. 2018;10(7):224. <https://doi.org/10.3390/cancers10070224>.
- Ahnert RJ, Gray N, Mok T, Gainor J. What It Takes to Improve a First-Generation Inhibitor to a Second- or Third-Generation Small Molecule. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;39:196–205. https://doi.org/10.1200/EDBK_242209.
- Puig de la Bellacasa R, Karachaliou N, Estrada-Tejedor R, Teixidó J, Costa C, Borrell JI. ALK and ROS1 as a joint target for the treatment of lung cancer: a review. *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2(2):72–86. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2013.03.1>.
- Wang W-C, Shiao H-Y, Lee C-C, Fung K-S, Hsieh H-P. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: A review of design and discovery. *Med Chem Commun*. 2014;5(9):1266–1279. <https://doi.org/10.1039/C4MD00048I>.
- Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056–1064. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.478>.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189–1197. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1311107>.
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW 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>.
- Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, 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).
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027–2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171>.
- Kim D-W, Tiseo M, Ahn M-J, Reckamp KL, Hansen KH, 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>.
- Shaw AT, Bauer TM, Marinis FD, 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>.
- Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E et al. Final Overall Survival Analysis from a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251–2258. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4794>.
- Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, 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).
- Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10089):29–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30565-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30565-2).
- Nakagawa K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Azuma K, Kim YH et al. Final progression-free survival results from the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;139:195–199. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.025>.
- Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naïve ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3592–3603. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00505>.
- Kim DW, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, Camidge DR et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): Updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):452–463. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00614-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00614-2).
- Crino L, Ahn MJ, de Marinis F, Groen HJ, Wakelee H, Hida T et al. Multicenter Phase II Study of Whole-Body and Intracranial Activity with Ceritinib in Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy and Crizotinib: Results From ASCEND-2. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2866–2873. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.5936>.
- Ou SH, Ahn JS, de Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661–668. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.9443>.
- Ahn M, Camidge DR, Tiseo M, Reckamp K, Hansen K, Kim S et al. OA 05.05 Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: Updated Efficacy and Safety Results From ALTA, a Randomized Phase 2 Trial. *J Thorac Oncol*. 2017;12(11):S1755–S1756. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.350>.
- Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR 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).
- Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1370–1379. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02236>.
- Hida T, Seto T, Horinouchi H, Maemondo M, Takeda M, Hotta K et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9. *Cancer Sci*. 2018;109(9):2863–2872. <https://doi.org/10.1111/cas.13721>.
- Lin MM, Pan X, Hou P, Allen S, Baumann P, Hochmair MJ. Treatment duration of brigatinib in patients enrolled in the international expanded access program (EAP). *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl. 2):iii48. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz063.006>.
- Chen J, O’Gorman MT, James LP, Klamerus KJ, Mugundu G, Pithavala YK. Pharmacokinetics of Lorlatinib After Single and Multiple Dosing in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Global Phase I/II Study. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(10):1313–1324. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01015-z>.
- Horn L, Whisenant JG, Wakelee H, Reckamp KL, Qiao H, Leal TA et al. Monitoring Therapeutic Response and Resistance: Analysis of Circulating Tumor DNA in Patients With ALK+ Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2019;14(11):1901–1911. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.08.003>.
- Frost N, Christopoulos P, Kauffmann-Guerrero D, Stratmann J, Riedel R, Schaefer M et al. Lorlatinib in pretreated ALK- or ROS1-positive lung cancer and impact of TP53 co-mutations: results from the German early access program. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835920980558. <https://doi.org/10.1177/1758835920980558>.
- Okada K, Araki M, Sakashita T, Ma B, Kanada R, Yanagitani N et al. Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance. *EbioMedicine*. 2019;41:105–119. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.019>.
- O’Regan L, Barone G, Adib R, Woo CG, Jeong HJ, Richardson EL et al. EML4-ALK V3 oncogenic fusion proteins promote microtubule stabilization and accelerated migration through NEK9 and NEK7. *J Cell Sci*. 2020;133(9):jcs241505. <https://doi.org/10.1242/jcs.241505>.
- Christopoulos P, Endris V, Bozorgmehr F, Elsayed M, Kirchner M, Ristau J et al. EML4-ALK fusion variant V3 is a high-risk feature conferring accelerated metastatic spread, early treatment failure and worse overall survival in ALK+ non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2018;142(12):2589–2598. <https://doi.org/10.1002/ijc.31275>.
- Noh KW, Lee MS, Lee SE, Song JY, Shin HT, Kim YJ et al. Molecular breakdown: A comprehensive view of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged non-small cell lung cancer. *J Pathol*. 2017;243(3):307–319. <https://doi.org/10.1002/path.4950>.
- Christopoulos P, Kirchner M, Endris V, Stenzinger A, Thomas M. EML4-ALK V3, treatment resistance, and survival: Refining the diagnosis of ALK+ NSCLC. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl. 17):1989–1991. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.05.61>.
- Bearz A, Martini JF, Jassem J, Kim S-W, Chang G-C, Shaw AT et al. Phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naïve patients (Pts) with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Comprehensive plasma and tumor genomic analyses. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl.):9070. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9070

39. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(4):354–366. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00437-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00437-4).
40. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, Thurm H, Peltz G, Chioda MD, Shaw AT. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist.* 2019;24(8):1103–1110. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0380>.
41. Ou S-HI, Lee ATM, Nagasaka M. From preclinical efficacy to 2022 (36.7 months median follow-up) updated CROWN trial, lorlatinib is the preferred 1st-line treatment of advanced ALK+ NSCLC. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;187:104019. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104019>.
42. Peng Y, Zhao Q, Liao Z, Ma Y, Ma D. Efficacy and safety of first-line treatments for patients with advanced anaplastic lymphoma kinase mutated, non-small cell cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer.* 2023;129(8):1261–1275.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Л. Корниецкая

Написание текста – А.Л. Корниецкая

Сбор и обработка материала – С.Ф. Евдокимова, Н.С. Призова

Обзор литературы – Ю.Б. Карагодина

Анализ материала – В.В. Савчина

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 – Yulia B. Karagodina

Material analysis – Viktoria V. Savchina

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 научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; SPIN-код: 2449-5866; evdokimova.sevindh@gmail.com

Призова Наталья Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; SPIN-код: 9563-3579; sonrisa3n@mail.ru

Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Савчина Виктория Владимировна, научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>; savchina_vv@mail.ru

Феденко Александр Александрович, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; SPIN-код: 9847-7668; fedenko@eesg.ru

Information about the authors:

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

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

Sevindh 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.sevindh@gmail.com

Natalia S. Prizova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-9159>; sonrisa3n@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

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_vv@mail.ru

Alexander A. Fedenko, Dr. Sci. (Med.), Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>; fedenko@eesg.ru

Лечение метастатического светлоклеточного рака почки: фокус на пациентах благоприятной прогностической группы

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

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

Резюме

Современные клинические рекомендации различных отечественных и зарубежных профессиональных сообществ указывают в качестве варианта выбора первой линии терапии метастатического светлоклеточного рака почки комбинированные режимы вне зависимости от группы прогноза пациента. Данная обзорная статья посвящена анализу современных данных о доказательной базе применения различных вариантов комбинированных режимов терапии у пациентов с метастатическим раком почки и оценке роли однокомпонентных вариантов противоопухолевой терапии в первоначальном лечении данного заболевания. Проанализированы результаты исследований, посвященных применению современных иммуноонкологических режимов терапии в первой линии лечения рака почки с акцентом на группу благоприятного прогноза, в т. ч. с учетом последних обновлений данных исследований по оценке эффективности комбинаций (пембролизумаб/акситиниб, пембролизумаб/ленватиниб, ниволумаб/кабозантиниб, авелумаб/акситиниб). Продемонстрировано, что, хотя использование отдельных комбинаций иммуноонкологических и таргетных препаратов обеспечивает лучшие показатели контроля заболевания, частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования, ни одна из изученных комбинаций к настоящему моменту не показала достоверного увеличения общей выживаемости пациентов – ключевого показателя эффективности лечения при метастатическом опухолевом процессе. По результатам анализа сделан вывод о том, что монотерапия тирозинкиназными ингибиторами, например сунитинибом или пазопанибом, представляется достаточной и оптимальной с клинической и экономической точек зрения при лечении пациентов благоприятной прогностической группы. Для пациентов с благоприятным прогнозом монотерапия тирозинкиназными ингибиторами может быть основной, а не альтернативной терапевтической опцией до тех пор, пока не доказано преимущество комбинаций с точки зрения общей выживаемости.

Ключевые слова: рак почки, IMDC, MSKCC, благоприятный прогноз, сунитиниб, пазопаниб, пембролизумаб, акситиниб, ленватиниб, кабозантиниб, ниволумаб

Для цитирования: Румянцев АА. Лечение метастатического светлоклеточного рака почки: фокус на пациентах благоприятной прогностической группы. *Медицинский совет*. 2023;17(22):80–86. <https://doi.org/10.21518/ms2023-419>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma: focus on a group of patients with favourable prognosis

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

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

Abstract

Current clinical guidelines of various domestic and foreign professional communities indicate combination regimens as an option for the first-line therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma, regardless of the patient's prognosis group. This review article is devoted to the analysis of the current evidence base for the use of different variants of combination therapy regimens in patients with metastatic renal cell carcinoma and assessment of the role of single-component cancer therapy options in the initial treatment of this disease. We reviewed the results of studies of current immuno-oncology therapy regimens in the first-line renal cell carcinoma therapy with a focus on a favourable prognosis group, taking into account the latest updates from the studies evaluating the efficacy of combination treatments (pembrolizumab/axitinib, pembrolizumab/lenvatinib, nivolumab/cabozantinib, avelumab/axitinib). We found that although the use of certain combinations of immuno-oncology and targeted drugs give better results of disease control, objective response and progression-free survival rates, none of the studied combinations to date has shown a significant increase in overall patient survival rates, which is a key treatment efficacy indicator in metastatic cancer. Conclusions drawn from this review indicate that monotherapy with tyrosine kinase inhibitors, such as sunitinib or pazopanib, appears to be sufficient and optimal from a clinical and economic point of view in the treatment of a favourable prognosis group. For patients with a favourable prognosis, tyrosine kinase inhibitor monotherapy may be a primary rather than an alternative therapeutic option until the benefit of combinations in terms of overall survival rates has been showed.

Keywords: renal cancer, IMDC, MSKCC, favourable prognosis, sunitinib, pazopanib, pembrolizumab, axitinib, lenvatinib, cabozantinib, nivolumab

For citation: Rumyantsev AA. Treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma: focus on patients in good prognosis group. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):80–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-419>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ландшафт системной терапии метастатического светлоклеточного рака почки претерпевает стремительные изменения, в первую очередь за счет внедрения в клиническую практику новых эффективных комбинаций препаратов, которые постепенно вытесняют старые тирозинкиназные ингибиторы [1]. Актуальные на момент написания статьи клинические рекомендации различных отечественных и зарубежных профессиональных сообществ однозначно указывают в качестве варианта выбора первой линии терапии метастатического светлоклеточного рака почки комбинированные режимы вне зависимости от группы прогноза пациента (табл. 1).

В рекомендациях RUSSCO, EAU и NCCN указание на применение сунитиниба и пазопаниба в первой линии терапии метастатического рака почки присутствует только в качестве «другого допустимого» режима терапии (например, для пациентов, которые не могут перенести иммунотерапию). В остальных случаях клинические рекомендации однозначно указывают на приоритет использования комбинированных режимов терапии. В то же время токсичность таких вариантов терапии существенна. Данная статья посвящена обзору современных данных о доказательной базе применения комбинированных режимов терапии у пациентов с метастатическим раком почки и оценке роли однокомпонентных вариантов противоопухолевой терапии в первоначальном лечении данного заболевания.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ/АКСИТИНИБ

Комбинация пембролизумаба и акситиниба стала первой из продемонстрировавших эффективность в лечении распространенного светлоклеточного рака почки. Впервые ее активность была показана в исследовании Ib-фазы, представленном в 2018 г. Было включено 52 ранее не леченных пациента, объективный ответ был зарегистрирован у 38 (73%) из них, что значительно превосходило показатели эффективности для других вариантов лечения [5]. Результаты этого исследования легли в основу крупного рандомизированного исследования III фазы KEYNOTE-426. Включались пациенты с метастатическим светлоклеточным почечно-клеточным раком, рандомизация осуществлялась в группу монотерапии сунитинибом (50 мг внутрь в течение 4 нед. с последующим двухнедельным перерывом – режим «4/2») или в группу пембролизумаба/акситиниба (пембролизумаб 200 мг каждый 21 день, акситиниб 5 мг × 2 раза в сутки с возможностью постепенной эскалации дозы препарата до 10 мг × 2 раза

в сутки). В качестве первичной конечной точки исследования были выбраны два оцениваемых показателя – общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) [6].

Всего в KEYNOTE-426 был включен 861 пациент, благоприятный прогноз по классификации IMDC был у 31% пациентов. При первом же анализе данных исследования, опубликованных в 2019 г., было выявлено значимое преимущество применения комбинации пембролизумаба/акситиниба перед монотерапией сунитинибом – при медиане наблюдения 12,8 мес. медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп исследования, а показатель однолетней ОВ составил 89,9% в группе исследуемой комбинации по сравнению с 78,3% в группе сунитиниба (отношение рисков [ОР] 0,53; $p < 0,0001$). Медиана ВБП составила 15,1 и 11,1 мес. соответственно (HR 0,69; $p < 0,001$). Исследование было признано позитивным, его результаты легли в основу одобрения комбинации в разных странах по всему миру и внесены в международные и отечественные клинические рекомендации. В то же время в подгрупповом анализе результатов исследования достоверные различия в ОВ пациентов отмечались только среди пациентов неблагоприятной (ОР 0,43; 95% ДИ 0,23–0,81) и промежуточной (ОР 0,53; 95% ДИ 0,35–0,82) прогностических групп, в то время как в группе благоприятного прогноза достоверных различий зарегистрировано не было (ОР 0,64; 95% ДИ 0,24–1,68).

● **Таблица 1.** Рекомендации по лечению метастатического рака почки

● **Table 1.** Treatment guidelines for metastatic renal cell carcinoma

Рекомендации	Благоприятный прогноз	Промежуточный/неблагоприятный прогноз
RUSSCO [2]	Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб	Ипилимумаб/ниволумаб Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб
NCCN *	Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб	Ипилимумаб/ниволумаб Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб Кабозантиниб
ASCO [3]	ИО + ТКИ комбинации	ИО + ТКИ комбинации
EAU [4]	Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб	Пембролизумаб/акситиниб Пембролизумаб/ленватиниб Ниволумаб/кабозантиниб Сунитиниб, пазопаниб

* NCCN Clinical Practice Guidelines. Kidney Cancer Version 1.2024. Published June 21, 2023. Accessed October 4, 2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.

По мере дальнейшего наблюдения за пациентами публиковались обновленные данные KEYNOTE-426: например, в 2020 и 2023 гг. на момент представления обновленных результатов медиана наблюдения составила 30,6 и 67,2 мес. соответственно [7–9]. Увеличение срока наблюдения позволило получить более точные данные о влиянии комбинации пембролизумаба/акситиниба на отдаленные результаты лечения (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в группе благоприятного прогноза пациентов, несмотря на значимое увеличение частоты объективного ответа и стойкую тенденцию к увеличению беспрогрессивной выживаемости пациентов, каких-либо различий в ОВ достигнуть не удалось. Это ставит под сомнение целесообразность применения комбинации пембролизумаба/акситиниба в благоприятной прогностической категории пациентов.

ПЕМБРОЛИЗУМАБ/ЛЕНВАТИНИБ

Оценке эффективности и безопасности данной комбинации препаратов было посвящено рандомизированное исследование III фазы CLEAR, чьи результаты впервые были представлены в 2019 г. [10]. Пациенты рандомизировались в равном соотношении (1:1:1) в три группы: ленватиниб 20 мг 1 раз в сутки в сочетании с пембролизумабом 200 мг каждый 21 день, ленватиниб 18 мг/сут плюс эверолимус 5 мг 2 раза в сутки или в группу монотерапии сунитинибом в режиме дозирования «4/2». Основным оцениваемым показателем исследования была ВБП, ОВ была ключевой вторичной конечной точкой [11].

Всего в исследование CLEAR было включено 1 069 пациентов, у 32,5% из которых был благоприятный прогноз по классификации IMDC. Медиана наблюдения составила 26,6 мес. По результатам исследования при проведении первоначального анализа данных было отмечено достоверное увеличение беспрогрессивной выживаемости на фоне применения иммуноонкологической комбинации. Медиана ВБП в группе пембролизумаба/ленватиниба и сунитиниба составила 23,9 и 9,2 мес. соответственно (ОР 0,39; 95% ДИ 0,32–0,49; $p < 0,001$). Комбинация ленватиниба/эверолимуса также продемонстрировала достоверное увеличение ВБП по сравнению

с монотерапией сунитинибом, однако выраженность различий была меньше (ОР 0,65; 95% ДИ 0,53–0,80; $p < 0,001$). Ожидаемо наибольшее преимущество с точки зрения ВБП от применения комбинации пембролизумаба/ленватиниба получали пациентки с неблагоприятным (ОР 0,28; 95% ДИ 0,26–0,74) и промежуточным (ОР 0,39; 95% ДИ 0,29–0,52) прогнозом, однако в группе благоприятного прогноза комбинация пембролизумаба/ленватиниба также продемонстрировала достоверное увеличение ВБП пациентов (ОР 0,41; 95% ДИ 0,28–0,62).

При анализе данных по общей выживаемости было отмечено, что медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп исследования, при этом комбинация пембролизумаба/ленватиниба демонстрировала достоверное преимущество перед монотерапией сунитинибом (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,88; $p = 0,005$), в то же время преимуществ ленватиниба/эверолимуса отмечено не было (ОР 1,15; 95% ДИ 0,88–1,50; $p = 0,30$). В группе благоприятного прогноза применение комбинации пембролизумаба/ленватиниба не обеспечивало достоверного преимущества перед монотерапией сунитинибом (ОР 1,15; 95% ДИ 0,55–2,40), преимущество в основном было обеспечено группами неблагоприятного (ОР 0,30; 95% ДИ 0,14–0,64) и промежуточного (ОР 0,72; 0,50–1,05) прогноза. В последующих обновлениях при большей длительности наблюдения ситуация существенно не изменилась (табл. 3).

В то же время комбинация ленватиниба и пембролизумаба продемонстрировала наиболее высокие показатели непосредственной эффективности терапии – объективный ответ на проводимое лечение был отмечен у 71,3% пациентов в группе данной комбинации по сравнению с 36,7% в группе монотерапии сунитинибом (относительный риск 1,94; 95% ДИ 1,67–2,26), в т.ч. у 18,3% пациентов был зарегистрирован полный ответ на лечение. У пациентов с частичной регрессией опухолевого процесса выраженность достигнутого ответа коррелировала с отдаленными результатами лечения [14]. Опять же, наиболее выраженные различия по этому показателю регистрировались в группе неблагоприятного (69,7% vs 13,5%; отношение шансов 11,2) и промежуточного (72,9% vs 31,8%; отношение шансов 6,01) прогноза, различия в группе благоприятного прогноза были менее выражены (68,2% vs 50,8%; отношение шансов 2,0) [15].

● **Таблица 2.** Основные результаты применения комбинации пембролизумаба/акситиниба в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 2.** Main outcomes with pembrolizumab/axitinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Медиана наблюдения	ВБП	ОВ	ЧОО, %
B. Rini et al., 2019 [6]	12,8 мес.	Медиана: 17,7 мес. vs 12,7 мес. (ОР 0,81; 95% ДИ 0,53–1,24)	1-летняя: 95,2% vs 93,8% (ОР 0,64; 95% ДИ 0,24–1,68)	Н/д
T. Powles, 2020 [8]	30,6 мес.	2-летняя: 44,6% vs 35,3% (ОР 0,79; $p = 0,078$)	2-летняя: 85,3% vs 87,7% (ОР 1,06; $p = 0,580$)	70% vs 50%
B. Rini, 2023 [7]	67,2 мес.	Медиана: 20,7 мес. vs 17,9 мес. (ОР 0,76; 95% ДИ 0,57–1,02)	Медиана: 60,3 мес. vs 62,4 мес. (HR 1,10; 95% ДИ 0,79–1,54)	68,7% vs 50,4%

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

● **Таблица 3.** Основные результаты применения комбинации пембролизумаба/ленватиниба в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 3.** Main outcomes with pembrolizumab/lenvatinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Медиана наблюдения	ВБП	ОВ
R. Motzer, 2021 [11]	26,6 мес.	ОР 0,41; 95% ДИ 0,28–0,62	ОР 1,15; 95% ДИ 0,55–2,40
T. Choueiri et al., 2023 [12]	33,7 мес.	Медиана: 28,6 vs 12,9 мес. (ОР 0,47; 95% ДИ 0,32–0,69)	Медиана: не достигнута (ОР 1,22; 95% ДИ 0,66–2,26)
R. Motzer, 2023 [13]	48 мес.	Медиана: 28,6 vs 12,9 мес. (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35–0,71)	Медиана: не достигнута vs 59,0 мес. (ОР 0,94; 95% ДИ 0,58–1,52)

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

АВЕЛУМАБ/АКСИТИНИБ

Комбинация – результат попытки использовать сочетание менее токсичного, как предполагалось, антагониста PD-L1 авелумаба и тирозинкиназного ингибитора. Исследованию эффективности этой комбинации было посвящено рандомизированное исследование III фазы JAVELIN Renal 101, в которое включались пациенты с метастатическим светлоклеточным раком почки, ранее не получавшие специфического лечения. Рандомизация – в соотношении 1:1 в группу авелумаба 10 мг/кг каждые 2 нед. в сочетании с акситинибом 5 мг 2 раза в сутки или в группу сунитиниба в стандартном режиме дозирования «4/2». Перед введением авелумаба проводилась премедикация с использованием антигистаминных препаратов и парацетамола. В отличие от других исследований, обсуждаемых в данной статье, дизайн JAVELIN Renal 101 дополнительно был «обогащен» биомаркером – первичная конечная точка предполагала оценку ВБП и ОВ пациентов в PD-L1-позитивной популяции [16].

Всего в исследование было включено 886 пациентов, благоприятный прогноз был у 20% пациентов. По результатам – при медиане наблюдения 9,9 мес. в PD-L1+-популяции исследования ВБП составила 13,8 мес. в группе авелумаба/акситиниба по сравнению с 7,2 мес. в группе сунитиниба (ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,79; $p < 0,001$), в общей

популяции исследования – 13,8 и 8,4 мес. соответственно (ОР 0,69; 95% ДИ 0,56–0,84; $p < 0,001$). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп пациентов и достоверно не различалась в PD-L1+-подгруппе (ОР 0,82; 95% ДИ 0,53–1,28; $p = 0,38$) или в общей популяции исследования (ОР 0,78; 95% ДИ 0,55–1,08; $p = 0,14$). Объективный ответ на терапию был зарегистрирован у 55,2% пациентов в группе авелумаба/акситиниба и 25,5% в группе сунитиниба – в PD-L1+-популяции, 51,4 и 25,7% – в общей популяции исследования. Для обеспечения сопоставимости результатов с другими исследованиями далее будут учитываться результаты, полученные в общей популяции исследования, т.к. данные исследования не позволяют предположить какой-либо ассоциации статуса экспрессии PD-L1 и результатов лечения. В группе благоприятного прогноза отмечено снижение риска прогрессирования/смерти у пациентов, получавших авелумаб/акситиниб, – медиана ВБП составила 12,5 мес. по сравнению с 8,4 мес. в группе сунитиниба (ОР 0,54; 95% ДИ 0,32–0,91). При последующем увеличении медианы наблюдения картина существенным образом не изменилась (табл. 4).

КАБОЗАНТИНИБ/НИВОЛУМАБ

Данная комбинация препаратов стала последней из «победивших» сунитиниб в первой линии терапии рака почки и одобренной для применения в данном контексте. Оценке ее эффективности было посвящено рандомизированное исследование III фазы CheckMate 9ER, включавшее пациентов с метастатическим светлоклеточным раком почки, ранее не получавших специфической противоопухолевой терапии. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу терапии кабозантинибом 40 мг 1 раз в сутки в сочетании с ниволумабом 240 мг каждые 2 нед. или в группу монотерапии сунитинибом в стандартном режиме дозирования «4/2». Отметим, что в составе данной комбинации использована редуцированная по сравнению с одобренной для монотерапии дозировка кабозантиниба. В обеих группах исследования терапия проводилась до прогрессирования или непереносимой токсичности. В качестве основного оцениваемого показателя исследования была выбрана ВБП пациентов. Всего в исследование был

● **Таблица 4.** Результаты применения комбинации авелумаба/акситиниба в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 4.** Main outcomes with avelumab/axitinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Медиана наблюдения	ВБП	ОВ	ЧОО, %
R. Motzer et al., 2019 [16]	10,8 мес.	ОР 0,54; 95% ДИ 0,321–0,907	н/д	68,1% vs 37,5%
T. Choueiri et al., 2020 [17]	н/д	ОР 0,63; 95% ДИ 0,397–0,986	ОР 0,81; 95% ДИ 0,336–1,960	67,0% vs 39,6%
J. Haanen et al., 2023 [18]	34 мес.	Медиана 20,7 мес. vs 13,8 мес. (ОР 0,71; 95% ДИ 0,490–1,016; $p = 0,06$)*	Медиана не достигнута (ОР 0,66; 95% ДИ 0,356–1,223; $p = 0,09$)	75,5% vs 45,8%

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость. * Двустороннее значение p .

включен 651 пациент, к благоприятной прогностической группе относилось 22,4% пациентов.

Первые данные по анализу эффективности из исследования CheckMate 9ER были опубликованы в 2021 г. При медиане наблюдения 18,1 мес. медиана ВБП составила 16,6 мес. в группе ниволумаба/кабозантиниба и 8,3 мес. в группе сунитиниба (ОР 0,51; 95% ДИ 0,41–0,64; $p < 0,001$), что соответствует снижению относительного риска прогрессирования или смерти на 49%. Медиана ОВ также была достоверно больше в группе исследуемой комбинации препаратов – медиана не была достигнута ни в одной из групп исследования, однолетняя ОВ составила 85,7 и 75,6% соответственно (ОР 0,60; 95% ДИ 0,40–0,89; $p = 0,001$). Объективный ответ на проводимую терапию был зарегистрирован у 55,7% пациентов в группе кабозантиниба/ниволумаба и 27,1% в группе сунитиниба ($p < 0,001$), в т. ч. полный ответ у 8,0 и 4,6% соответственно.

Опять же, если анализировать группу только благоприятного прогноза, что и является нашей целью в рамках данной статьи, преимущества применения комбинации представляются неочевидными. Зарегистрирована некоторая тенденция к увеличению ВБП пациентов (ОР 0,62; 95% ДИ 0,38–1,01), однако каких-либо достоверных различий в ОВ отмечено не было (ОР 0,84; 95% ДИ 0,35–1,97). При последующих срезах данных ситуация кардинально не поменялась (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов, полученных при изучении различных иммуноонкологических комбинаций в первой линии терапии метастатического светлоклеточного рака почки в благоприятной прогностической группе, представляется целесообразным составить сводную таблицу, чтобы оценить сильные и слабые стороны такого подхода. Результаты приведены в табл. 6.

Исходя из данных, представленных в табл. 6, можно сделать следующие основные выводы по применению комбинированных схем противоопухолевой терапии в благоприятной прогностической подгруппе пациентов:

- Использование иммуноонкологических комбинаций позволяет значимо повысить частоту объективного ответа на терапию по сравнению с монотерапией сунитинибом.
- Комбинация ленватиниба и пембролизумаба достоверно улучшает ВБП пациентов благоприятной прогностической группы, тогда как для остальных комбинаций можно говорить только о позитивной тенденции к улучшению ВБП.

- Ни одна комбинация не смогла достоверно увеличить ОВ пациентов в благоприятной прогностической группе.

Эти данные необходимо учитывать при выборе терапии в данной категории пациентов: естественный вопрос – для чего назначать более сложный в реализации, значимо более дорогостоящий и потенциально более токсичный

● **Таблица 5.** Основные результаты применения комбинации ниволумаба/кабозантиниба в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 5.** Main outcomes with nivolumab/cabozantinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Медиана наблюдения	ВБП	ОВ	ЧОО, %
T. Choueiri, 2021 [19]	18,1 мес.	ОР 0,62; 95% ДИ 0,38–1,01	ОР 0,84; 95% ДИ 0,35–1,97	55,7% vs 27,1%
R. Motzer et al., 2022 [20]	32,9 мес.	Медиана: 21,4 vs 13,9 мес. (ОР 0,73; 95% ДИ 0,48–1,11)	Медиана: не достигнута (ОР 1,03; 95% ДИ 0,55–1,92)	66% vs 44%
M. Burotto, 2023 [21]	44 мес.	Медиана: 21,4 vs 13,9 мес. (ОР 0,72; 95% ДИ 0,49–1,05)	Медиана: не достигнута vs 47,6 мес. (ОР 1,07; 95% ДИ 0,63–1,79)	68% vs 46%

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость.

● **Таблица 6.** Основные результаты применения комбинации ниволумаба/кабозантиниба в группе пациентов с благоприятным прогнозом в различные срезы данных

● **Table 6.** Main outcomes with nivolumab/cabozantinib combination in a group of patients with a favourable prognosis according to different database snapshots

Автор, год	Комбинация	Медиана наблюдения	ВБП	ОВ	ЧОО, %
B. Rini, 2023 [7]	Пембролизумаб + акситиниб	67,2 мес.	Медиана: 20,7 мес. vs 17,9 мес. (ОР 0,76; 95% ДИ 0,57–1,02)	Медиана: 60,3 мес. vs 62,4 мес. (HR 1,10; 95% ДИ 0,79–1,54)	68,7% vs 50,4%
R. Motzer, 2023 [13]	Ленватиниб + пембролизумаб	48 мес.	Медиана: 28,6 vs 12,9 мес. (ОР 0,50; 95% ДИ 0,35–0,71)	Медиана: не достигнута vs 59,0 мес. (ОР 0,94; 95% ДИ 0,58–1,52)	68,2% vs 50,8%
J. Haanen et al., 2023 [18]	Авелумаб + акситиниб	34 мес.	Медиана 20,7 мес. vs 13,8 мес. (ОР 0,71; 95% ДИ 0,490–1,016; $p = 0,06$)	Медиана не достигнута (ОР 0,66; 95% ДИ 0,356–1,223; $p = 0,09$)	75,5% vs 45,8%
M. Burotto, 2023 [21]	Ниволумаб + кабозантиниб	44 мес.	Медиана: 21,4 vs 13,9 мес. (ОР 0,72; 95% ДИ 0,49–1,05)	Медиана: не достигнута vs 47,6 мес. (ОР 1,07; 95% ДИ 0,63–1,79)	68% vs 46%

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, ЧОО – частота объективного ответа. * Двустороннее значение p .

вариант лечения, если в итоге это не транслируется в отдельные результаты лечения? Увеличение частоты объективного ответа может быть крайне важным при лечении пациентов, но только в тех ситуациях, когда опухолевый процесс является симптомным или у пациента имеется метастатическое поражение т. н. функционально значимых зон, в которых принципиально важно в наиболее короткие сроки достичь контроля опухолевого роста. Пациенты с саркоматоидным подтипом рака почки также потенциально могут выигрывать от комбинированной лекарственной терапии [22, 23]. В остальных случаях монотерапия тирозинкиназами ингибиторами представляется достаточной и оптимальной с клинической и экономической точек зрения. Недавние метаанализы рандомизированных исследований также не смогли подтвердить преимуществ применения иммуноонкологических комбинаций в первой линии терапии рака почки у пациентов благоприятной прогностической группы [24, 25].

Необходимо учитывать еще одно неочевидное преимущество применения монотерапии тирозинкиназами ингибиторами – возможность предоставления пациентам «терапевтических каникул». Это следует из результатов рандомизированного исследования III фазы STAR, в которое было включено 920 пациентов [26]. Всем включенным пациентам проводилась терапия пазопанибом или сунитинибом в стандартных терапевтических дозах

в течение 6 мес. Далее в зависимости от группы рандомизации терапия продолжалась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, в экспериментальной группе лечение прерывалось и далее до прогрессирования заболевания проводилось динамическое наблюдение – при прогрессировании терапия возобновлялась. Медиана наблюдения составила 58 мес. По результатам исследования, спланированного в соответствии с принципами дизайна для non-inferiority-исследований, было констатировано отсутствие достоверных различий в ОВ между группами исследования (ОР 0,97; 95% ДИ 0,83–1,12) [27–29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные иммуноонкологические комбинации демонстрируют высокую эффективность в лечении метастатического светлоклеточного рака почки, однако преимущества такой терапии в благоприятной прогностической группе представляются минимальными. Монотерапия тирозинкиназами ингибиторами, сунитинибом или пазопанибом – адекватная терапевтическая опция для большинства пациентов этой прогностической группы. 

Поступила / Received 03.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023

Принята в печать / Accepted 27.10.2023

Список литературы / References

- Piao X-M, Byun YJ, Zheng C-M, Song SJ, Kang HW, Kim WT et al. A New Treatment Landscape for RCC: Association of the Human Microbiome with Improved Outcomes in RCC. *Cancers*. 2023;15(3):935. <https://doi.org/10.3390/cancers15030935>.
- Волкова МИ, Алексеев БЯ, Гладков ОА, Матвеев ВБ, Носов ДА. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):579–588. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588>.
- Volkova MI, Alekseev BYa, Gladkov OA, Matveev VB, Nosov DA. Practice guidelines for drug therapy of renal cell carcinoma. *Malignant Tumours*. 2022;12(3s2-1):579–588. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-579-588>.
- Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, Al-Ahmadie H, Enamekhoo H, Hauke RJ et al. Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(25):2957–2995. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00868>.
- Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022;82(4):399–410. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.03.006>.
- Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, Fishman MN, McDermott DF, Cho DC et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):405–415. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30081-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30081-0).
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816714>.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Waddell T, Nosov D et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol*. 2023;41(17 Suppl.):LBA4501. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA4501.
- Powles T, Plimack ER, 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).
- Plimack ER, Powles T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Waddell T et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: 43-month Follow-up of the Phase 3 KEYNOTE-426 Study. *Eur Urol*. 2023;84(5):449–454. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.06.006>.
- Grünwald V, Powles T, Choueiri TK, Hutson TE, Porta C, Eto M et al. Lenvatinib plus everolimus or pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: study design and rationale. *Future Oncol*. 2019;15(9):929–941. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0745>.
- Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(14):1289–1300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716>.
- Choueiri TK, Eto M, Motzer R, De Giorgi U, Buchler T, Basappa NS et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):228–238. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00049-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00049-9).
- Motzer RJ, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE et al. Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) vs sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2023;41(16 Suppl.):4502. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4502.
- Grünwald V, Powles T, Kopytsov E, Kozlov V, Alonso-Gordoa T, Eto M et al. Survival by Depth of Response and Efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma: Analysis of the Phase 3 Randomized CLEAR Study. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(4):437–446. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.01.010>.
- Grünwald V, Powles T, Eto M, Kopytsov E, Rha SY, Porta C et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Front Oncol*. 2023;13:1223282. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1223282>.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103–1115. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>.
- Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1030–1039. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.010>.
- Haanen JBAG, Larkin J, Choueiri TK, Albiges L, Rini BI, Atkins MB et al. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab

- plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma. *ESMO Open*. 2023;8(3):101210. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101210>.
19. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Zurawski B et al. Nivolumab plus cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829–841. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982>.
 20. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Shah AY et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):888–898. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00290-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00290-X).
 21. Burotto M, Powles T, Escudier B, Apolo AB, Boursin MT, Shah AY et al. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(6 Suppl.):603. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.603.
 22. Qahal F, Mori K, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Schmidinger M. Immunotherapy-based combinations in the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid features: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Opin Urol*. 2022;32(1):61–68. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000940>.
 23. Buti S, Bersanelli M, Mazzaschi G, Cattrini C, Brunelli M, Maio MD. Can we identify a preferred first-line strategy for sarcomatoid renal cell carcinoma? A network meta-analysis. *Immunotherapy*. 2022;14(2):145–153. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0157>.
 24. Hou M, Xing H, He S, Yang X, Peng D, Li Y et al. The Predictive Value of Three Variables in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune-Based Combination Therapies in Randomized Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oncol*. 2022;2022:7733251. <https://doi.org/10.1155/2022/7733251>.
 25. Aldin A, Besiroglu B, Adams A, Monsef I, Piechotta V, Tomlinson E et al. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD013798. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013798.pub2>.
 26. Collinson FJ, Gregory WM, McCabe C, Howard H, Lowe C, Potrata D et al. The STAR trial protocol: a randomised multi-stage phase II/III study of Sunitinib comparing temporary cessation with allowing continuation, at the time of maximal radiological response, in the first-line treatment of locally advanced/metastatic Renal Cancer. *BMC Cancer*. 2012;12(1):598. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-598>.
 27. Brown JE, Royle K-L, Gregory W, Ralph C, Maraveyas A, Din O et al. Temporary treatment cessation versus continuation of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (STAR): an open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(3):213–227. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00793-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00793-8).
 28. Parikh M, Lara PN. Evaluating the Optimal Duration of Immunotherapy in Kidney Cancer. *Kidney Cancer*. 2022;6(2):105–107. <https://doi.org/10.3233/KCA-229003>.
 29. Tzeng A, Tzeng TH, Ornstein MC. Treatment-free survival after discontinuation of immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer*. 2021;9(10):e003473. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003473>.

Информация об авторе:

Румянцев Алексей Александрович, к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; alexeymma@gmail.com

Information about the author:

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

25-летний опыт лечения хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ: результаты, возможности, вопросы

Н.Н. Цыба[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>, tsyba2007@ya.ru

А.Г. Туркина, <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>, turkianna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

Резюме

Проведен анализ данных об эффективности терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) ингибиторами тирозинкиназ и ряда положений, требующих обсуждения и возможного пересмотра на современном этапе. Первые же клинические исследования иматиниба – первого АТФ-конкурентного ингибитора BCR::ABL1, начатые в 1998 г., продемонстрировали чрезвычайно высокую терапевтическую эффективность, впечатляюще увеличившую показатели безрецидивной и общей выживаемости больных ХМЛ. Продолжительность жизни подавляющего числа пациентов стала сравнимой с продолжительностью жизни основной популяции. За прошедшие годы арсенал терапевтических средств для лечения ХМЛ значительно обогатился: созданы и одобрены к применению три АТФ-конкурентных ингибитора тирозинкиназ 2-го поколения, для лечения пациентов с мутацией *T315I* зарегистрированы два препарата 3-го поколения – понатиниб и первый аллостерический ингибитор тирозинкиназ асциминиб. Регулярный цитогенетический и молекулярно-генетический мониторинг позволяет адекватно оценивать объем лейкозного клона и является неотъемлемой частью оценки эффективности терапии, позволяя контролировать и сохранять у ряда пациентов состояние ремиссии без применения ингибиторов тирозинкиназ. Сегодня иматиниб остается ключевым препаратом 1-й линии терапии, в то же время назначение ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения в 1-й линии терапии может привести к достижению более раннего и глубокого ответа. Выбор препарата для каждого конкретного пациента с учетом наилучшей переносимости и максимальной эффективности позволяет индивидуализировать лечение и расширить возможности терапии.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, BCR::ABL1-тирозинкиназа, отмена терапии, индивидуализация терапии, ремиссия без лечения

Для цитирования: Цыба НН, Туркина АГ. 25-летний опыт лечения хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ: результаты, возможности, вопросы. *Медицинский совет.* 2023;17(22):89–100. <https://doi.org/10.21518/ms2023-362>.

Конфликт интересов: А.Г. Туркина – доклады для Novartis, Фармсинтез, Pfizer, проезд, проживание, расходы. Цыба Н.Н. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

25 years of experience in the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: results, opportunities, questions

Nikolay N. Tsyba[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7816-808X>, tsyba2007@ya.ru

Anna G. Turkina, <https://orcid.org/0000-0001-9947-2371>, turkianna@yandex.ru

National Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia

Abstract

More than 25 years ago, the discovery of imatinib, the first ATP-competitive inhibitor of BCR::ABL1, the driving oncoprotein of chronic myeloid leukemia, revolutionized patients life by transforming a fatal condition into a chronic disease. The review analyzes data on the effectiveness of chronic myeloid leukemia therapy with tyrosine kinase inhibitors and a number of provisions that require discussion and, possibly, revision at the present stage. The first clinical trials of imatinib, the first ATP-competitive inhibitor of BCR::ABL1, started in 1998, demonstrated extremely high therapeutic efficacy, impressively increasing the rates of relapse-free and overall survival in patients with chronic myeloid leukemia. The life expectancy of the overwhelming number of patients has become comparable to the life expectancy of the main population. Over the years, the arsenal of therapeutic agents for the treatment of chronic myeloid leukemia has been significantly enriched: three ATP-competitive tyrosine kinase inhibitors of the 2nd generation have been created and approved for use, 2 drugs of the 3rd generation: ponatinib, and the first allosteric tyrosine kinase inhibitor asciminib have been registered for the treatment of patients with the *T315I* mutation. Regular cytogenetic and molecular genetic monitoring makes it possible to adequately assess the volume of the leukemic clone and is an integral part of evaluating the effectiveness of therapy, allowing to control and maintain remission in a number of patients without the use of tyrosine kinase inhibitors. Today imatinib remains the key drug of the 1st line of therapy, at the same time, the appointment of 2nd generation tyrosine kinase inhibitors in the first line of therapy can lead to an earlier and deeper response. The choice of the drug for each individual patient, taking into account the best tolerability and maximum effectiveness, allows individualizing treatment and expanding the possibilities of therapy.

Keywords: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, BCR::ABL tyrosine kinase, individualized therapy, therapy discontinuation

For citation: Tsyba NN, Turkina AG. 25 years of experience in the treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: results, opportunities, questions. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):89–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-362>.

Conflict of interest: Anna G. Turkina – reports for Novartis, Pharmsintez, Pfizer, traveling, accommodation, expenses. Nikolay N. Tsyba declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В 1845 г. были опубликованы две статьи патолога из Эдинбурга Д. Беннета, представившего результаты аутопсии двух пациентов, у которых при жизни выявлялось увеличение печени и селезенки. Немногим позднее Р. Вирхов – патолог госпиталя Шарите – описал схожую патологическую картину у умершего пациента, но предположил, что клетки его крови были изменены в результате не сепсиса, а неизвестного ранее заболевания. После повторного описания аналогичной патологоанатомической картины Р. Вирховым был впервые использован термин «лейкемия» («селезеночная лейкемия») в качестве названия заболевания, позднее ставшего известным как хронический миелолейкоз (ХМЛ) [1, 2].

Первые попытки лечения ХМЛ были предприняты лишь спустя 20 лет раствором калия арсенита (раствором Фаулера), немногим более эффективным оказалось применение с 1903 г. рентгеновских лучей; также пытались использовать бензол, уретан, радиоактивный фосфор, эмбихин, допан, которые приводили к кратковременному улучшению, но были весьма токсичны [3–5].

Миелосан – под этим названием в России был известен 1,4-диметилсульфонилоксибутан, синтезированный в 1952 г., – оказался эффективным практически у всех ранее нелеченных пациентов. Хотя средняя продолжительность жизни увеличилась незначительно – до 45–55 мес., а до 5-летнего срока доживали лишь 30–40% пациентов, качество их жизни изменилось в лучшую сторону [6–9].

Клиническое течение ХМЛ, длительность заболевания у разных пациентов существенно отличались, несмотря на единый патогенез и практически одинаковое в то время лечение, в связи с чем были предприняты попытки создания модели течения ХМЛ, позволяющей объективно сравнивать результаты лечения и отчасти прогнозировать течение болезни. Первая такая шкала известна под названием индекса Sokal [10]. В дальнейшем появились и другие прогностические шкалы [11, 12]. Появление таких препаратов, как Гидреа (гидроксимочевина) и интерфероны (ИФН) [13], увеличило медиану продолжительности жизни до 56 мес. [14], а назначение ИФН с малыми дозами цитозара позволило достичь 10-летней продолжительности жизни у 27–53% пациентов [15].

Основным патогенетическим событием, которое приводит к развитию ХМЛ, является реципрокная транслокация t(9;22), которая приводит к образованию так называемой филадельфийской хромосомы (Ph-хромосомы) [16].

В результате указанной транслокации на 22-й хромосоме образуется слитный ген *BCR::ABL*, кодирующий bcr-abl-онкопротеин, который обладает высокой активностью. Эта аномальная bcr-abl-тирозинкиназа играет ключевую роль в лейкозной трансформации стволовых гемопоэтических клеток. Клетки, содержащие bcr-abl-онкобелок, имеют повышенную пролиферативную активность, в них нарушаются процессы апоптоза, снижается адгезия и уменьшается зависимость от внешних механизмов регуляции [17].

Поиски способов блокировки активности ABL-тирозинкиназы привели к созданию первого препарата патогенетического действия для терапии ХМЛ – иматиниба мезилата. Клинические испытания, начавшиеся в июне 1998 г., показали многократное превосходство эффективности иматиниба над терапией ИНФ-α в сочетании с цитозаром, являвшихся стандартом лечения ХМЛ в то время. После 54 мес. наблюдения выживаемость пациентов, начавших лечение иматинибом в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, составила 90%, у 93% из них признаков прогрессирования заболевания не было [18]. Однако с течением времени могла снижаться чувствительность к иматинибу, развиваться резистентность. Увеличение дозы препарата в попытке их преодоления часто приводило к проявлениям токсичности, а причиной резистентности в 30–48% случаев [19–23] в зависимости от фазы заболевания и метода исследования оказалась мутация гена *BCR::ABL1*. К настоящему времени описано более 100 различных мутаций [20–22]. Мутация *T315I* – замена цитидина на тимин в положении 315 молекулы тирозинкиназы – препятствует проникновению препарата в тирозиновый карман *BCR::ABL1*-тирозинкиназы и блокировке фосфорилирования [23].

Результатом дальнейших исследований стало создание группы ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (ИТК2), эффективных как при непереносимости иматиниба, так и при определенной резистентности к нему: нилотиниб – структурный аналог иматиниба, но связывающийся с *BCR::ABL*-тирозинкиназой в большем количестве участков, что значительно повышает его активность по сравнению с иматинибом; дазатиниб структурно отличается от двух первых препаратов и блокирует активность *BCR::ABL1*-тирозинкиназы не только в неактивной, но и в активной конформации. При исследовании в клеточной культуре нилотиниб оказался в 16 раз активнее иматиниба, а дазатиниб – в 325 раз. Бозутиниб – ингибитор киназы *BCR::ABL*, а также киназ семейства SRC, в том числе SRC, LYN и HCK – еще одно лекарственное средство, относящееся к этой группе. Все

препараты данной группы способны подавлять рост лейкозных клеток, имеющих большинство известных мутаций, за исключением *T315I* [24].

Для пациентов с резистентностью к ИТК2 или мутацией *T315I* синтезированы ИТК уже 3-го поколения (ИТК3) – понатиниб и асциминиб. Понатиниб – ингибитор кластерного региона точечного разрыва онкогена Абельсона – BCR::ABL1-тирозинкиназы, обладающий высокой аффинностью к нативной BCR::ABL1 и мутантным формам киназы ABL, препарат зарегистрирован в России в 2022 г. Асциминиб – ИТК3 – первый препарат из класса ингибиторов STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket), блокирующий BCR::ABL1-киназу за счет взаимодействия с миристоиловым карманом, зарегистрирован в России в 2023 г. (таблица).

В настоящее время проводятся клинические исследования препарата оolverембатиниб (HQP1351) – еще одного ИТК3, который продемонстрировал высокую эффективность у больных ХМЛ, в том числе с мутацией *T315I* [25].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ: ЦЕЛИ, РЕЗУЛЬТАТЫ, ПРОБЛЕМЫ

Цель современной терапии ХМЛ – максимальное подавление Ph-положительного опухолевого клона, предупреждение развития резистентности и обеспечение длительной выживаемости пациентов при хорошем качестве жизни. Еще одной целью последнего десятилетия является достижение длительного глубокого молекулярного ответа (ГМО), позволяющего отменить прием ИТК, сохраняя молекулярную ремиссию без лечения (РБЛ).

Терапия ИТК показана в непрерывном режиме – ежедневно, длительно, постоянно. Начальная доза препаратов не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента. Прием препаратов можно начинать при любом числе лейкоцитов. Цитогенетический и молекулярно-генетический контроль результатов терапии, своевременная оценка ответа и при необходимости переключение на следующую линию терапии являются основополагающими для достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) и ГМО, профилактики развития

резистентности и прогрессирования в терминальную стадию ХМЛ. При применении иматиниба в ХФ ХМЛ в 1-й линии лечения общая выживаемость (ОВ) к 11 годам составляет 83%, выживаемость без прогрессирования до фазы акселерации (ФА) или бластного криза (БК) – 92% [26]. По сравнению с иматинибом применение ИТК2 в 1-й линии лечения более эффективно и приводит к снижению вероятности прогрессирования ХМЛ, позволяет чаще и в более ранние сроки достигать ГМО: через год приема нилотиниба большой молекулярный ответ (БМО) был достигнут у 77% пациентов против 60%, а через 5 лет терапии нилотинибом ГМО4,5 был достигнут у 54% пациентов против 31% [27, 28]. Назначение дазатиниба в дозе 100 мг/сут позволило получить БМО к 1-му году лечения у 76% пациентов против 64%, получавших иматиниб. К 5 годам терапии ГМО4,5 достигнут у 42% пациентов в группе дазатиниба против 33% в контрольной группе иматиниба [28–30].

Сегодня иматиниб – самый доступный препарат, профиль токсичности которого является наиболее безопасным, а опыт применения в 1-й линии лечения – наиболее длительным. Препарат является оптимальным для лечения пациентов из низкой группы риска, старше 60 лет и (или) с сопутствующими заболеваниями, ограничивающими назначение ИТК2. При непереносимости иматиниба или резистентности к нему применение ИТК2 эффективно в качестве 2-й и последующих линий терапии как в ХФ, так и в ФА или БК. У 59% пациентов в ХФ ХМЛ при назначении нилотиниба во 2-й линии лечения был достигнут БЦО, у 45% пациентов – ПЦО [31], применение дазатиниба во 2-й линии терапии в ХФ ХМЛ позволило получить БМО у 55% пациентов при непереносимости иматиниба и у 43% – при резистентности к нему [32], в ФА БЦО был получен у 33% и ПЦО – у 24% пациентов [33], а при БК БЦО – у 25% пациентов с миелоидным вариантом БК и 50% – с лимфоидным БК [34]. Бозутиниб оказался эффективным у пациентов с резистентностью к предшествующей терапии иматинибом или ее непереносимостью [35] и у пациентов с неудачей терапии дазатинибом и нилотинибом: ПГО, ПЦО и БМО были получены у 72, 22 и 25% пациентов соответственно после терапии

● **Таблица.** Ингибиторы тирозинкиназ, применяемые в терапии хронического миелолейкоза

● **Table.** Tyrosine kinase inhibitors used in the treatment of chronic myeloid leukemia

Препарат	1-я линия терапии, 2-линия при непереносимости предыдущей терапии (рекомендуемые дозы)	2-я линия терапии при резистентности предшествующей терапии (рекомендуемые дозы)	3-я и более линия терапии
Иматиниб	400 мг (600–800 мг возможно применять при ФА, БК)	Непереносимость ИТК2 в 1-й линии	–
Нилотиниб	300 мг 2 р/день (ХФ, ФА)	400 мг 2 р/день (ХФ, ФА)	400 мг 2 р/день
Дазатиниб	100 мг (ХФ), 140 мг (ФА, БК)	100 мг (ХФ), 140 мг (ФА БК)	100 мг (ХФ), 140 мг (ФА БК)
Бозутиниб	400 мг (все фазы)	500 мг (все фазы)	500 мг (все фазы)
Понатиниб	–	45 мг при мутации <i>T315I</i> (все фазы)	15–30 мг без мутации <i>T315I</i> ; 45 мг при мутации <i>T315I</i> (все фазы)
Асциминиб	–	–	80 мг без мутации <i>T315I</i> ; 400 мг при мутации <i>T315I</i> (ХФ)

Примечание. ХФ – хроническая фаза; ФА – фаза акселерации; БК – бластный криз; ИТК2 – ингибиторы тирозинкиназ 2-го поколения.

иматинибом и дазатинибом и у 77, 21 и 5% пациентов – иматинибом и нилотинибом [36].

При смене терапии необходимо учитывать ограничения к назначению определенных ИТК, обусловленные сопутствующими заболеваниями пациента и возможным проявлением токсичности препарата. Для иматиниба и бозутиниба существенных противопоказаний к их назначению нет. Следует помнить, что при их длительном применении может повышаться уровень креатинина [37]. Назначение нилотиниба может привести к окклюзии периферических сосудов, повлечь обострение сердечно-сосудистых заболеваний, повышение липазы сыворотки, иногда с клиническими проявлениями панкреатита, повышение уровней холестерина, глюкозы, неконъюгированного билирубина (при болезни Жильбера без клинических проявлений) [38]. При приеме дазатиниба могут обостриться хронические заболевания легких, развиться легочная гипертензия, появиться плевральный выпот, а в связи с нарушением функции тромбоцитов при их нормальном количестве может появиться склонность к кровотечениям [29, 30, 39, 40]. Все ИТК следует применять с осторожностью при удлинённом интервале QT с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями. Необходимо избегать одновременного применения ИТК как с индукторами, так и ингибиторами изофермента CYP3A [41].

Мутации тирозинкиназного домена гена *BCR::ABL1* определяют чувствительность лейкозных клеток к воздействию определенного ИТК. Их наличие целесообразно определять в дебюте ХМЛ, в ФА и БК, исследовать при неудаче терапии и перед сменой ИТК [20, 24, 25, 42–44].

Начиная с 2011 г. стало понятно, что пациенты с ХМЛ, у которых лечение ИТК сохраняет свою эффективность, имеют ожидаемую продолжительность жизни такую же или почти такую, как и у населения в целом, что вполне закономерно обозначило следующую исследовательскую задачу – достижение длительного ГМО, позволяющего прекратить прием ИТК, сохраняя состояние РБЛ [45–50].

В 2002 г. F.X. Mahon et al. сообщили о результатах наблюдения без лечения небольшой группы пациентов, достигших ПЦО на фоне терапии ИФН и имеющих неопределяемый уровень *BCR::ABL1*. При медиане наблюдения 36 мес. выживаемость без потери ПЦО не отличалась в группе пациентов, прекративших лечение, от данных группы пациентов, остававшихся на терапии ИФН, и составила 47% [46]. В 2004 г. французской группой исследователей было организовано пилотное исследование STIMPilot по прекращению терапии у 12 пациентов, получавших иматиниб, с неопределяемым в течение длительного времени уровнем *BCR::ABL1*. Молекулярный ответ (МО) сохранялся у 6 (50%) пациентов при сроке наблюдения 24 мес. [47, 49]. Возможность длительного наблюдения большой группы больных ХМЛ (n = 100) без терапии ИТК описано в проспективном многоцентровом исследовании STIM (STop IMatinib). Общим условием для всех исследований РБЛ является включение пациентов с предшествующей терапией ИТК не менее 3 лет и стабильным ГМО (МО4–МО4,5)

не менее 1–2 лет [50–52]. Продолжительность терапии ИТК наиболее часто отмечается исследователями как значимый фактор прогноза сохранения РБЛ. В исследовании EURO-SKI при длительности терапии более 5,8 года вероятность сохранения РБЛ составила 63 против 41% для меньшего срока [52]. В канадском исследовании TRAD при сроке терапии ИТК более и менее 8,7 года вероятность сохранения РБЛ составила 80,5 и 34,6% соответственно. Спорным остается вопрос о значении глубины МО (МО4 против МО4,5) на момент отмены терапии. В ряде исследований отмечено, что более глубокий МО коррелирует с высокой вероятностью сохранения РБЛ [53–55]. В нескольких исследованиях сообщается, что продолжительность ГМО также является важным фактором сохранения РБЛ.

По данным EURO-SKI, при длительности ГМО более и менее 3,1 года вероятность сохранения БМО к 6 мес. отмены терапии составила 61 и 44% соответственно. При этом каждый дополнительный год поддержания на лечении МО4,0 увеличивал вероятность сохранения РБЛ к 6 мес. отмены терапии на 3% [52]. Показано возрастание вероятности сохранения РБЛ к 6 мес. по мере увеличения длительности сохранения МО4,0 на фоне терапии иматинибом и составляет 41, 70,4 и 94,4% для сроков поддержания МО4 в течение не более 7,8, более 7,8 и не менее 10,6 года соответственно. Результаты исследования EURO-SKI показали, что именно продолжительность ГМО является более важным фактором успеха в поддержании РБЛ, чем длительность терапии [56]. В исследовании RU-SKI, включавшем 98 больных ХМЛ с длительностью терапии ИТК не менее 3 лет и ГМО продолжительностью не менее 2 лет, выживаемость без потери БМО через 3 и 5 лет после отмены ИТК составила 51 и 46% соответственно. По данным авторов, важным фактором сохранения БМО является продолжительность лечения ИТК и ГМО. Терапию возобновляли при потере БМО. У всех 50 пациентов, возобновивших лечение, были восстановлены БМО и ГМО4 [53].

В некоторых исследованиях показано, что ранний МО положительно влияет на вероятность достижения ГМО, а в дальнейшем – и сохранения РБЛ. В настоящий момент в исследованиях нет информации о повышенной вероятности сохранения РБЛ после прекращения терапии дазатинибом или нилотинибом по сравнению с иматинибом.

Как уже отмечалось, решающим условием для безопасного наблюдения пациентов в РБЛ является своевременный молекулярный контроль методом полимеразной цепной реакции, который проводится ежемесячно в первые полгода после прекращения лечения и далее 1 раз в 2–3 мес. Важно, чтобы молекулярное исследование выполнялось в стандартизированной лаборатории, а результат выражался в соответствии с международной шкалой. У пациентов с молекулярным рецидивом в условиях клинических исследований терапия быстро возобновлялась, чаще всего с использованием того же ИТК, что и до прекращения лечения. Согласно результатам этих исследований, у большинства пациентов был восстановлен ГМО после возобновления лечения ИТК [49–53, 55, 57–59],

что свидетельствует о безопасности РБЛ в отношении развития вторичной резистентности при условии строгого молекулярного контроля и своевременного возобновления терапии. У ряда больных ХМЛ (≈30%) после прекращения приема ИТК наблюдается синдром отмены, патофизиологические механизмы и факторы развития которого точно не установлены. Развитие синдрома отмены оказалось обратимым и хорошо контролируемым явлением. Установлена тенденция к более низкой выживаемости без потери БМО после отмены терапии у пациентов с синдромом отмены, однако различия не были значимыми [60].

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ

Накопленная в результате длительных наблюдений информация о течении ХМЛ и эффективности терапии ИТК позволила ряду авторов предложить внести изменения в рекомендации по тактике ведения больных ХМЛ [61–63].

Цели терапии и выбор тактики ведения пациента

Пожизненная терапия ИТК многократно уменьшила риск прогрессирования заболевания, значительно увеличив ОВ больных ХМЛ [62]. В то же время увеличение в развитых странах среднего возраста населения позволяет предположить, что заболеваемость ХМЛ будет расти, а число пациентов – неуклонно увеличиваться. Ежегодно в Европе диагностируют до 5000 новых случаев болезни, в США к 2050 г. прогнозируется увеличение числа пациентов примерно до 180 тыс. С учетом этих данных пожизненное обеспечение ИТК возрастающего числа пациентов становится ощутимым финансовым бременем для государства и часто для самих пациентов с ХМЛ [45, 61].

Чтобы обеспечить оптимальное использование ИТК в 1-й и последующих линиях терапии ХМЛ, целесообразно четко определить цели терапии ИТК, предназначенные для их достижения. В 1-й линии терапии ХФ ХМЛ иматиниб и ИТК2 ассоциируются с сопоставимыми результатами выживаемости и практически нормальным качеством жизни [56, 63–66]. Целью терапии может быть длительная выживаемость или РБЛ. Для пациентов старших возрастных групп выживаемость может быть главной целью, РБЛ – второстепенной, а иматиниб – лучшим препаратом 1-й линии терапии ИТК. У более молодых пациентов при отсутствии ГМО (транскрипты *BCR::ABL1* 0,01% и менее) для достижения РБЛ допускается более агрессивное лечение, подразумевающее смену препаратов. Назначение ИТК2 в 1-й линии терапии позволяет достигнуть ГМО в более ранние сроки и сократить время до перехода на РБЛ. На выбор ИТК 1-й линии терапии влияет наличие у пациентов определенных сопутствующих заболеваний [67] и группа риска (шкала Sokal, ELTS и др.), определяемые при диагностике: у пациентов группы высокого риска в условиях реальной практики в 1-й линии терапии часто отдают предпочтение ИТК2 перед иматинибом. Для пациентов более низких групп риска результативность иматиниба и ИТК2 различается незначительно [10, 68–70].

В ранних исследованиях эффективности иматиниба отмечалось, что частота первичной резистентности к терапии ИТК 1-й линии составляет 10%, а вторичной – 30%. Дальнейшие исследования показали, что истинная резистентность к терапии 1-й линии значительно ниже. В исследовании CML IV с медианой наблюдения 10 лет, включавшем 1551 пациента, получавшего лечение в ХФ ХМЛ с использованием схем на основе иматиниба, 10-летняя ОВ составила 82%, относительная – 92%, а кумулятивная частота трансформации в БК – всего 5,8%. Только 26,5% пациентов перешли с иматиниба на ИТК2 [64]. Анализ отдаленных результатов терапии иматинибом больных ХМЛ в России, включенных в программу GIPAP, показал, что 10-, 15- и 20-летняя ОВ составила 82, 74 и 62% соответственно. Из 70 (30%) умерших пациентов в 51% случаев смерть наступила от прогрессирования заболевания, в 39% – от причин, не связанных с ХМЛ. Авторы исследования полагают, что терапия иматинибом в 1-й линии, результатом которой является достижение ОВ, сравнимой с общей популяцией, для большинства пациентов с ХМЛ высокоэффективна [71]. Еще в одном долгосрочном наблюдении вероятная 15-летняя ОВ на терапии иматинибом в 1-й линии (включая любую смерть независимо от причины) составила около 75%, специфическая выживаемость при ХМЛ – более 90% [72].

Несмотря на эффективность терапии 1-й линии ИТК, у части пациентов возникают неудачи лечения, требующие перевода на другой ИТК либо назначения иного лечения. Несостоятельность 1-й линии терапии может быть обусловлена токсичностью или резистентностью к лечению ИТК [73]. В работах R. Hehlmann et al., H.J. Henk et al. было показано, что после 5 лет терапии ИТК 1-й линии около 40–60% пациентов переходили на альтернативные ИТК [74, 75]. Позднее выяснилось, что в тот период причиной частой смены препаратов у больных ХМЛ служили показания, которые сегодня рассматриваются не так часто. Многим пациентам рекомендовали перейти с иматиниба или ИТК2 на другой ИТК этой группы, когда транскрипты *BCR::ABL1* составляли более 10% через 3 мес., более 1% – через 1 год или даже на уровне от 0,1% до менее 1% – через 1–5 лет терапии. Для продолжения РБЛ пациентам могли рекомендовать сменить ИТК даже при транскриптах *BCR::ABL1* менее 0,1%. При появлении токсичности ИТК его часто меняли на другой независимо от ее характера и тяжести, вместо того чтобы попытаться снизить дозу, если симптомы были обратимыми или умеренными, а пациенты находились в оптимальном МО [75]. Ряд исследователей полагают, что это и стало причиной более частых ранее зарегистрированных неудач лечения [75, 76].

Сниженные дозы ингибиторов тирозинкиназ: кому и когда

Считалось, что определенные токсические эффекты характерны только для конкретных ИТК, но последние данные показали неожиданно более высокую частоту перекрестной непереносимости ИТК [76–80]. При анализе причин неудач в 1-й линии терапии ИТК, проведенном в Канаде, примерно в 57% случаев была

непереносимость ИТК, в 43% – резистентность к ним. При последующих наблюдениях непереносимость становилась более распространенной причиной и часто повторялась у одних и тех же пациентов [81]. Токсичность ИТК в значительной степени является дозозависимой. Первоначально дозы ИТК разрабатывались в рамках стратегии, аналогично используемой для химиотерапии, т. е. дозы, на один уровень ниже максимально переносимой. Позднее было установлено, что эффективность препарата может быть аналогичной или сохраняться после достижения ответа при более низких дозах ИТК [70, 77, 82–84]. Продолжительный опыт применения ИТК при ХМЛ обозначил новую концепцию в терапии опухоли – разработку долгосрочной таргетной терапии в оптимальной биологической дозе [85–88].

В последнее десятилетие было показано, что дазатиниб в дозе 50 мг в день безопаснее, но столь же эффективен, как и 100 мг в день. При лечении дазатинибом 50 мг в день в 1-й линии терапии с медианой наблюдения 5 лет частота первичной и вторичной резистентности, определяемой как выявление транскриптов *BCR::ABL1* более 1% в любое время после 12 мес. терапии, составила менее 5%. Расчетная 5-летняя ОВ составила 98%. Два пациента умерли (смерти не связаны с ХМЛ), не было ни одного случая трансформации в ФА или БК [70, 89]. Эти результаты сопоставимы с данными, полученными в рандомизированном исследовании эффективности дазатиниба (100 мг/сут) в сравнении с иматинибом в 1-й линии терапии ХМЛ [29].

Побочные эффекты бозутиниба можно смягчить, постепенно увеличивая дозы: 100 мг в день в течение 1–2 нед., затем 200 мг в день в течение 2–4 нед. и 300 мг в день в течение 1 мес., затем скорректировать дозу до 400 мг в день (одобренная доза для начальной терапии), более низкой или в зависимости от ответа высокой дозы [90, 91]. Было показано, что снижение дозы бозутиниба до 300 или 200 мг при возникновении нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением, улучшило переносимость препарата у пациентов с впервые диагностированным ХМЛ в ХФ и позволило продолжить лечение. При этом у значительного числа пациентов впервые после снижения дозы были достигнуты БМО и ПЦО [90–92]. По мнению ряда исследователей, при достижении оптимального ответа дозу нилотиниба можно безопасно снизить с 300–400 до 150–200 или даже 200 мг/сут, если возникают побочные эффекты или есть опасения относительно их возникновения у пациентов с оптимальным ответом. Также было отмечено, что эффективность препарата после достижения ответа может сохраняться при более низких дозах [75, 92–94].

Минимальная остаточная болезнь и выживаемость больных хроническим миелолейкозом

Рекомендации ELN (European LeukemiaNet) и NCCN (National Comprehensive Cancer Network) подчеркивают важность достижения раннего МО в 3–6 мес. и ПЦО – к 12 мес. терапии, что в первые годы применения ИТК привело к попыткам оптимизировать терапию путем перехода с иматиниба на ИТК2 [95–97]. В исследовании R. Nehlmann et al. CML IV достижение транскриптов

BCR::ABL1 менее 10% через 3 мес. ассоциировалось с 5-летней ОВ 94% по сравнению с 90%, если уровни были больше 10% [64], однако результаты более поздних исследований показывают, что 6-месячная временная точка для раннего МО более важна, чем 3-месячная, и что его отсутствие в 6 мес. выявляется у меньшинства оптимально леченных и соблюдающих требования пациентов (менее 5% при использовании ИТК2) [97–99]. Исторический опыт применения ИФН-α показал, что достижение БЦО или ПЦО ассоциируется с отличной долгосрочной выживаемостью [46, 100, 101], однако после появления иматиниба и других ИТК преобладающей практикой стало достижение как можно более глубоких МО (даже если не ставилась цель достичь РБЛ) независимо от затрат, связанных с частой сменой ИТК и их потенциальной дополнительной токсичностью. Предполагалось, что более ранние и глубокие МО являются надежными суррогатными конечными точками для долгосрочной выживаемости. J. Shaya et al. сообщили, что пациенты, не достигшие ПЦО после 2 лет терапии ИТК, имели значительно худшую выживаемость, чем пациенты с достигнутым результатом лечения [102]. Предполагаемая 10-летняя выживаемость составила 75 против 90%. Это различие было статистически и клинически значимо, однако это же исследование показало, что даже пациенты, не достигшие БЦО, жили достаточно долго. В другом исследовании, включавшем наблюдение за 131 пациентом без БЦО после 2 лет терапии ИТК, A. Bidikian et al. отметили, что 10-летняя специфическая выживаемость при ХМЛ была одинаковой (95%) среди пациентов с транскриптами *BCR::ABL1* больше 0,1–1% и 1–10% [103], и только у пациентов с уровнем *BCR::ABL1* больше 10% после 2 лет терапии ИТК 10-летняя ОВ была хуже – 80%. Таким образом, как и в случае с ИФН-α, достижение уровня транскриптов *BCR::ABL1* меньше 10% привело к приемлемой долгосрочной выживаемости. Этот вывод может оказаться важным при курации пациентов старшей возрастной группы в связи с высокой степенью коморбидности и вероятности развития осложнений при переходе на ИТК2.

Мутации гена *BCR::ABL1*: аллогенная трансплантация против ингибиторов тирозинкиназ 3-го поколения

Среди пациентов, у которых не достигнут оптимальный ответ на терапии иматинибом, переход на ИТК2 является наиболее подходящим решением. Выбор ИТК2 зависит от сопутствующих заболеваний пациента и мутаций в киназном домене ABL, которые нужно исследовать при предполагаемой смене терапии [95, 104]. Мутации *F317V/L/I/C*, *T315A*, *V299L*, *Q252H* определяют низкую чувствительность к дазатинибу, мутации *Y253H*, *E255K/V*, *F359V/C/I* снижают эффективность назначения нилотиниба, а мутации *E255K/V*, *V299L*, *G250E* – бозутиниба [20, 24, 42, 43]. Терапия иматинибом, нилотинибом, дазатинибом и бозутинибом неэффективна при наличии мутации *T315I* [25]. Выявление данной мутации диктует необходимость назначения понатиниба или асциминиба, а в случае неэффективности – поиска HLA (Human Leukocyte Antigens) идентичного донора для

выполнения аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [43].

Для пациентов, у которых развивается резистентность к препаратам 1-й линии и терапии ИТК2, наиболее целесообразен переход на ИТК3 (понатиниб, асциминиб) [27]. Появление этих препаратов (ИТК3) позволяет рассматривать аллогенную ТГСК как 4-ю и последующие линии для большинства пациентов без сопутствующей патологии. Исключение может быть сделано для молодых пациентов, имеющих HLA-совместимого родственного донора, для которых аллогенная ТГСК остается высокоэффективной процедурой, а ее выполнение в более ранние сроки сохраняет свое значение. У пациентов в ФА и БК после достижения 11 ХФ с помощью комбинированного лечения (ИТК + химиотерапия) также необходимо решить вопрос о проведении аллогенной ТГСК [105–108]. Для пожилых пациентов, возможно, будет разумным отказ от аллогенной ТГСК в пользу стратегий, включающих комбинирование наиболее оптимального ИТК с другими препаратами, такими как гипометилирующие агенты (децитабин, азацитидин), гидроксимочевина, низкие дозы цитарабина, и поддерживающих сохранение в ХФ ХМЛ (хотя и без ПЦО) в течение десятилетия [103, 109, 110].

Развитие резистентности у пациентов, получавших ИТК2, и наличие мутации *T315I* обеспечили терапевтическую нишу для ИТК3 понатиниба и асциминиба. Первоначально понатиниб был рекомендован к применению в дозе 45 мг/сут [111–114], однако недавние исследования показали, что более низкие дозы также являются эффективными и более безопасными [77, 79]. В исследовании OPTIC участвовали 282 пациента с ХМЛ, непереносимостью лечения двумя и более предшествующими ИТК, резистентностью к ним или наличием мутации *T315I*. Пациенты были рандомизированы по начальной дозе понатиниба 45, 30 или 15 мг ежедневно, доза препарата в первых двух группах была снижена до 15 мг в день после достижения ПЦО, пациенты с наличием мутации *T315I* продолжали прием в дозе 45 мг/сут. Понатиниб в дозе 45 мг продемонстрировал более высокую эффективность у пациентов с мутацией *T315I* по сравнению с дозами 30 и 15 мг (ПЦО был получен у 60 против 25 и 10% пациентов), показатели 3-летней ОВ были одинаковыми при всех схемах дозирования (≈90%). Частота возникновения аортальных тромбозов была значительно ниже, чем в предыдущих исследованиях [77].

М. Vreccia et al. сообщили о своем опыте лечения понатинибом 666 пациентов в Италии. 90% пациентов ранее получали два и более ИТК. Среди 515 пациентов с ХФ ХМЛ кумулятивная частота ПЦО составила 77%, БМО – 65% и МО4 – 43%. Среди 151 пациента с продвинутой стадией ХМЛ частота ПЦО была 50%, БМО – 37% и МО4 – 28%. При медиане наблюдения 18 мес. умерли 28 пациентов с ХФ ХМЛ (5%), 113 (22%) потребовалось снижение дозы из-за артериальных тромбозов [115].

В систематическом обзоре J.H. Lipton et al., включавшем 12 клинических исследований по сравнению

понатиниба и ИТК2 у пациентов, резистентных к предшествующему назначению ИТК2, понатиниб ассоциировался со значительно более высокими показателями ответов [26]. Результативность лечения 354 пациентов с ХФ ХМЛ, получавших терапию 3-й линии понатинибом в РАСЕ-ОПТИС (n = 150) или в госпитале MD Anderson (n = 31), сравнивалась с эффективностью лечения ИТК2 173 пациентов из госпиталя MD Anderson в качестве терапии 3-й линии. Оценка 3-летней выживаемости без прогрессирования составила 83 против 59%, а ОВ – 87 против 83% для понатиниба и ИТК2 соответственно. При многофакторном анализе понатиниб являлся независимым благоприятным фактором выживания.

Таким образом, понатиниб обладает высокой терапевтической эффективностью, а рекомендуемый режим дозирования обеспечивает более высокую переносимость и лучшие результаты выживаемости даже у больных ХМЛ после многих линий терапии ИТК и (или) с мутацией *T315I* [116].

Асциминиб был одобрен для лечения ХФ ХМЛ после неудачи/непереносимости терапии двумя и более ИТК или наличия мутации *T315I* [117, 118]. В рандомизированном исследовании ASCEMBL сравнивали эффективность асциминиба в дозе 40 мг 2 раза в день и бозутиниба в дозе 500 мг в день у пациентов с ХФ ХМЛ и предшествующим воздействием двумя и более ИТК. Доля пациентов, достигших БМО через 6 мес. (25 против 13%) и 96 мес. (37,6 против 15,8%) была более высокой при назначении асциминиба по сравнению с бозутинибом [117]. НЯ 3-й степени тяжести и выше отмечены приблизительно с одинаковой частотой (56,4 против 68,4%), но следует отметить, что НЯ, потребовавшие отмены асциминиба, возникали в 3 раза реже, чем при лечении бозутинибом – 7,7 против 26,3% соответственно. Полученные данные, по мнению авторов, позволяют говорить о целесообразности назначения асциминиба в качестве стандарта лечения пациентов в ХФ ХМЛ, ранее получавших два и более ИТК [117, 118].

Особого внимания заслуживают обновленные результаты открытого нерандомизированного исследования фазы I (NCT02081378), оценивающего безопасность, переносимость и эффективность монотерапии асциминибом в дозе 10–200 мг 1 или 2 раза в день у 115 пациентов в ХФ ХМЛ без мутации *T315I*. При медиане наблюдения 4 года лечение асциминибом продолжали 69,6% пациентов. Наиболее распространенные побочные эффекты не менее 3-й степени включали повышение активности ферментов поджелудочной железы (22,6%), тромбоцитопению (13,9%), гипертонию (13,0%) и нейтропению (12,2%). Клинические проявления панкреатита и артериальная окклюзия имели место в 7,0 и 8,7% случаев соответственно. Большинство НЯ отмечены в течение 1-го года, в дальнейшем вероятность возникновения новых НЯ была низкой. Анализ эффективности терапии показал, что ПЦО, БМО и ГМО (*BCR::ABL1* 1% и менее; 0,1% и менее и 0,01% и менее) были получены у 61,3; 61,6 и 33,7% пациентов соответственно. Авторы подчеркивают стабильность полученного БМО, что подтверждает

долгосрочную безопасность и эффективность терапии асциминибом в исследуемой группе [119].

Доза асциминиба для больных ХМЛ с мутацией *T315I* составляет 200 мг 2 р/сут. Вероятность достижения БМО через 24 мес. терапии составила 49%, а частота сосудистых осложнений – 8% [120]. Эффективность и переносимость асциминиба у больных ХМЛ в России была оценена в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005). В анализ были включены 50 больных ХМЛ с неудачей после двух и более линий терапии ИТК, режим дозирования устанавливался в зависимости от наличия мутации *T315I*. Асциминиб в дозе 400 мг/сут получали 20 пациентов с этой мутацией, в дозе 80 мг/сут – 30 пациентов без нее. Через 12 и 24 мес. выживаемость без прекращения терапии была равна 92 и 70% соответственно. Через 24 мес. выживаемость без прогрессии до ФА/БК составила 96%, а ПЦО/МО2, БМО и ГМО4 на фоне терапии асциминибом были достигнуты у 17 (42%), 14 (30%) и 9 (19%) пациентов соответственно. НЯ любой степени тяжести отмечены у 22 (44%) пациентов, прекративших терапию асциминибом в связи с НЯ не было [121].

В программу MAP в различных странах Европы и Америки были включены свыше 250 пациентов ХМЛ как с мутацией *T315I*, так и без нее, получивших более 2 линий терапии ИТК. Сравнить эффективность терапии в различных исследованиях крайне сложно, поскольку в большинстве работ анализ результатов лечения проводился в общей популяции пациентов вне зависимости от дозы асциминиба и продолжительности лечения. Кроме того, использовались разные методы статистической обработки полученных данных. Во всех исследованиях отмечается низкий уровень НЯ и акцентируется внимание на предпочтительности понатинибом как негативном факторе, снижающем вероятность достижения ПЦО и БМО при лечении асциминибом [122–126].

При выборе ИТК3 в ФА и БК, несомненно, имеет преимущество понатиниб. Информации об эффективности асциминиба в терминальной стадии ХМЛ недостаточно, и он не зарегистрирован для назначения в этой стадии заболевания.

Непрямое сравнение эффективности асциминиба и понатиниба было проведено E. Atallah et al. [127]. Корректировка выборки по основным клинико-гематологическим признакам проводилась на пациентах, участвовавших в исследованиях ASCEMBL (N = 103) и PACE (3 и более линии ИТК, пациенты в ХФ ХМЛ без мутации *T315I*; N = 203). Анализ результатов показал, что лечение асциминибом, по сравнению с понатинибом, приводило к более частому достижению БМО к 6 и 12 мес. терапии, различия были статистически значимыми. Достоверных различий по достижению БМО к 6 мес. между асциминибом и дазатинибом не выявлено. Учитывая ограничения непрямого сравнения на относительно небольших группах пациентов и невозможность скорректировать группы по всем клинико-гематологическим характеристикам, полученные данные нужно рассматривать как предварительные [127].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХМЛ – редкое заболевание. В год заболевает примерно 1 чел. из 100 000 населения. Болеют преимущественно люди среднего возраста, пациенты старше 60 лет составляют около 30%. Еще недавно болезнь была фатальной, но появление ИТК, по сути, трансформировало ее в хроническую патологию, при которой продолжительность жизни большей части пациентов стала сопоставимой с продолжительностью жизни в популяции, а появление каждого нового ИТК уменьшает пул резистентных и не достигших эффекта пациентов. Результаты проведенных исследований и длительное использование ИТК трех поколений не только позволили уточнить группы пациентов, для которых назначение конкретного ИТК является наиболее эффективным и наименее токсичным, но и сделали возможным прекращение приема препаратов у части пациентов при длительном сохранении полученного ГМО.

Эти же наблюдения, увеличение популяции больных ХМЛ и стоимости новых ИТК, делающей лечение пациентов весьма обременительным как для государства, так и для самих пациентов, позволили ряду авторов предложить пересмотреть и уточнить некоторые положения существующих рекомендаций.

Для наиболее рационального использования ИТК в лечении ХМЛ целесообразно пересмотреть цели терапии на различных этапах. При терапии ХМЛ в ХФ иматиниб и ИТК2 продемонстрировали сопоставимые результаты ОВ. В то же время назначение ИТК2 может приводить к достижению более раннего ГМО и, соответственно, к более раннему переводу пациентов в группу РБЛ. Выбор ИТК2 в 1-й линии терапии основан на достижении целей лечения – ОВ, отсутствие прогрессирования, РБЛ, учитывая группу риска, стоимость препарата, профиль токсичности, наличие у пациента сопутствующих заболеваний. Исследования показали, что дозировка ИТК является более гибкой, чем описанная в регистрационных испытаниях, а ее корректировка может быть проведена как в 1-й, так и последующих линиях терапии. Снижение дозы ИТК уменьшает токсичность и может быть проведено на фоне продолжающейся терапии, и лишь после этого целесообразно рассматривать вопрос о смене ИТК. В ряде исследований показано, что у пациентов, не являющихся кандидатами для перехода в группу РБЛ, уровни транскриптов *BCR::ABL1* менее 1% приемлемы и приводят практически к такой же ОВ, как и при более глубоких молекулярных ремиссиях, не требуя изменения ИТК. Для пациентов с резистентностью к ИТК2 или мутацией *T315I* предпочтительнее ИТК3.

В настоящем обзоре мы проанализировали основную информацию, накопленную за два с половиной десятилетия применения ИТК, акцентировали внимание на вопросах, являющихся дискуссионными и, возможно, нуждающихся, по мнению ряда авторов, в пересмотре для более рационального использования препаратов этой группы в реальной практике.



Поступила / Received 10.06.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2023
Принята в печать / Accepted 15.09.2023

Список литературы / References

- Bennett JH. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from supuration of the blood. *Edinburgh Med Surg J*. 1845;(165):1–11. Available at: <https://archive.org/details/b21470388>.
- Virchow R. Zur pathologischen Physiologie des Bluts. *Archiv Pathol Anat*. 1847;(1):547–563. <https://doi.org/10.1007/BF02114475>.
- Minot GR, Buckman TE, Isaacs R. Chronic myelogenous leukemia: age incidence, duration, and benefit derived from irradiation. *JAMA*. 1924;82(19):1489–1494. <https://doi.org/10.1001/jama.1924.02650450001001>.
- Senn N. The therapeutical value of the Röntgen ray in the treatment of pseudoleukaemia. *New York Med J*. 1903;77:665–668.
- Shimkin MB, Mettler SR, Bierman HR. Myelocytic leukemia: an analysis of incidence, distribution and fatality, 1910–1948. *Ann Intern Med*. 1951;35(1):194–212. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-35-1-194>.
- Haddow A, Timmis GM. Myleran in chronic myeloid leukaemia chemical constitution and biological action. *Lancet*. 1953;264(6753):207–208. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(53\)90884-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(53)90884-8).
- Galton DA, Camb MB. Myleran in chronic myeloid leukaemia results of treatment. *Lancet*. 1953;264(6753):208–213. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(53\)90885-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(53)90885-x).
- Osgood EE. Treatment of chronic leukemias. *J Nucl Med*. 1964;5(2):139–153. Available at: <https://jnm.snmjournals.org/content/5/2/139>.
- Haut A, Abbott WS, Wintrobe MM, Cartwright GE. Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia. The effect of long term intermittent therapy. *Blood*. 1961;17 (1):1–19. <https://doi.org/10.1182/blood.V17.1.1.1>.
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–799. <https://doi.org/10.1182/blood.V63.4.789.789>.
- Marin D, Ibrahim AR, Goldman JM. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3944–3945. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.6962>.
- Pfirschmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(1):48–56. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.261>.
- Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood*. 1993;82(2):398–407. <https://doi.org/10.1182/blood.V82.2.398.398>.
- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1957;147(927):258–267. <https://doi.org/10.1098/rspb.1957.0048>.
- Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med*. 1996;100(5):555–570. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00061-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00061-7).
- Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290–293. <https://doi.org/10.1038/243290a0>.
- Maru Y, Witte ON. The BCR gene encodes a novel serine/threonine kinase activity within a single exon. *Cell*. 1991;67(3):459–468. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90521-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90521-y).
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054–1061. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.38>.
- Melo JV, Chuah C. Resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Lett*. 2007;249(2):121–132. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2006.07.010>.
- Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2006;12(24):7374–7379. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1516>.
- Roomiantsev S, Shah NP, Gorre ME, Nicoll J, Brasher BB, Sawyers CL, Van Etten RA. Clinical resistance to the kinase inhibitor STI-571 in chronic myeloid leukemia by mutation of Tyr-253 in the Abl kinase domain P-loop. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(16):10700–10705. <https://doi.org/10.1073/pnas.162140299>.
- Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood*. 2003;102(1):276–283. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-09-2896>.
- Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009;114(10):2168–2171. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-197186>.
- Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Breeden M, Garcia-Manero G, O'Brien S et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T3151 mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2008;112(1):53–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-11-123950>.
- Jiang Q, Li Z, Qin Y, Li W, Xu N, Liu B et al. Olverembatinib (HQP1351), a well-tolerated and effective tyrosine kinase inhibitor for patients with T3151-mutated chronic myeloid leukemia: results of an open-label, multicenter phase 1/2 trial. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):113. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01334-z>.
- Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, Huang H, McGarry LJ, Lustgarten S et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2015;39(1):58–64. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.10.005>.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917–927. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324>.
- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044–1054. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.5>.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333–2340. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>.
- Porkka K, Khoury HJ, Paquette RL, Matloub Y, Sinha R, Cortes JE. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. *Cancer*. 2010;116(2):377–386. <https://doi.org/10.1002/cncr.24734>.
- Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27(1):107–112. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.181>.
- Shah NP, Rousset P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. *Am J Hematol*. 2016;91(9):869–874. <https://doi.org/10.1002/ajh.24423>.
- Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009;113(25):6322–6329. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-186817>.
- Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, Maloisel F et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily. *Cancer*. 2010;116(16):3852–3861. <https://doi.org/10.1002/cncr.25123>.
- Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol*. 2014;89(7):732–742. <https://doi.org/10.1002/ajh.23728>.
- Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim DW, Schaffhausen P et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206–1214. <https://doi.org/10.1002/ajh.24536>.
- Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231–237. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>.
- Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1300–1310. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1091929>.
- Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012;125(17):2128–2137. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921>.
- Quintás-Cardama A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009;114(2):261–263. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-180604>.
- Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib,

- and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75–e87. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294330>.
42. Ursan ID, Jiang R, Pickard EM, Lee TA, Ng D, Pickard AS. Emergence of BCR-ABL kinase domain mutations associated with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of clinical trials of tyrosine kinase inhibitors. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(2):114–122. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2015.21.2.114>.
 43. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, Milojkovic D, Reid AG, Bua M et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4806–4813. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.9953>.
 44. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Müller MC et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T3151 BCR-ABL mutated leukemias. *Blood*. 2011;118(20):5697–5700. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-367326>.
 45. Molica M, Noguera NI, Trawinska MM, Martinelli G, Cerchione C, Abruzzese E. Treatment free remission in chronic myeloid leukemia: Lights and shadows. *Hematol Rep*. 2020;12(Suppl. 1):8950. <https://doi.org/10.4081/hr.2020.8950>.
 46. Mahon FX, Delbrel X, Cony-Makhoul P, Fabères C, Boiron JM, Barthe C et al. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon alfa. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):214–220. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.214>.
 47. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58–60. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-011239>.
 48. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1029–1035. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70233-3).
 49. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A et al. Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib (STIM1) Study in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):298–305. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2914>.
 50. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013;122(4):515–522. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-483750>.
 51. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17–23. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-694265>.
 52. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747–757. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30192-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30192-X).
 53. Петрова АН, Челышева ЕЮ, Немченко ИС, Быкова АВ, Гурьянова МА, Кузьмина ЕА и др. Отдаленные результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом в ремиссии без лечения. *Гематология и трансфузиология*. 2023;68(1):21–34. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-21-34>.
 54. Petrova AN, Chelysheva EYu, Nemchenko IS, Bykova AV, Gurianova MA, Kuzmina EA et al. A long-term follow-up of observation in treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2023;68(1):21–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-21-34>.
 55. Lee SE, Choi SY, Song HY, Kim SH, Choi MY, Park JS et al. Imatinib withdrawal syndrome and longer duration of imatinib have a close association with a lower molecular relapse after treatment discontinuation: the KID study. *Haematologica*. 2016;101(6):717–723. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.139899>.
 56. Mori S, Vagge E, le Coutre P, Abruzzese E, Martino B, Pungolino E et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol*. 2015;90(10):910–914. <https://doi.org/10.1002/ajh.24120>.
 57. Breccia M. Imatinib improved the overall survival of chronic myeloid leukemia patients in low- and middle-income countries: A therapeutic goal has been reached. *eClinicalMedicine*. 2020;19:100277. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100277>.
 58. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, Radich JP, Ross DM, Gómez Casares MT et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENEST freedom study. *Leukemia*. 2017;31(7):1525–1531. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.63>.
 59. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, Benyamini N, Clementino NCD, Shuvaev V et al. Treatment-Free Remission After Second-Line Nilotinib Treatment in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Single-Group, Phase 2, Open-Label Study. *Ann Intern Med*. 2018;168(7):461–470. <https://doi.org/10.7326/M17-1094>.
 60. Туркина АГ, Челышева ЕЮ, Шуваев ВА, Гусарова ГА, Быкова АВ, Шухов ОА и др. Результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом с глубоким молекулярным ответом без терапии ингибиторами тирозинкиназ. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):86–96. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891286-96>.
 61. Туркина АГ, Челышева ЕЮ, Шуваев ВА, Гусарова ГА, Быкова АВ, Шухов ОА et al. Results of following up patients with chronic myeloid leukemia and a deep molecular response without tyrosine kinase inhibitor therapy. *Терапевтический архив*. 2017;89(12):86–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891286-96>.
 62. Petrova A, Chelysheva E, Shukhov O, Bykova A, Nemchenko I, Gusarova G et al. Withdrawal Syndrome After Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in the Russian Prospective Study RU-SKI. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(5):267–271. <https://doi.org/10.1016/j.cml.2019.12.019>.
 63. Туркина АГ, Челышева ЕЮ. Стратегия терапии хронического миелолейкоза: возможности и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):4–9. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31271>.
 64. Turkina AG, Chelysheva EYu. Therapeutic strategy for chronic myeloid leukemia: possibilities and prospects. *Терапевтический архив*. 2013;85(7):4–9. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31271>.
 65. Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, Drapkin BJ, Chen YB, Neuberger DS, Fathi AT. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2013;119(14):2620–2629. <https://doi.org/10.1002/cncr.28106>.
 66. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851–2857. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.2866>.
 67. Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398–2406. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.253>.
 68. Fava C, Rege-Cambrin G, Dogliotti I, Cerrano M, Berchiolla P, Dragani M et al. Observational study of chronic myeloid leukemia Italian patients who discontinued tyrosine kinase inhibitors in clinical practice. *Haematologica*. 2019;104(8):1589–1596. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205054>.
 69. Maas CCHM, van Klaveren D, Ector GICG, Posthuma EFM, Visser O, Westerweel PE et al. The evolution of the loss of life expectancy in patients with chronic myeloid leukaemia: a population-based study in the Netherlands, 1989–2018. *Br J Haematol*. 2022;196(5):1219–1224. <https://doi.org/10.1111/bjh.17989>.
 70. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440–453. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2>.
 71. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, Baccarani M, Saussele S et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(8):2138–2149. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0931-9>.
 72. Shahrin NH, Wadham C, Branford S. Defining Higher-Risk Chronic Myeloid Leukemia: Risk Scores, Genomic Landscape, and Prognostication. *Curr Hematol Malig Rep*. 2022;17(6):171–180. <https://doi.org/10.1007/s11899-022-00668-2>.
 73. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, Anderson K, Dellasala S, Yilmaz M et al. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020;126(1):67–75. <https://doi.org/10.1002/cncr.32504>.
 74. Shukhov O, Vinogradova O, Chelysheva E, Bykova A, Nemchenko I, Lazareva O, Turkina A. PB1970: Long-Term Results of Therapy for Chronic Myeloid Leukemia: A 20-Year Analysis of the GIPAP PROGRAM in Russia. *Hemasphere*. 2023;7(Suppl.):e3705261. <https://doi.org/10.1097/O1.HS9.0000974696.37052.61>.
 75. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981–1987. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-358135>.
 76. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. Mechanisms of Resistance to ABL Kinase Inhibition in Chronic Myeloid Leukemia and the Development of Next Generation ABL Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(4):589–612. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.04.007>.
 77. Hehlmann R, Cortes JE, Zyczynski T, Gambacorti-Passerini C, Goldberg SL, Mauro MJ et al. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia

- in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol*. 2019;94(1):46–54. <https://doi.org/10.1002/ajh.25306>.
75. Henk HJ, Woloj M, Shapiro M, Whiteley J. Real-world analysis of tyrosine kinase inhibitor treatment patterns among patients with chronic myeloid leukemia in the United States. *Clin Ther*. 2015;37(1):124–133. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.10.019>.
 76. Copland M. Is There a Role for Dose Modification of TKI Therapy in CML? *Curr Hematol Malig Rep*. 2019;14(4):337–345. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00524-w>.
 77. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiragh B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021;138(21):2042–2050. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012082>.
 78. Chan O, Talati C, Isenalumhe L, Shams S, Nodzon L, Fradley M et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020;4(3):530–538. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000268>.
 79. Jabbour EJ, Deininger MW, Abruzzese E, Apperley JF, Cortes JE, Chuah C et al. Dose Modification Dynamics of Ponatinib in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML) from the PACE and Optic Trials. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):2550. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146175>.
 80. Pasvolosky O, Leader A, Iakobishvili Z, Wasserstrum Y, Kornowski R, Raanani P. Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Cardiooncology*. 2015;1(1):5. <https://doi.org/10.1186/s40959-015-0008-5>.
 81. Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. *Blood*. 2020;136(22):2507–2512. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006911>.
 82. Chen Y, Liu Z, Zou J, Wang D, He W, Meng L et al. Low-dose tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia: a retrospective study in China. *Haematologica*. 2022;107(8):1966–1970. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.280637>.
 83. Claudiani S, Apperley JF, Szydlo R, Khan A, Nesr G, Hayden C et al. TKI dose reduction can effectively maintain major molecular remission in patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2021;193(2):346–355. <https://doi.org/10.1111/bjh.17286>.
 84. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Rothwell K, Pocock C et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019;6(7):e375–e383. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30094-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30094-8).
 85. Fraisse J, Dinart D, Tosi D, Bellera C, Mollevi C. Optimal biological dose: a systematic review in cancer phase I clinical trials. *BMC Cancer*. 2021;21(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07782-z>.
 86. Saglio G, Fava C, Gale RP. Precision tyrosine kinase inhibitor dosing in chronic myeloid leukemia? *Haematologica*. 2019;104(5):862–864. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.214445>.
 87. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Breccia M. Dose Optimization of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A New Therapeutic Challenge. *J Clin Med*. 2021;10(3):515. <https://doi.org/10.3390/jcm10030515>.
 88. Kantarjian HM, Jabbour E, Deininger M, Abruzzese E, Apperley J, Cortes J et al. Ponatinib after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitor in resistant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2022;97(11):1419–1426. <https://doi.org/10.1002/ajh.26686>.
 89. Jabbour E, Sasaki K, Haddad FG, Issa GC, Skinner J, Dellasala S et al. Low-dose dasatinib 50 mg/day versus standard-dose dasatinib 100 mg/day as frontline therapy in chronic myeloid leukemia in chronic phase: A propensity score analysis. *Am J Hematol*. 2022;97(11):1413–1418. <https://doi.org/10.1002/ajh.26689>.
 90. Kota V, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Lipton JH, Kim DW, An F et al. Efficacy and safety following bosutinib dose reduction in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Leuk Res*. 2021;111:106690. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2021.106690>.
 91. Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, Deininger MW, Kota VK, Rousselot P, Gambacorti-Passerini C. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):143. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0685-2>.
 92. Rea D, Cayuela JM, Dulucq S, Etienne G. Molecular Responses after Switching from a Standard-Dose Twice-Daily Nilotinib Regimen to a Reduced-Dose Once-Daily Schedule in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Real Life Observational Study (NILO-RED). *Blood*. 2017;130(Suppl. 1):318. <https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl.1.318.318>.
 93. Stagno F, Abruzzese E, Iurlo A, Pane F, Attolico I, Sportoletti P et al. Treatment-Free Remission Outcome in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Following One Year of Nilotinib De-Escalation: 96-Week Update of Dante Study. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):9614–9616. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157700>.
 94. Шухов ОА, Гурьянова МА, Чельшева ЕЮ, Быкова АВ, Петрова АН, Немченко ИС и др. Оценка стабильности молекулярного ответа у больных хроническим миелоидным лейкозом на сниженных дозах ингибиторов тирозинкиназ второго поколения. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(1):111–112. Режим доступа: <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/195/163>.
 95. Shukhov OA, Guryanova MA, Chelysheva EYu, Bykova AV, Petrova AN, Nemchenko IS et al. Assessment of the stability of the molecular response in patients with chronic myeloid leukemia on reduced doses of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2020;65(1):111–112. (In Russ.) Available at: <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/195/163>.
 96. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(10):1385–1415. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0047>.
 97. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):232–238. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.6565>.
 98. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014;123(9):1353–1360. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-510396>.
 99. Nazha A, Kantarjian H, Jain P, Romo C, Jabbour E, Quintas-Cardama A et al. Assessment at 6 months may be warranted for patients with chronic myeloid leukemia with no major cytogenetic response at 3 months. *Haematologica*. 2013;98(11):1686–1688. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.090282>.
 100. Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;1:168–176. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.168>.
 101. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Shan J, Giles FJ, Rios MB et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer*. 2003;97(4):1033–1041. <https://doi.org/10.1002/cncr.11223>.
 102. Shaya J, Pettit K, Kandarpa M, Bixby D, Mercer J, Talpaz M. Late Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Initially Refractory to Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(1):17–23. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.07.001>.
 103. Bidikian A, Jabbour E, Issa GC, Short NJ, Sasaki K, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia without major molecular response after 2 years of treatment with tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol*. 2023;98(4):639–644. <https://doi.org/10.1002/ajh.26836>.
 104. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, Apperley J. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020;34(6):1495–1502. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0842-9>.
 105. Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, Kantarjian HM. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):58. <https://doi.org/10.1038/s41408-023-00823-9>.
 106. Craddock CF. We do still transplant CML, don't we? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;1:177–184. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.177>.
 107. Chalandon Y, Sbianchi G, Gras L, Koster L, Apperley J, Byrne J et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: A retrospective study by the chronic malignancies working party of the EBMT. *Am J Hematol*. 2023;98(1):112–121. <https://doi.org/10.1002/ajh.26764>.
 108. Radich J. Allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia: I'm not dead yet! *Am J Hematol*. 2023;98(1):4–5. <https://doi.org/10.1002/ajh.26790>.
 109. Kantarjian HM, O'Brien SM, Keating M, Beran M, Estey E, Giralt S et al. Results of decitabine therapy in the accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1997;11(10):1617–1620. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2400796>.
 110. Cortes JE, Kantarjian HM, Rea D, Wetzler M, Lipton JH, Akard L et al. Final analysis of the efficacy and safety of omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic- or accelerated-phase chronic myeloid leukemia: Results with 24 months of follow-up. *Cancer*. 2015;121(10):1637–1644. <https://doi.org/10.1002/cncr.29240>.
 111. Zhou T, Parillon L, Li F, Wang Y, Keats J, Lamore S et al. Crystal structure of the T315I mutant of Abl kinase. *Chem Biol Drug Des*. 2007;70(3):171–181. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2007.00556.x>.
 112. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potent-

- ly inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401–412. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.028>.
113. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre P, Paquette R, Chuah C et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783–1796. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306494>.
 114. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393–404. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086>.
 115. Breccia M, Olimpieri PP, Celant S, Olimpieri O, Pane F, Iurlo A et al. Management of chronic myeloid leukaemia patients treated with ponatinib in a real-life setting: A retrospective analysis from the monitoring registries of the Italian Medicines Agency (AIFA). *Br J Haematol*. 2022;198(6):965–973. <https://doi.org/10.1111/bjh.18359>.
 116. Jabbour EJ, Sasaki K, Haddad FG, Issa GC, Garcia-Manero G, Kadia TM et al. The outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with third-line BCR::ABL1 tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2023;98(4):658–665. <https://doi.org/10.1002/ajh.26852>.
 117. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021;138(21):2031–2041. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009984>.
 118. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, Minami Y, Cortes JE, Hughes TP et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia*. 2023;37(3):617–626. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01829-9>.
 119. Mauro MJ, Hughes TP, Kim DW, Réa D, Cortes JE, Hochhaus A et al. Asciminib monotherapy in patients with CML-CP without BCR::ABL1 T315I mutations treated with at least two prior TKIs: 4-year phase 1 safety and efficacy results. *Leukemia*. 2023;37(5):1048–1059. <https://doi.org/10.1038/s41375-023-01860-w>.
 120. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, Minami H, Réa D, DeAngelo DJ et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315–2326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902328>.
 121. Туркина АГ, Кузьмина ЕА, Ломаиа ЕГ, Морозова ЕВ, Чельшева ЕЮ, Шушов ОА и др. Асциминиб у больных хроническим миелолейкозом, не имеющих альтернативных методов лечения: результаты исследования в рамках программы расширенного доступа MAP (Managed Access Program, NCT04360005) в России. *Клиническая онкогематология*. 2023;16(1):54–68. Режим доступа: <https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2022/12/6.pdf>.
 122. Туркина АГ, Кузьмина ЕА, Ломаиа ЕГ, Морозова ЕВ, Чельшева ЕЮ, Шушков ОА et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia patients without therapeutic alternatives: results of the MAP (Managed Access Program, NCT04360005) trial in Russia. *Clinical Oncology*. 2023;16(1):54–68. (In Russ.) Available at: <https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2022/12/6.pdf>.
 123. Chee LCY, Lee N, Grigg A, Chen M, Schwarer A, Szer J et al. Clinical Outcomes of Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Patients on Asciminib through the Managed Access Program (MAP) in Australia. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):6800–6802. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-163221>.
 124. Khadadah F, Xenocostas A, Busque L, Jamani K, Cerquozzi S, Kuruvilla P et al. A Real-World Canadian Experience of Asciminib Use in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Failed Multiple Lines of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):3610. <https://doi.org/10.1182/blood-2021-149588>.
 125. Breccia M, Russo RAV, Martino B, Abruzzese E, Annunziata M, Binotto G et al. P712: Asciminib Italian managed access program: efficacy profile in heavily pre-treated cml patients. *HemaSphere*. 2022;(6):607–608. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000845732.28959.a9>.
 126. Luna A, Pérez-Lamas L, Boque C, Giraldo P, Xicoy B, Ruiz Nuño C et al. Real-life analysis on safety and efficacy of asciminib for ponatinib pre-treated patients with chronic myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2022;101(10):2263–2270. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04932-6>.
 127. Innes AJ, Hayden C, Orovboni V, Rees D, Claudiani S, Fernando F et al. Real-World Experience of Asciminib: Factors Associated with Response. *Blood*. 2022;140(Suppl. 1):6796–6797. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-165501>.
 128. Atallah E, Mauro MJ, Hochhaus A, Boquimpani C, Minami Y, Maheshwari VK et al. Matching-adjusted indirect comparison of asciminib versus other treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(9):6247–6262. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04562-5>.

Информация об авторах:

Цыба Николай Николаевич, д.м.н., аналитик 1-й категории отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4; tsyba2007@ya.ru

Туркина Анна Григорьевна, д.м.н., профессор, заведующий научно-консультативным отделением химиотерапии миелолипролиферативных заболеваний, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4; turkianna@yandex.ru

Information about the authors:

Nikolay N. Tsyba, Dr. Sci. (Med.), 1st Category Analyst, Department of Diagnostics and Treatment of Hematological Diseases, National Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia; tsyba2007@ya.ru

Anna G. Turkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Advisory Department of Chemotherapy for Myeloproliferative Diseases, National Research Center for Hematology; 4, Novyy Zykovskiy Proezd, Moscow, 125167, Russia; turkianna@yandex.ru

Клинико-экономический анализ применения продуктов для энтерального питания

Е.Е. Лоскутова, М.М. Курашов[✉], kurashov_mm@pfur.ru, И.В. Радыш, Г.А. Галкина, А.Л. Савастенко, С.В. Клочкова

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

Резюме

Введение. Разработка и исследование новых видов энтерального питания – важная проблема современной практической медицины. Создание продуктов энтерального питания, обладающего к тому же дополнительными детоксикационными свойствами, будет способствовать повышению клинической эффективности и более активному восстановлению пациентов.

Цель. Провести сравнительный фармакоэкономический анализ эффективности применения новых отечественных продуктов для энтерального питания производства «ЛЕОВИТ нутрио» (Россия), обладающих детоксикационной активностью, и продуктов других производителей.

Материалы и методы. Исследования выполнены с использованием стандартной методики анализа «затраты – эффективность». Проведен сравнительный анализ следующих продуктов энтерального питания: Нутриэн стандарт (АО «Инфаприм», Россия), Суппортан напиток (FreseniusKabi, Германия), Нутридринк компакт протеин (Nutricia, Голландия) и Пептамен (Nestle, Швейцария); коктейль белковый детоксикационный, коктейль белковый восстанавливающий и напиток детоксикационный (ООО «ЛЕОВИТ нутрио», Россия).

Результаты. Расчеты по всем анализируемым экономическим параметрам показали преимущества использования новых отечественных продуктов для энтерального питания. Так, установлено, что общие прямые затраты на осуществление энтерального питания в группе онкологических пациентов, дополнительно принимавших коктейль детоксикационный, были наименьшими и составили 3332,0 руб., прирост концентрации белка крови за 14 дней терапии составил 11,1 г/л, а для альбумина за указанный период – 6,7 г/л. По сравнению с продуктами других производителей, наименьшая стоимость затрат по отношению к достигнутому эффекту (CER) отмечалась при использовании коктейля восстанавливающего – 305,69 руб. по белку и 512,62 руб. по альбумину. Общие прямые затраты на осуществление энтерального питания в группе больных, принимавших напиток для детоксикации, по сравнению с другими продуктами рынка РФ были также наименьшими.

Выводы. Авторы заключили о значительных экономических преимуществах использования нового отечественного энтерального питания ЛЕОВИТ по сравнению с другими продуктами и рассматривают его в качестве продукта выбора при осуществлении энтерального белкового питания у пациентов с различными заболеваниями, сопровождающимися интоксикацией организма.

Ключевые слова: энтеральное питание, белковое питание, углеводное питание, фармакоэкономика, детоксикация, клиническая эффективность

Для цитирования: Лоскутова ЕЕ, Курашов ММ, Радыш ИВ, Галкина ГА, Савастенко АЛ, Клочкова СВ. Клинико-экономический анализ применения продуктов для энтерального питания. *Медицинский совет.* 2023;17(22):102–109. <https://doi.org/10.21518/ms2023-445>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and economic evaluation of the use of enteral nutrition products

Ekaterina E. Loskutova, Maxim M. Kurashov, Ivan V. Radysh, Galina A. Galkina, Aleksey L. Savastenko, Svetlana V. Klochkova

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. The development and study of new enteral nutrition (EN) formulas is a major challenge to modern practical medicine. The creation of enteral nutrition products, which in addition to their intrinsic nutritional properties have detoxifying properties, will contribute to enhanced clinical efficacy and more active recovery of patients.

Aim. To conduct a comparative pharmaco-economic analysis of the effectiveness of using new domestic products for enteral nutrition produced by LEOVIT Nutrio (Russia), which have detoxifying activity, and products from other manufacturers.

Materials and methods. The studies were carried out using standard cost-effectiveness analysis techniques. A comparative analysis of following products: Nutrien Standard (JSC Infaprim, Russia), Supportan drink (FreseniusKabi, Germany), Nutridrink compact protein (Nutricia, Holland) and Peptamen (Nestle, Switzerland), Detoxifying Protein Cocktail, Restoring Protein Cocktail and Detoxifying Drink (LEOVIT Nutrio LLC, Russia).

Results and discussion. Calculations for all analyzed economic parameters showed the advantages of using new domestic products for enteral nutrition. It was found that the total direct costs for enteral nutrition in the group of cancer patients who additionally took a detoxification cocktail were the smallest and amounted to 3332.0 rub, the increase in blood protein concentration over 14 days of therapy was 11.1 g/l, and for albumin over the indicated period is 6.7 g/l. Compared to products

from other manufacturers, the lowest cost in relation to the achieved effect (CER) was observed when using a restorative cocktail – 305.69 rub. for protein and 512.62 rub. by albumin. The total direct costs for enteral nutrition in the group of patients who took the Detoxification Drink in comparison with other products on the Russian market were also the lowest and amounted to 840.00 rubles.

Conclusions. The authors concluded that there are significant economic advantages of using the new domestic enteral nutrition LEOVIT compared to other products and consider them as the product of choice when providing enteral protein nutrition to patients with various diseases accompanied by intoxication of the organism.

Keywords: enteral nutrition, protein nutrition, carbohydrate nutrition, pharmaco-economics, detoxification

For citation: Loskutova EE, Kurashov MM, Radysh IV, Galkina GA, Savastenko AL, Klochkova SV. Clinical and economic evaluation of the use of enteral nutrition products. *Meditinskiy Sovet.* 2023;17(22):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-445>.

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

ВВЕДЕНИЕ

При невозможности адекватного обеспечения энергетических и пластических потребностей организма естественным путем в клинической практике широко используется способ энтерального питания, при котором питательные вещества в виде специальных смесей вводятся перорально или через внутрикишечный/желудочный зонд. Энтеральное питание в последнее десятилетие привлекает к себе все большее внимание, т. к. оно не только физиологично, но и способствует сохранению целостности слизистой оболочки кишечника и отличается низким уровнем осложнений [1–6].

Отсутствие или недостаточное поступление нутриентов из просвета кишки приводят к нарушению проницаемости кишечного барьера, транслокации бактерий и эндотоксинов, атрофии слизистой оболочки кишечника, что существенно повышает риск течения заболеваний и послеоперационных осложнений. В условиях пост-агрессивной реакции организма именно кишечник становится основным не дренированным эндогенным очагом инфекции и источником неконтролируемого поступления патогенных микроорганизмов и их токсинов в кровь, что лежит в основе, формирующейся системной воспалительной реакции и развивающейся на этом фоне полиорганной несостоятельности.

Для энтерального питания используют специальные белковые смеси, обладающие высокой питательной ценностью и фармаконутриентным воздействием на структурно-функциональные и метаболические процессы организма [7].

Оценка эффективности энтеральных смесей проводится путем анализа изменения состояния больного, повышения уровня белка, альбумина, трансферрина. При этом многочисленными исследованиями показано, что белковая нагрузка на ослабленный организм должна учитывать характер состояния больного, его потребности в энергии, показатели азотистого обмена [8–12].

Основным фактором оценки эффективности белкового питания является не количество употребляемого белка, а его усвояемость [13–15], способствующая образованию необходимых организму белков [16]. Следует особо отметить, что белковая нагрузка должна наращиваться

постепенно, с учетом функциональной адаптации тонкого кишечника [17].

Белковый метаболизм – сложный многокомпонентный процесс, включающий большое количество различных реакций, и его нарушение приводит к азотистому дисбалансу. Исследованиями установлено, что усвоению белка способствует и наличие углеводов, в т.ч. пищевых волокон и ферментов, способствующих его расщеплению [18].

Повышение активности анаболических процессов, восстановление иммунной системы и гомеостаза в ответ на заболевание и хирургическое вмешательство также являются важными аспектами для раннего начала энтерального питания [19, 20].

В связи с этим, осуществляя клинико-экономический анализ эффективности энтеральных смесей, особое внимание следует уделять в первую очередь не содержанию белка в лечебном продукте, а тому, как этот белок усваивается, как улучшается состояние больного, а также динамике изменения биохимических показателей организма. Совокупность всех этих факторов позволяет более полно оценить не только экономическую, но и клиническую эффективность применения той или иной смеси энтерального питания.

Целью настоящей работы является сравнительный фармакоэкономический анализ эффективности применения новых отечественных продуктов для энтерального питания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фармакоэкономический фрагмент исследования выполнен с использованием стандартной методики анализа «затраты – эффективность» в отношении новых для рынка энтерального питания специализированных продуктов лечебного питания: коктейль белковый детоксикационный (КБД), коктейль белковый восстанавливающий (КБВ), напиток детоксикационный (напиток для детоксикации, НД) (производства ООО «ЛЕОВИТ нутрио», Россия). Сравнительный фармакоэкономический анализ проводился с белковыми продуктами для энтерального питания, широко применяющимися в клинической практике в Российской Федерации: Нутриэн стандарт производства АО «Инфаприм» (НС, Россия), Суппортан

напиток – FreseniusKabi, Германия (СН), Нутридринк комп- пакт протеин – Nutricia, Голландия (НКП) и Пептамен – Nestle, Швейцария (ПА).

Результаты анализа «затраты – эффективность» рассчиты- вали по формуле [21]:

$$CER = \frac{Cost}{Ef},$$

где CER – коэффициент «затраты – эффективность» тех- нологии; Cost – сумма всех затрат, ассоциированных с технологией в денежном выражении; Ef – клиническая эффективность технологии, выраженная в соответствую- щих единицах.

В работе выполнены не только расчеты коэффициен- тов «затраты – эффективность», отражающих стоимость единицы эффективности на исследуемых технологиях здравоохранения, но и вычисление стоимости дополни- тельной единицы эффективности на более эффективной технологии и проведен так называемый инкременталь- ный анализ «затраты – эффективность» (ICEA, incremental cost-effectiveness / efficacy analysis). Результат инкре- ментального анализа «затраты–эффективность» представ- ляется в виде соответствующего коэффициента – инкре- ментального коэффициента «затраты – эффективность» (ICER, incrementalcost-effectiveness / efficacy ratio), кото- рый определяется как отношение разности затрат двух сравниваемых альтернативных технологий к разности их эффективностей и оценивается по формуле:

$$ICER = (Cost(1)-Cost(2))/(Ef(1)-Ef(2)),$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность» двух технологий; Cost(1), Cost(2) – затраты, ассоциированные со сравниваемыми альтернативными

технологиями; Ef(1), Ef(2) – эффективность, предоставля- емая сравниваемыми альтернативными технологиями и выраженная в одних и тех же единицах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Расчет показателей по критерию «затраты – эффек- тивность» (CER) представлен в *табл. 1*.

Установлено, что общие прямые затраты на осуществ- ление энтерального питания в группе онкологических пациентов, дополнительно принимавших КБД, были наи- меньшими и составили 3332,0 руб. При этом основной целевой показатель лечения – прирост концентрации белка крови за 14 дней терапии составил 11,1 г/л, а для альбумина за указанный период – 6,7 г/л. Таким образом, соотношение затрат к достигнутому эффекту составляет 3332,0/11,1 = 300,18 для белка и 3332,0/6,7 = 497,3 руб/1 г/л для альбумина крови соответственно.

При проведении дополнительного энтерального питания с применением белкового напитка НС, суммар- ные затраты на проведение энтерального питания составили 4473,0 руб. При этом основной средний пока- затель прироста белка в течение 7 дней терапии из рас- чета употребления 200,0 мл готового белкового напитка 3 раза в день составил – 10,6 г/л, а альбумина – 7,0 г/л. Вместе с тем соотношение затрат к достигнутому эффек- ту составило 4473,0/10,6 = 421,98 для белка и 4473,0/7,0 = 639,0 руб/1 г/л для альбумина крови соот- ветственно. Общие дополнительные затраты на исполь- зование белкового напитка СН также были значительны- ми и составили 8482,0 руб. в течение 14 сут. лечения. При этом средний прирост белка крови и альбумина по обеим группам (опухоли головы и шеи и опухоли ЖКТ) онкологических пациентов составил – 3,45

● **Таблица 1.** Основные параметры затрат и целевых лабораторных показателей при использовании различных видов энте- рального белкового питания

● **Table 1.** Basic parameters of costs and target laboratory findings from using various protein enteral nutrition (EN) formulas

Назва- ние про- дукта	Цена продукта за одну упаковку (руб.)	Кол-во про- дукта на курс лечения (шт.)	Курсовая стоимость про- дукта / прямых затрат (руб.) – величина Cost	Изменение уровня белка крови (г/л) – величина Ef (б)	Изменение уровня альбумина крови (г/л) – величина Ef (а)	Соотношение затрат и достигнутого эффекта, Cost/Ef или CER (руб. на 1 г/л).	
						По белку	По альбумину
КБД	119,0*	28	3332,0	+11,1	+6,7	300,18	497,3
НС	213,0*	21	4473,0	+10,6	+7,0	421,98	639,0
СН	301,0*	28	8482,0	ОГШ – +2,8/ ЖКТ – +4,1	ОГШ – +5,2/ ЖКТ – +3,3	2458,55	1995,76
				Среднее значение			
				+3,45	+4,25		
НКП	318,0*	Min 60 Max 90	Min 19080,0 Max 28620,0	-2,9	+3,5	-8224,14	6814,29
		Среднее значение					
		75	23850,0				
ПА	1880,0* за 1 шт. (400 г сухой смеси)	Среднее значение		+8,5	+4,2	1915,29	3876,38
		8,66	16280,8				

Примечание. *Средне-рыночная розничная цена на январь 2023 г. по данным интернет-сайтов (Аптека.ру, Здравсити, Планета здоровья, Омнифарм, Вита и др.).

и 4,25 г/л, а соотношение затрат к достигнутому эффекту $8482,0/3,45 = 2458,55$ и $8482,0/4,25 = 1995,76$ руб/1 г/л соответственно. Общие затраты на использование специализированной сухой смеси для энтерального питания ПА составили 16280,8 руб. в пересчете на сухое вещество в течение 14 сут. лечения. При этом средний прирост белка крови и альбумина в группе онкологических пациентов составил – 8,5 и 4,2 г/л, а соотношение затрат к достигнутому эффекту $16280,8/8,5 = 1915,29$ и $16280,8/4,2 = 3876,38$ руб/1 г/л соответственно [21]. Однако наибольшие прямые затраты на проведение курса энтерального белкового питания у пациентов онкологического профиля были отмечены при использовании белкового продукта НКП и составили 23850,0 руб. При этом основной средний показатель прироста белка в течение длительного 30-дневного курса терапии из расчета употребления 125,0 мл готового белкового напитка 2 или 3 раза в день (в зависимости от степени переносимости) неожиданно имел отрицательный прирост и составил – 2,9 г/л, снизившись за контрольный 30-дневный период исследования с 68,6 до 65,7 г/л. Несмотря на это, прирост альбумина в течение указанного срока был положительным и составил 3,5 г/л [21, 22]. При этом соотношение затрат к достигнутому эффекту для белка имело отрицательный показатель и составило $23850,0/-2,9 = -8224,14$ руб/1 г/л. Для альбумина показатель соотношения затрат и достигнутого эффекта составил $23850,0/3,5 = 6814,29$ руб/1 г/л.

Наименьшая стоимость затрат по отношению к достигнутому эффекту (CER) отмечалась при использовании КБД – 300,18 руб. по белку и 497,3 руб. по альбумину.

Показатель приращения эффективности затрат (ICER) позволяет более точно оценить экономические преимущества использования продуктов энтерального питания [22–24], в частности КБД (сухая смесь) по сравнению с другими белковыми продуктами для энтерального питания. Так, экономический эффект по сравнению с применением белкового напитка НС составляет 121,8 руб/1 г/л (421,98–300,18) по белку и 141,7 руб/1 г/л (639,0–497,3) по альбумину, что позволяет снизить затраты на энтеральное питание в 1,4 раза или в 1,28 раза соответственно. Показатель приращения эффективности при использо-

вании КБД по сравнению с применением белкового напитка СН составил 2158,37 руб/1 г/л (2458,55–300,18) по белку и 1498,46 руб/1 г/л (1995,76–497,3) по альбумину, что также позволяет снизить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 8,19 или в 4,01 раза соответственно.

Использование КБД по сравнению с применением специализированной сухой смеси ПА выявило меньшее приращение затрат – на 1615,11 руб/1 г/л (1915,29–300,18) по белку и на 3379,08 руб/1 г/л (3876,38–497,3) по альбумину, что позволяет снизить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 6,38 или в 7,9 раз соответственно.

Интересные данные были получены при расчете показателя приращения затрат на использование белкового напитка НКП по сравнению с использованием КБД. С учетом отрицательного значения динамики белка крови затраты составили 8524,32 руб/1 г/л (300,18 - (-8224,14)), а по альбумину 6317,0 руб/1 г/л (6814,29–97,3). В свою очередь это позволяет уменьшить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 28,4 раза в отношении уровня белка крови или в 13,7 раза в отношении уровня альбумина крови к концу курса энтерального питания. Таким образом, при проведении анализа эффективности затрат, абсолютные и относительные показатели затрат на использование белкового напитка НКП оказались наибольшими по сравнению с затратами на использование КБД при проведении энтерального питания у онкологических пациентов.

Сравнительные фармакоэкономические данные соотношения показателей эффективности затрат (CER) при использовании различных белковых продуктов для энтерального питания также могут представлять интерес, т. к. показывают кратность соотношения затрат на единицу эффективности при проведении курса энтерального белкового питания. Полученные данные представлены в *табл. 2*.

Показано (*табл. 2*), что экономические показатели эффективности затрат на достижение единицы эффективности по отношению к затратам на единицу эффективности (как в отношении прироста белка, так и в отношении прироста альбумина) были различными

● **Таблица 2.** Экономический эффект использования коктейля белкового по сравнению с другими продуктами для энтерального белкового питания

● **Table 2.** Cost advantages of the use of Protein Cocktail vs other protein enteral nutrition products

Название продукта	Соотношение затрат и достигнутого эффекта, Cost/Ef или CER (руб. на 1 г/л)		Показатель приращения затрат на единицу эффективности (ICER) по отношению к эффективности использования КБД, (руб. на 1 г/л)		Кратность стоимости достижения конечного эффекта от использования белковых продуктов для энтерального питания по отношению к КБД, (абс.)	
	По белку	По альбумину	По белку	По альбумину	По белку	По альбумину
КБД	+300,18	+497,3	0	0	1	1
НС	+421,98	+639,0	-121,8	-141,7	1,4	1,28
СН	+2458,55	+1995,76	-2158,37	-1498,46	8,19	4,01
НКП	-8224,14	+6814,29	-8524,32	-6317,0	28,4	13,7
ПА	+1915,29	+3876,38	-1615,11	-3379,08	6,38	7,79

и отрицательными у продуктов сравнения по сравнению с КБД. Эти данные свидетельствуют о меньшей сравнительной экономической эффективности использования продуктов сравнения для энтерального белкового питания по сравнению с использованием КБД. При этом наименьшая разница и наименьшее соотношение данных показателей были отмечены для белкового напитка НС (-121,8 руб/1,4 раза по белку и -141,7 руб/1,28 раз по альбумину), а наибольшая разница была отмечена у белкового напитка НКП (-8524,32 руб/28,4 раза и -6317,0 руб/13,7 раза соответственно). Белковый напиток СА также имел отрицательный прирост стоимости в расчете на единицу эффективности (-2158,37 руб/8,19 раза по белку и -1498,46 руб/4,01 раза по альбумину). Показатели сухой белковой полуэлементной смеси ПА составили 1615,11 руб/6,38 раза по белку и -3379,08/7,79 раза по альбумину.

КБД производится не только в сухой, но и в жидкой форме. Общие прямые затраты на осуществление энтерального питания в группе пациентов, принимавших КБД в жидкой форме в качестве дополнительного питания 2 раза в день в течение 14 дней, составили 6160,00 руб. (цена 1 упаковки – 220 руб.). При этом основной целевой показатель лечения – прирост белка крови за 14 дней терапии составил 11,1 г/л, а для альбумина за указанный период – 6,7 г/л. Таким образом, соотношение затрат к достигнутому эффекту составляет $6160,0/11,1 = 554,95$ для белка и $6160,0/6,7 = 919,40$ (руб/1 г/л) для альбумина крови. Экономический эффект по сравнению с применением белкового напитка СА составил 1903,60 (руб/1 г/л) (2458,55–554,95) по белку и 1076,36 (руб/1 г/л) (1995,76–919,40) по альбумину, что позволяет снизить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 4,43 раза (2458,55/554,95) по белку или в 2,17 раза (1995,76/919,40) по альбумину. Использование КБД (жидкая смесь) по сравнению с применением специализированной сухой смеси ПА выявило приращение затрат на 1360,43 руб/1 г/л (1915,29–554,95) по белку и на 2956,98 руб/1 г/л (3876,38–919,40) по альбумину, что позволяет снизить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 3,45 раза (1915,29/554,95) по белку или в 4,22 раза (3876,38/919,40) по альбумину. Сравнительные клинко-экономические данные были также получены при вычислении показателя приращения затрат на использование белкового напитка НКП по сравнению с использованием КБД (жидкая форма). С учетом отрицательного значения динамики белка крови затраты составили 8779,09 руб/1 г/л (554,95 - (-8224,14)), а по альбумину 5894,88 руб/1 г/л (6814,29–919,40). В свою очередь это позволяет уменьшить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 15,82 раза (8789,28/554,95) в отношении уровня белка крови или в 7,41 раза (6814,29/919,40) в отношении уровня альбумина крови к концу курса энтерального питания. Абсолютные и относительные показатели затрат на использование белкового напитка НКП при проведении анализа эффективности затрат оказались наибольшими по сравнению с затратами при применении КБД.

При анализе клинко-экономической эффективности применения специализированного продукта КБВ было выявлено, что общие прямые затраты на осуществление энтерального питания в группе больных, принимавших коктейль белковый восстанавливающий (в качестве дополнительного питания) 2 раза в день в течение 14 дней, были наименьшими по сравнению с другими продуктами и составили 3332,0 руб. (цена 1 упаковки – 119 руб.). При этом основной целевой показатель лечения – прирост белка крови за 14 дней терапии составил 10,9 г/л, а для альбумина за указанный период – 6,5 г/л. Таким образом, соотношение затрат к достигнутому эффекту составляет $3332,0/10,9 = 305,69$ для белка и $3332,0/6,5 = 512,62$ руб/1 г/л для альбумина крови.

По сравнению с продуктами других производителей наименьшая стоимость затрат по отношению к достигнутому эффекту (CER) отмечалась при использовании КБВ – 305,69 руб. по белку и 512,62 руб. по альбумину. Это, возможно, связано с большей стабильностью функционирования белков крови и улучшением всасывания экзогенного белка в кишечнике на фоне активной детоксикации и восстановления организма при использовании КБВ.

Экономические преимущества использования КБВ по сравнению с другими белковыми продуктами для энтерального питания по показателю приращения эффективности затрат (ICER): эффект по сравнению с применением белкового напитка НС составляет 116,29 руб/1 г/л (421,98–305,69) по белку и 126,38 руб/1 г/л (639,0–512,62) по альбумину, что позволяет снизить затраты на энтеральное питание в 1,38 раза по белку или в 1,25 раза по альбумину. Показатель приращения эффективности при использовании КБВ по сравнению с применением белкового напитка СА составил 2152,86 руб/1 г/л (2458,55–305,69) по белку и 1483,14 руб/1 г/л (1995,76–512,62) по альбумину, что также позволяет снизить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 8,04 раза по белку или в 3,89 раза по альбумину. Использование КБВ по сравнению с применением специализированной сухой смеси ПА выявило приращение затрат на 1609,6 руб/1 г/л (1915,29–305,69) по белку и на 3363,76 руб/1 г/л (3876,38 – 512,62) по альбумину, что позволяет снизить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 6,27 раз по белку или в 7,56 раз по альбумину соответственно. При сравнении КБВ с напитком НКП, с учетом отрицательного значения динамики белка крови затраты составили 8529,83 руб/1 г/л (305,69 - (-8224,14)), а по альбумину 6301,67 руб/1 г/л (6814,29–512,62). В свою очередь это позволяет уменьшить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 27,9 раза в отношении уровня белка крови или в 13,29 раза в отношении уровня альбумина крови к концу курса энтерального питания.

В настоящее время в качестве энтерального питания используются не только белковые продукты, но и углеводные. Такие продукты энтерального питания доказали свою клиническую эффективность в белково-сберегающем эффекте. Исследованиями показано, что общие

прямые затраты на осуществление энтерального питания в группе больных, принимавших НД (напиток для детоксикации) в качестве дополнительного питания 1 раз в день в течение 14 дней, были наименьшими по сравнению с другими и составили 840,00 руб. (цена 1 упаковки – 60 руб.). При этом основной целевой показатель лечения – прирост белка крови за 14 дней терапии составил 6,3 г/л, а для альбумина за указанный период – 5,7 г/л. Таким образом, соотношение затрат к достигнутому эффекту составляет $840,0/6,3 = 133,33$ для белка и $840,0/5,7 = 147,37$ (руб./1 г/л) для альбумина крови. Для НС этот показатель составляет 288,65 руб./1 г/л (421,98–133,33) по белку и 491,63 руб./1 г/л (639,0–147,37) по альбумину, что позволяет снизить затраты на энтеральное питание при применении НД в 3,17 раза по белку или в 4,34 раза по альбумину.

Показатель приращения эффективности при использовании НД по сравнению с применением белкового напитка СП составил 2325,22 руб./1 г/л (2458,55–133,33) по белку и 1848,39 руб./1 г/л (1995,76–147,37) по альбумину, что также позволяет снизить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 18,44 раза или в 13,54 раза соответственно.

Использование НА по сравнению с применением специализированной сухой смеси ПА выявило приращение затрат на 1781,96 руб./1 г/л (1915,29–133,33) по белку и на 3729,01 руб./1 г/л (3876,38–147,37) по альбумину, что позволяет снизить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 14,37 раза по белку или в 26,3 раза по альбумину соответственно.

Сравнительные клинико-экономические данные при вычислении показателя приращения затрат на использование белкового напитка НКП по сравнению с использованием НД показали, что с учетом отрицательного значения динамики белка крови затраты составили 8357,47 руб./1 г/л (133,33 – (-8224,14)) по белку, а по альбумину 6666,92 руб./1 г/л (6814,29–147,37). В свою очередь, это позволяет уменьшить затраты на дополнительное энтеральное белковое питание в 62,68 раза в отношении уровня белка крови или в 46,24 раза в отношении

уровня альбумина крови к концу курса энтерального питания. Абсолютные и относительные показатели затрат на использование белкового напитка НКП при проведении анализа эффективности затрат оказались наибольшими по сравнению с затратами на использование НД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный фармакоэкономический анализ «затраты–эффективность» позволяет сделать вывод о значительных экономических преимуществах использования нового отечественного энтерального питания ЛЕОВИТ по сравнению с другими продуктами, ранее показавшего высокую клиническую эффективность и безопасность при лечении пациентов при различной патологии [25–27], сопровождающейся белковой нутритивной недостаточностью и интоксикацией.

Эффективное одновременное сочетание детоксикации и восстановления организма пациента и восполнения его потребности в белковых соединениях позволяет в сравнительно короткий срок и с большей клинической и экономической эффективностью устранять белковую недостаточность и явления эндогенной интоксикации [25–27], что подтверждено положительными изменениями в показателях ферментов антиоксидантной защиты печени (АЛТ, АСТ), а также С-реактивного белка и СОЭ.

Продукты энтерального питания ЛЕОВИТ безопасны, и при употреблении пациентами специализированного энтерального питания ЛЕОВИТ не отмечается жалоб, которые были указаны в ряде случаев при употреблении некоторых других энтеральных белковых продуктов питания, а именно тошнота, рвота, диспепсические расстройства, метеоризм, диарея, констипация, дисгевзия. Все эти данные дают основания рассматривать специализированное энтеральное питание ЛЕОВИТ в качестве продукта выбора при осуществлении энтерального белкового питания у пациентов.

Поступила / Received 12.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 03.11.2023
Принята в печать / Accepted 09.11.2023

Список литературы / References

1. Сергиенко АД, Хороненко ВЭ, Гамеева ЕВ, Рябов АБ, Хомяков ВМ. Влияние нутритивной терапии на показатели качества жизни больных раком желудка на этапе хирургического лечения. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(3):108–114. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-10>. Sergienko AD, Khoronenko VE, Gameeva EV, Ryabov AB, Khomyakov VM. The effect of nutritional therapy on quality of life indicators for patients with gastric cancer at the stage of surgical treatment. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(3):108–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-3-10>.
2. Arends J, Baracos V, Bertz N, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1187–1196. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.017>.
3. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90–99. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1894>.
4. Del Paggio JC, Sullivan R, Schrag D, Hopman WM, Azariah B, Pramesh CS et al. Delivery of meaningful cancer care: a retrospective cohort study assessing cost and benefit with the ASCO and ESMO frameworks. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):887–894. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30415-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30415-1).
5. Барановский А.Ю. (ред.). *Диетология: руководство*. 5-е изд., перераб. и доп. СПб.: Питер; 2017. 1104 с. Режим доступа: <https://obuchalka.org/20210204128987/dietologiya-baranovskii-a-u-2017.html>.
6. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S. Formal Dysphagia Screening Protocols Prevent Pneumonia. *Stroke*. 2005;36(9):1972–1977. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177529.86868.8d>.
7. Cooney RN, Frankenfield DC. Determining energy needs in critically ill patients: equations or indirect calorimeters. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(2):174–177. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283514bbc>.
8. Frankenfield DC, Ashcraft CM. Estimating energy needs in nutrition support patients. *JPEN. J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5):563–570. <https://doi.org/10.1177/0148607111415859>.
9. Ndahimana D, Kim EK. Energy Requirements in Critically Ill Patients. *Clin Nutr Res*. 2018;7(2):81–90. <https://doi.org/10.7762/cnr.2018.7.2.81>.
10. Xiao GZ, Su L, Duan PK, Wang QX, Huang Y. Comparison of measuring energy expenditure with indirect calorimetry and traditional estimation of energy expenditure in patients in intensive care unit. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2011;23(7):392–395. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.07.005>.

11. Попова АЮ, Тутельян ВА, Никитюк ДБ. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. *Вопросы питания*. 2021;90(4):6–19. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>. Popova AYU, Tutelyan VA, Nikityuk DB. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. *Voprosy Pitaniia*. 2021;90(4):6–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>.
12. Тутельян ВА, Никитюк ДБ. (ред.) *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 656 с. <https://doi.org/10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-656>.
13. Moore DR, Soeters PB. The Biological Value of Protein. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;82:39–51. <https://doi.org/10.1159/000382000>.
14. Дубенко СЭ, Мажаева ТВ, Насыбуллина ГМ. Значение количественной и качественной оценок белка в рационе питания работающих. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(2):97–103. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-2-97-103>. Dubenko SE, Mazhaeva TV, Nasybullina GM. Value of quantitative and qualitative assessment of protein in workers' diet. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2019;59(2):97–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-2-97-103>.
15. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke*. 2015;36(9):1972–1977. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177529.86868.8d>.
16. Поляков ИВ, Лейдерман ИН, Золотухин КН. Проблема белково-энергетической недостаточности в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2017;1:57–67. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-1-57-67>. Polyakov IV, Leiderman IN, Zolotukhin KN. The Problem of Malnutrition in Surgical Intensive Care Unit. *Annals of Critical Care*. 2017;1:57–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2017-1-57-67>.
17. Обухова ОА. Стратегия питательной поддержки при проведении противоопухолевого лечения. *РМЖ*. 2009;22:1500–1504. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Strategiya_pitatelnoy_podderzhki_pri_provedenii_protivoopuholevogo_lecheniya/?ysclid=lo79za7uzp986554809. Obukhova OA. Strategy of nutritional support during antitumor treatment. *RMJ*. 2009;22:1500–1504. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Strategiya_pitatelnoy_podderzhki_pri_provedenii_protivoopuholevogo_lecheniya/?ysclid=lo79za7uzp986554809.
18. Сытов АВ, Лейдерман ИН, Ломидзе СВ, Нехаев ИВ, Хотеев АЖ. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных. *Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO*. 2019;9(3s2):639–647. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-41.pdf>. Sytov AV, Leiderman IN, Lomidze SV, Nekhaev IV, Khoteev AZh. Practical recommendations for nutritional support for cancer patients. (In Russ.) *Malignant Tumors. Practical recommendations RUSSCO*. 2019;9(3s2):639–647. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-41.pdf>.
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.
20. Раевская МБ, Ковалерова НБ, Ручкин ДВ, Ян МН, Плотников ГП. Раннее пероральное питание как компонент программы ускоренного восстановления после субтотальной эзофагэктомии с одномоментной пластикой пищевода. Проспективное рандомизированное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021;2:103–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-103-114>. Raevskaya MB, Kovalerova NB, Ruchkin DV, Yan MN, Plotnikov GP. Early oral feeding after subtotal esophagectomy with immediate esophageal reconstruction as a component of ERAS protocol. A prospective randomized study. *Annals of Critical Care*. 2021;2:103–114. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-2-103-114>.
21. Метелкин ИА, Ягудина РИ. Фармакоэкономический анализ проведения нутритивной поддержки в условиях современного здравоохранения в России. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2013;6(4):46–52. Режим доступа: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/81/0>. Metelkin IA, Yagudina RI. Pharmacoeconomic study of nutrition support in the conditions of current health care system in Russia. *FARMAKOEkONO-MIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2013;6(4):46–52. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacoeconomics.ru/jour/article/view/81/0>.
22. Ягудина РИ, Серпик ВГ, Сороковиков ИВ. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014;2(2):23–26. Режим доступа: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_116.html. Yagudina RI, Serpik VG, Sorokovikov IV. Methodological basics of analysis of "cost-effectiveness". *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2014;2(2):23–26. (In Russ.) Available at: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_116.html.
23. Ягудина РИ, Серпик ВГ, Угрехелидзе ДТ. Методологические основы анализа «влияния на бюджет». *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015;3(4):5–8. Режим доступа: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_211.html. Yagudina RI, Serpik VG, Ugrekheldidze DT. Methodological basis for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2015;3(4):5–8. (In Russ.) Available at: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_211.html.
24. Ягудина РИ, Серпик ВГ. Методология анализа затрат. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016;4(2):5–9. Режим доступа: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_277.html. Yagudina RI, Serpik VG. Methodology of cost analysis. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2016;4(2):5–9. (In Russ.) Available at: https://pharmacoeconom.com/ru/articles/article_277.html.
25. Пилат ТЛ. Специализированные пищевые продукты диетического питания в онкологической практике. *Медицинский совет*. 2020;(20):111–117. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-111-117>. Pilat TL. Specialized dietary food products in oncological practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(20):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-111-117>.
26. Пилат ТЛ, Кузьмина ЛП, Лазебник ЛБ, Ханферьян РА. Особенности диетического лечебного питания при COVID-19 с поражением желудочно-кишечного тракта. *Терапия*. 2022;7:155–167. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.155-167>. Pilat TL, Kuzmina LP, Lazebnik LB, Khanferyan RA. (In Russ.) Features of therapeutic nutrition for COVID-19 with damage to the gastrointestinal tract. *Therapy*. 2022;7:155–167. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.7.155-167>.
27. Пилат ТЛ, Ханферьян РА. Лечебное питание – важнейший фактор в лечении и реабилитации детей раннего возраста с инфекционными заболеваниями. *Медицинский совет*. 2023;17(1):189–197. <https://doi.org/10.21518/ms2023-037>. Pilat TL, Khanferyan RA. Therapeutic nutrition is the most important factor in the treatment and rehabilitation to young children with infectious diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):189–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-037>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Е. Лоскутова, И.В. Радыш
 Концепция и дизайн исследования – Е.Е. Лоскутова, И.В. Радыш
 Написание текста – М.М. Курашов
 Сбор и обработка материала – М.М. Курашов, Г.А. Галкина
 Обзор литературы – И.В. Радыш, С.В. Ключкова
 Перевод на английский язык – Г.А. Галкина
 Анализ материала – Е.Е. Лоскутова
 Статистическая обработка – А.Л. Савастенко
 Редактирование – А.Л. Савастенко, С.В. Ключкова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Е. Лоскутова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ekaterina E. Loskutova, Ivan V. Radysch
 Study concept and design – Ekaterina E. Loskutova, Ivan V. Radysch
 Text development – Maxim M. Kurashov

Collection and processing of material – Maxim M. Kurashov, Galina A. Galkina
Literature review – Ivan V. Radysh, Svetlana V. Klochkova
Translation into English – Galina A. Galkina
Material analysis – Ekaterina E. Loskutova
Statistical processing – Aleksey L. Savastenko
Editing – Aleksey L. Savastenko, Svetlana V. Klochkova
Approval of the final version of the article – Ekaterina E. Loskutova

Информация об авторах:

Лоскутова Екатерина Ефимовна, д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-1514-0941>; loskutova_ee@pfur.ru

Курашов Максим Михайлович, к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0349-905X>; kurashov_mm@pfur.ru

Радыш Иван Васильевич, д.м.н., заведующий кафедрой управления сестринской деятельностью, медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000000309396411>; ivradysh@mail.ru

Галкина Галина Анатольевна, к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-8683-8434>; galkina_ga@pfur.ru

Савастенко Алексей Леонидович, к.м.н., старший преподаватель кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>; savasta@list.ru

Клочкова Светлана Валерьевна, д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-2041-7607>; swetlana.chava@yandex.ru

Information about the authors:

Ekaterina E. Loskutova, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1514-0941>; loskutova_ee@pfur.ru

Maxim M. Kurashov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0349-905X>; kurashov_mm@pfur.ru

Ivan V. Radysh, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Nursing Management, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000000309396411>; ivradysh@mail.ru

Galina A. Galkina, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8683-8434>; galkina_ga@pfur.ru

Aleksey L. Savastenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer at the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8604-3612>; savasta@list.ru

Svetlana V. Klochkova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Human Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2041-7607>; swetlana.chava@yandex.ru

Изучение влияния высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные исходы и в процессе адъювантной химиотерапии у больных первичным раком желудка

М.Н. Хагажеева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>, khagazheeva.madina@mail.ru

А.В. Снеговой², <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>, drsneg@gmail.com

А.М. Келеметов³, <https://orcid.org/0000-0002-3444-6802>, kelemetov1989@mail.ru

В.О. Татьяна⁴, <https://orcid.org/0009-0005-0230-060X>, reysevit@gmail.com

Н.М. Старостин⁵, <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>, nm_starostin@mail.ru

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 Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Недостаточность питания онкологических больных на сегодняшний день является большой проблемой. В особенности это проявляется у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта, где частота данного состояния достигает высоких значений. Недостаточность питания оказывает прямое отрицательное влияние на переносимость и отдаленные результаты лечения, качество жизни данной категории пациентов, поэтому важно выявлять это состояние и по возможности корректировать его.

Цель. Оценить влияние высокобелковой нутритивной поддержки на показатели крови, удлинение интервалов между курсами химиотерапии, послеоперационные осложнения, продолжительность жизни без прогрессирования и общую выживаемость у больных раком желудка после хирургического лечения и в процессе адъювантной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены 106 больных раком желудка, которые получили хирургическое лечение с послеоперационной химиотерапией по схеме XELOX. Пациентов разделили на две группы. Первая группа (группа исследования) получала дополнительное высокобелковое питание (Нутридринк Компакт Протеин) как до и после хирургического лечения, так и в процессе проведения химиотерапии. Вторая (контрольная) группа пациентов не получала нутритивной поддержки.

Результаты. Медианы уровней лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов во время лечения были выше в группе исследования. Хирургические осложнения в группе исследования возникали значительно реже, чем в контрольной группе, то же касается и осложнений после химиотерапии. На фоне лечения удлинение интервалов между курсами происходило статистически значимо чаще в контрольной группе. Четырехлетняя общая выживаемость была статистически выше в группе исследования. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов из группы исследования была выше и составила 55,6 мес., из второй группы – 46,7 мес.

Заключение. Наличие дополнительного высокобелкового питания является независимым фактором прогноза заболевания, поскольку достоверно увеличивает как безрецидивную, так и общую выживаемость пациентов.

Ключевые слова: рак желудка, хирургическое лечение, химиотерапия, лекарственное лечение, послеоперационные осложнения, симптоматическая терапия, нутритивный статус, высокобелковое питание, специализированные продукты лечебного питания

Для цитирования: Хагажеева МН, Снеговой АВ, Келеметов АМ, Татьяна ВО, Старостин НМ. Изучение влияния высокобелковой нутритивной поддержки на послеоперационные исходы и в процессе адъювантной химиотерапии у больных первичным раком желудка. *Медицинский совет.* 2023;17(23):110–120. <https://doi.org/10.21518/ms2023-455>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Studying the effect of high-protein nutritional support on postoperative outcomes and during adjuvant chemotherapy in patients with primary gastric cancer

Madina N. Khagazheeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3744-6802>, khagazheeva.madina@mail.ru

Anton V. Snegovoy², <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>, drsneg@gmail.com

Aslan M. Kelemetov³, <https://orcid.org/0000-0002-3444-6802>, kelemetov1989@mail.ru

Vitaly O. Tatyani⁴, <https://orcid.org/0009-0005-0230-060X>, reysevit@gmail.com

Nikita M. Starostin⁴, <https://orcid.org/0009-0006-0891-5805>, nm_starostin@mail.ru

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 Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. Malnutrition of cancer patients is a big problem today. This is especially evident in patients with tumors of the gastrointestinal tract, where the frequency of this condition reaches high values. Malnutrition has a direct negative impact on the tolerability of treatment, long-term results and quality of life of this category of patients, so it is important to identify this condition and, if possible, correct it.

Aim. To evaluate the effect of protein nutritional support on blood counts, prolongation of intervals between chemotherapy courses, postoperative complications, progression-free life expectancy and OS in patients with gastric cancer after surgical treatment and during adjuvant chemotherapy.

Materials and methods. The study included 106 patients with gastric cancer who received surgical treatment followed by postoperative chemotherapy according to the XELOX regimen. The patients were divided into 2 groups: in the first group, patients received additional protein nutrition (Nutridrink Compact Protein) both before and after surgical treatment, and during chemotherapy; in the second group, patients did not receive nutritional support – the control group.

Results. Median levels of leukocytes, neutrophils and platelets during treatment were higher in group 1. Surgical complications in the group with nutritional support occurred significantly less frequently than in the control group, the same applies to complications after chemotherapy. During treatment, lengthening of the intervals between courses occurred statistically significantly more often in group 2 (without protein nutrition). 4-year overall survival was statistically higher in the protein diet group. The median PFS in patients from the first group was higher and amounted to 55.6 months, in the second group – 46.7 months.

Conclusion. The presence of additional protein nutrition is an independent factor in the prognosis of the disease, since it significantly increases both relapse-free and overall survival of patients.

Keywords: stomach cancer, surgical treatment, chemotherapy, drug treatment, postoperative complications, symptomatic therapy, nutritional status, protein nutrition, oral nutritional supplements

For citation: Khagazheeva MN, Snegovoy AV, Kelemetov AM, Tatyani VO, Starostin NM. Studying the effect of high-protein nutritional support on postoperative outcomes and during adjuvant chemotherapy in patients with primary gastric cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):110–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-455>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Нутритивный статус онкологических больных в большинстве случаев является недооцененной как врачами, так и самими пациентами проблемой. Большое количество ретро- и проспективных исследований демонстрируют, что коррекция питания является далеко не последней задачей для врача-онколога [1–6]. Распространенность недостаточности питания при различных злокачественных новообразованиях желудка – 83%, поджелудочной железы – 83%, пищевода – 79%. Схожие данные были получены в исследованиях T. Brown et al. [7], P. Guenter et al. [6]. Во многих работах отдельно подчеркивается увеличение смертности и токсичности лечения у пациентов с недостаточностью питания, а также снижение ответа

на лечение и приверженности к нему [8, 9]. В настоящее время известно, что правильное рациональное питание, при необходимости дополненное введением нутриентов, способно поддержать мышечную массу и функцию мышц, снизить частоту развития и степень тяжести осложнений на фоне комбинированного лечения злокачественных новообразований, ускорить восстановление [9].

Согласно рекомендациям ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), калорийность рациона должна составлять 25–30 ккал/кг массы тела, а обеспечение белком – от 1,0 до 1,5 г/кг массы тела в день [10]. В рекомендациях ESMO (European Society for Medical Oncology) количество белка еще выше – 1,5–2,0 г/кг массы тела пациента [11]. Для предоперационной подготовки в рутинной практике используются энтеральные

сипинговые смеси [12]. Данная форма удобна как для врача, так и для пациента. Такие специализированные продукты диетического лечебного питания сбалансированы по количеству макро- и микроэлементов, витаминов. Важным преимуществом является возможность получить большое количество белка в малом объеме смеси, что особенно актуально для онкологических пациентов, так как у большинства из них снижен или полностью отсутствует аппетит. Примером сипинга с высоким содержанием белка в малом объеме является продукт компании «Нутридринк Компакт Протеин» (18 г белка и 306 ккал в 125 мл). Смеси с сенсорными компонентами обладают рядом преимуществ. Так, смесь с согревающим вкусом имбиря и тропических фруктов содержит согревающие вещества естественного происхождения, как в остром перце, которые активируют ощущения тройничного нерва и делают восприятие вкуса пищи более ярким.

Особенно актуально проведение нутритивной поддержки (НП) у больных опухолями желудочно-кишечного тракта, в частности раком желудка. Несмотря на успехи современной медицины, внедрение высокоинформативных методов диагностики, таргетной терапии, ежегодно в мире от данной опухоли продолжают погибать около 800 000 чел. [13]. Нутритивная недостаточность у больных раком желудка не всегда позволяет провести лечение в полном объеме [12, 13].

Для улучшения результатов лечения рака желудка, снижения частоты развития послеоперационных осложнений, профилактики рецидивов заболевания, повышения качества жизни пациентов важную роль играет поддерживающая терапия, в частности снижающая риск развития недостаточности питания адекватная и своевременная НП [14]. Отсутствие персонализированного подхода к коррекции нутритивного статуса у больных раком желудка остается одной из важных нерешенных проблем мирового сообщества на сегодняшний день [15].

Наиболее актуальными документами, определяющими основные подходы к периоперационной НП в нашей стране, являются клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России 2018 г. [2] и Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN) 2017 г. [16]. Периоперационной НП также посвящен раздел клинических рекомендаций ESPEN 2017 г. по питанию пациентов при раке [17]. В настоящее время ведение пациентов, подлежащих радикальному и паллиативному хирургическому лечению по поводу злокачественных новообразований, настоятельно рекомендуется осуществлять с использованием протоколов ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) [18]. Для гастрэктомии подобный протокол разработан и опубликован в 2014 г. [19]. Его эффективность и безопасность по сравнению с традиционным подходом оценены в метаанализе L. Wang et al. (табл. 1) [20].

Цель – оценить влияние высокобелковой НП на показатели крови, удлинение интервалов между курсами химиотерапии, послеоперационные осложнения, продолжительность жизни без прогрессирования и общую выживаемость (ОВ) у больных раком желудка после хирургического лечения и в процессе адьювантной химиотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 106 больных раком желудка, которые получили хирургическое лечение с последующей послеоперационной химиотерапией по схеме XELOX. Из них 31 (29,3%) пациент женского пола и 75 (70,7%) – мужского. Соотношение мужчин/женщин 1 : 2,4. Возраст пациентов варьировал от 29 до 73 лет (средний возраст $50,2 \pm 13,2$ года, медиана 50 (37; 61) лет). Среднее время наблюдения за пациентами составило $53,2 \pm 4,3$ мес. (от 4 1,6 до 57,3 мес., медиана 55,2 (51,1; 56,2) мес.).

Пациентов рандомизированно разделили на две группы: в первой 53 пациента, получавших дополнительное высокобелковое питание Нутридринк Компакт Протеин с расчетом 1–1,5 г/кг дополнительного белка в сутки (с учетом порционности сипингов, в зависимости от степени нутритивной недостаточности пациентам назначалось от одного до трех сипингов в день) до хирургического лечения (за 1 неделю до планируемого оперативного вмешательства), после хирургического лечения и в процессе проведения химиотерапии на протяжении всего периода лечения, во второй (контрольной) группе 53 пациента не получали НП и придерживались стандартной диеты. Оценка нутритивного статуса проводилась до и после хирургического лечения и каждые 3 недели на фоне адьювантной химиотерапии. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Критерии включения:

■ наличие морфологической верификации рака желудка без отдаленных метастазов;

● **Таблица 1.** Результаты применения стратегии ERAS при раке желудка

● **Table 1.** Outcomes of the ERAS pathways in gastric cancer

Показатель	Отличия в группах ERAS и традиционного подхода
Общая частота осложнений, повторных операций, летальность	Статистически значимых отличий не выявлено
Частота легочной инфекции	Снижение с 7,2% при традиционном подходе до 3,4% в группе ERAS ($p = 0,03$)
Восстановление пассажа по желудочно-кишечному тракту (первое отхождение газов, стула)	Раньше в группе ERAS
Уровень альбумина в 1-ю неделю после операции	Выше в группе ERAS
Уровень С-реактивного белка в 1-ю неделю после операции	Ниже в группе ERAS
Качество жизни в первые 2 нед. после выписки из стационара	Выше в группе ERAS
Сроки госпитализации	Уменьшение в группе ERAS в среднем на 1,65 сут ($p < 0,0001$)
Затраты на лечение	Уменьшение в группе ERAS в среднем на 5000 долл. на 1 пациента ($p < 0,0001$)
Частота повторных госпитализаций	Увеличение с 1,7% при традиционном подходе до 5,6% в группе ERAS ($p = 0,03$)

● **Таблица 2.** Общая характеристика пациентов
 ● **Table 2.** General characteristics of patients

Показатель		Группа нутритивной поддержки		Контрольная группа	
		п	%	п	%
Число пациентов		53		53	
Пол	Мужчины	38	71,7	37	69,8
	Женщины	15	28,3	16	30,2
Средний возраст, лет		50,1 ± 10,2		50,4 ± 15,8	
Время наблюдения, мес.		53,8 ± 3,7		52,5 ± 4,7	

- стадия заболевания IB по системе TNM (Tumor, Nodus, Metastasis, 8-я редакция, 2017);
- назначение оперативного лечения при первичном раке желудка (гастрэктомия или субтотальная резекция желудка в пределах здоровых тканей R0 в сочетании с D2-лимфодиссекцией);
- оценка ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale) 0–2 балла;
- отсутствие серьезных заболеваний желудочно-кишечного тракта, нарушений функции печени, почек, системных заболеваний крови и нарушений обмена веществ на момент включения в исследование;
- отсутствие тяжелых неконтролируемых сопутствующих хронических и острых заболеваний (в том числе инфекционных);
- наличие подписанного информированного согласия на включение в исследование и обработку персональных данных.

Критерии исключения:

- терминальное состояние пациента, ECOG 3–4;
- состояние рефрактерной кахексии;
- кровотечение, серьезная травма или переливание крови в предшествующие 6 мес.;
- распад/абсцесс в области опухолевого поражения;
- наличие одновременно опухолевого процесса другой локализации, метастатический рак желудка;
- наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;
- беременность или лактация;
- аллергия или непереносимость любого из компонентов Нутридринк Компакт Протеин, галактоземия, аллергия на белки коровьего молока;
- наличие противопоказаний к применению энтерального питания;
- участие в другом исследовании в настоящее время или в течение последних 30 дней;
- любая другая медицинская или немедицинская причина, которая, по мнению врача, может помешать пациенту участвовать в исследовании.

Анализ и статистическая обработка результатов проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

Оценка эффективности проводилась при помощи измерения показателей крови. Забор крови производился до и после оперативного вмешательства, до начала

каждого курса химиотерапии. Удлинение интервалов между курсами химиотерапии, токсичность, а также послеоперационные осложнения оценивались методами описательной статистики. Распределение пациентов в группу НП и группу контроля осуществлено рандомизированно.

Оценка нутритивного статуса. Для выявления синдрома анорексии – кахексии в оценку нутритивного статуса было включено 5 критериев, которые традиционно используются в клинической практике нутрициолога. Были собраны и зафиксированы точные данные о всей пище и питье, употребленных пациентами в течение 3 предыдущих дней перед каждым новым этапом лечения до оперативного вмешательства и перед проведением лекарственной терапии. На основании этого по таблицам калорийности рассчитано среднее ежедневное поступление энергии, белка, жидкости. Определяли суточные потери азота с мочой. Антропометрические измерения включали измерение роста на ростомере, измерение массы тела – взвешивание пациента утром натощак в легкой одежде без обуви. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Потребность в энергии рассчитывалась по уравнению Харриса – Бенедикта: основной обмен: мужчины (ккал/сут) = $66,47 + (13,75 \times МТ, кг) + (5 \times \text{рост, см}) - (6,76 \times \text{возраст, годы})$; женщины (ккал/сут) = $655,1 + (9,56 \times МТ, кг) + (1,85 \times \text{рост, см}) - (4,68 \times \text{возраст, годы})$. Для расчета потребности в энергии полученные значения умножали на соответствующие поправочные коэффициенты [2, 21–23].

Лабораторное исследование проводилось до начала курса химиотерапии в плановом порядке в лабораториях Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *табл. 3* представлены анализируемые показатели и динамика их изменения до старта противоопухолевой терапии и в процессе хирургического и лекарственного лечения. У пациентов из 1-й группы, где применялось дополнительное белковое питание, уровни лейкоцитов, нейтрофилов, гемоглобина, тромбоцитов, альбумина и общего белка снижались достоверно в меньшей степени, чем у пациентов из группы контроля, что является важным фактором для осуществления адьювантного противоопухолевого лекарственного лечения с соблюдением дозоинтенсивности.

Более детальный анализ исследуемых показателей изображен на следующих графиках. Например, медианы уровней лейкоцитов и нейтрофилов в 1-й группе на фоне НП после операции и после каждого курса химиотерапии по сравнению с контрольной были достоверно выше ($p < 0,05$), что показано на *рис. 1*. Более того, уровень нейтрофилов также был выше на протяжении всего лечения в 1-й группе ($p < 0,05$).

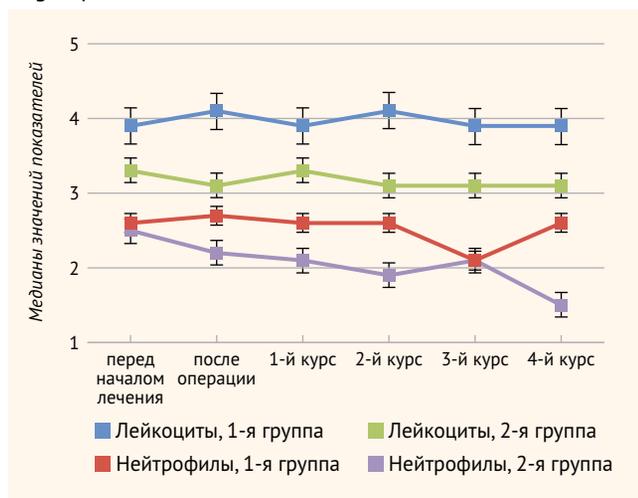
На *рис. 2* представлена динамика медиан уровней гемоглобина и тромбоцитов в исследуемых группах. Уровень тромбоцитов перед началом операции, после

● Таблица 3. Динамика показателей
● Table 3. Changes in lab test results

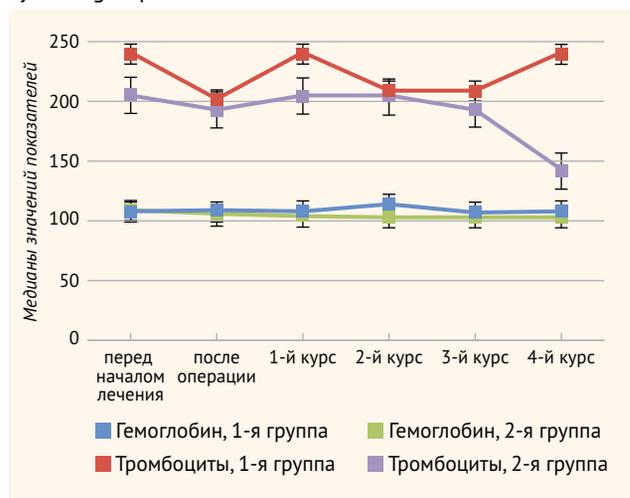
Показатель		С белковым питанием			Без белкового питания			p
		Me	P25	P75	Me	P25	P75	
Лейкоциты, тыс. кл/мкл	До начала нутритивной поддержки	3,9	3,5	4,3	3,3	3,1	3,9	0,008
	После хирургического лечения	4,1	3,9	5,2	3,1	3,1	3,8	0,0000001
	1-й курс ХТ	3,9	3,5	4,3	3,3	3,1	3,4	0,000003
	2-й курс ХТ	4,1	3,9	4,2	3,1	3,1	3,9	0,00002
	3-й курс ХТ	3,9	3,1	4,1	3,1	3,1	3,3	0,00009
	4-й курс ХТ	3,9	3,5	4,3	3,1	2,4	3,3	0,0000001
Нейтрофилы, тыс. кл/мкл	До начала лечения	2,6	1,9	3,1	2,5	2,1	3,1	-
	После хирургического лечения	2,7	2,2	3,1	2,2	2,1	2,9	0,002
	1-й курс ХТ	2,6	1,9	3,1	2,1	1,9	2,1	0,001
	2-й курс ХТ	2,6	2,2	3,1	1,9	1,8	2,1	0,0000001
	3-й курс ХТ	2,1	1,9	2,6	2,1	1,9	3,1	-
	4-й курс ХТ	2,6	1,9	3,1	1,5	1,0	2,1	0,0000001
Гемоглобин, г/л	До начала лечения	108,0	102,0	120,0	109,0	103,0	132,0	-
	После хирургического лечения	109,0	105,0	120,0	106,0	103,0	109,0	0,0002
	1-й курс ХТ	108,0	102,0	120,0	104,0	103,0	110,0	0,032
	2-й курс ХТ	114,0	105,0	120,0	103,0	91,0	107,0	0,0000001
	3-й курс ХТ	107,0	104,0	120,0	103,0	101,0	107,0	0,00001
	4-й курс ХТ	108,0	102,0	120,0	103,0	99,0	107,0	0,0003
Тромбоциты, 10 ⁹ кл/л	До начала лечения	241,0	209,0	281,0	205,0	193,0	221,0	0,000001
	После хирургического лечения	202,0	107,0	281,0	193,0	107,0	205,0	-
	1-й курс ХТ	241,0	209,0	281,0	205,0	193,0	221,0	0,0000001
	2-й курс ХТ	209,0	203,0	214,0	205,0	193,0	221,0	0,048
	3-й курс ХТ	209,0	198,0	281,0	193,0	174,0	205,0	0,00007
	4-й курс ХТ	241,0	209,0	281,0	143,0	132,0	201,0	0,0000001
Альбумин, г/л	До начала лечения	41,0	39,0	42,0	41,0	39,0	43,0	-
	После хирургического лечения	40,0	39,0	44,0	40,0	37,0	41,0	0,020
	1-й курс ХТ	41,0	39,0	42,0	41,0	39,0	43,0	-
	2-й курс ХТ	41,0	39,0	42,0	39,0	39,0	43,0	0,034
	3-й курс ХТ	41,0	41,0	42,0	41,0	39,0	43,0	-
	4-й курс ХТ	41,0	39,0	42,0	41,0	39,0	43,0	-
Общий белок, г/л	До начала лечения	66,0	59,0	71,0	71,0	69,0	76,0	0,00004
	После хирургического лечения	61,0	51,0	71,0	63,0	59,0	65,0	-
	1-й курс ХТ	66,0	61,0	69,0	63,0	59,0	69,0	-
	2-й курс ХТ	66,0	61,0	71,0	53,0	49,0	56,0	0,0000001
	3-й курс ХТ	66,0	59,0	71,0	71,0	69,0	76,0	0,0003
	4-й курс ХТ	64,0	61,0	71,0	56,0	52,0	69,0	0,0003
Масса тела, кг	До начала лечения	82,0	72,0	89,0	87,0	78,0	92,0	0,043
	После хирургического лечения	82,0	72,0	86,0	87,0	76,0	91,0	-
	1-й курс ХТ	82,0	72,0	89,0	85,0	76,0	87,0	-
	2-й курс ХТ	82,0	72,0	89,0	81,0	72,0	81,0	0,018
	3-й курс ХТ	82,0	72,0	89,0	84,0	78,0	91,0	0,054
	4-й курс ХТ	82,0	72,0	89,0	84,0	78,0	88,0	-

Примечание. ХТ – химиотерапия; Me – медиана; P25, P75 – проценти.

● **Рисунок 1.** Динамика уровня нейтрофилов и лейкоцитов в первой и второй группах
 ● **Figure 1.** Changes in levels of neutrophils and WBC in groups I and II



● **Рисунок 2.** Динамика уровня гемоглобина и тромбоцитов в первой и второй группах
 ● **Figure 2.** Changes in levels of hemoglobin and thrombocytes in groups I and II



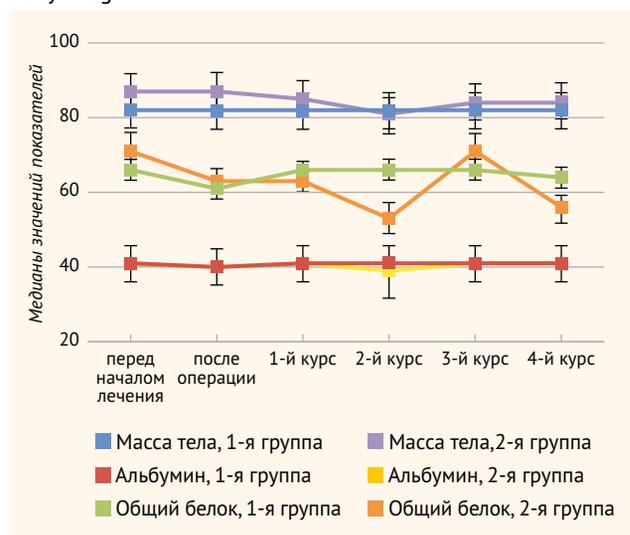
и во время проведения химиотерапии был выше в 1-й группе ($p < 0,05$). Уровень гемоглобина был приблизительно на одинаковом уровне в 1-й и 2-й группах на протяжении старта хирургического лечения и начала адъювантной терапии. Разница становилась более выраженной ко 2-му курсу химиотерапии, однако не достигла статистической значимости.

На рис. 3 представлена динамика медиан таких показателей, как масса тела, уровень общего белка в крови и уровень альбумина в крови. Первоначально во 2-й (контрольной) группе масса тела оказалась выше, чем в 1-й. Однако колебания данной величины в группе контроля были заметно более выраженными, чем в группе с НП, что, вероятно, объясняется астенизацией пациентов в процессе получения лечения и их потребностью в дополнительных источниках нутриентов, помимо основных приемов пищи. Аналогичные колебания прослеживаются при анализе медиан уровней общего белка и альбумина в крови. В группе с проводившейся белковой поддержкой изменения показателей во времени менее выражены, чем в группе контроля.

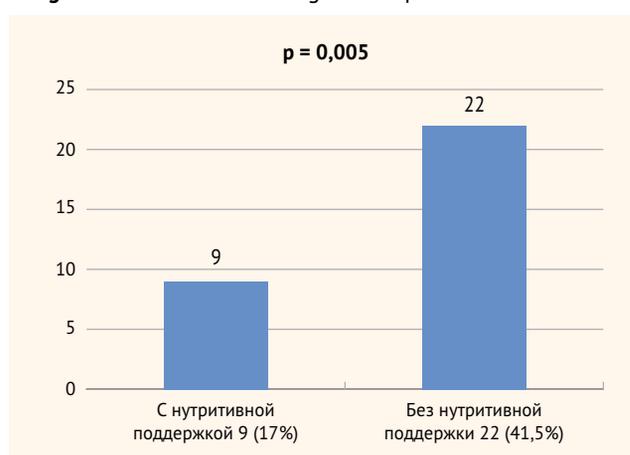
Важным моментом в оценке необходимости НП является частота хирургических осложнений, таких как анастамозит, несостоятельность шва, формирование интраабдоминальных абсцессов, послеоперационный перитонит, панкреатит и др. На рис. 4 продемонстрировано, что в группе с НП данные состояния возникали значительно реже, чем в группе контроля: 1-я группа – 9 (17,0%), 2-я группа – 22 (41,5%), $p = 0,005$, что объясняется высокой потребностью в белке у пациентов в раннем послеоперационном периоде ввиду усиления анаболических процессов в организме.

Адьювантный режим XELOX является умеренно эметогенным, профилактика тошноты и рвоты включает в себя назначение блокаторов 5HT-3 рецепторов в комбинации с глюкокортикоидами (преимущественно дексаметазон) в день проведения внутривенного введения оксалиплатина. В нашей работе показано, что тошнота

● **Рисунок 3.** Динамика показателей альбумина, общего белка и массы тела
 ● **Figure 3.** Changes in levels of albumin, total protein and body weight



● **Рисунок 4.** Оценка хирургических осложнений
 ● **Figure 4.** Assessment of surgical complications

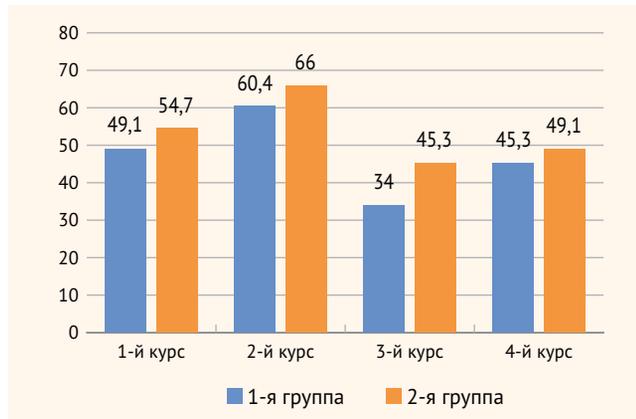


на фоне химиотерапии возникала более чем у половины пациентов как в 1-й, так и во 2-й (контрольной) группе с приблизительно одинаковой частотой ($p > 0,05$) (рис. 5).

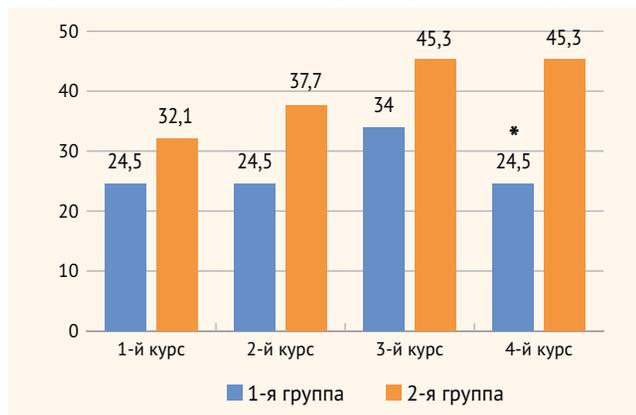
Развитие же рвоты несколько отличалось как в абсолютных числах, так и при статистическом анализе: в группе контроля к 4-му курсу химиотерапии данное осложнение развилось у 45,3% пациентов, в то время как в испытуемой – лишь у 24,5% ($p = 0,025$), что показано на рис. 6.

Другим наиболее частым осложнением противоопухолевого лекарственного лечения является развитие

● **Рисунок 5.** Частота развития тошноты на фоне химиотерапии
● **Figure 5.** Incidence of nausea during chemotherapy

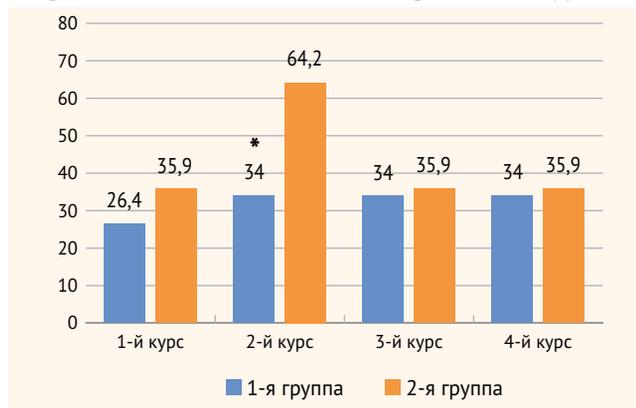


● **Рисунок 6.** Частота развития рвоты на фоне химиотерапии
● **Figure 6.** Incidence of vomiting during chemotherapy



* Различия статистически достоверно ($p = 0,025$).

● **Рисунок 7.** Частота развития стоматита на фоне химиотерапии
● **Figure 7.** Incidence of stomatitis during chemotherapy



* Различия статистически достоверно ($p = 0,002$).

стоматита. Проведенный анализ, продемонстрированный на рис. 7, показывает, что ко 2-му курсу химиотерапии данное состояние достоверно чаще развивалось у пациентов, не получающих НП (64,2%), чем у пациентов из испытуемой группы (34,0%), $p = 0,002$. Выравнивание к 3-му и 4-му курсу, вероятнее всего, связано с проведением пациентами профилактических мер по возникновению стоматита и использованием противогрибковых лекарственных средств.

Важным показателем проведения адъювантного лечения, увеличивающим ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП), является соблюдение дозоинтенсивности. На фоне лечения удлинение интервалов между курсами (рис. 8) произошло у 65 (61,3%) пациентов – статистически значимо чаще во 2-й группе (без белкового питания) ($p = 0,0006$) – у 41 (77,4%) против 24 (45,3%) в 1-й группе (2-й курс – $p = 0,0004$; 3-й курс – $p = 0,004$, 4-й курс – $p = 0,0008$). Удлинение интервалов наиболее часто связано с возникновением нейтропении 2-й степени и выше, астении 3-й степени и выше по шкале CTCAE v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Дополнительная НП позволяет поддержать не только восстановление лабораторных показателей крови, но и общее состояние организма, что позволяет провести лечение с меньшим количеством и меньшей степенью осложнений.

За время наблюдения прогрессирование заболевания выявлено у 64 (60,4%) пациентов, умерли 15 (14,2%). Данные представлены в табл. 4. В группе пациентов без дополнительной НП за время наблюдения прогрессирование возникло у 81,1% пациентов, что значимо выше, чем у пациентов, получавших белковое питание (39,6%), $p = 0,00001$. Аналогично распределены показатели смертности: в группе контроля – 22,6%, в испытуемой – 5,7%, $p = 0,012$.

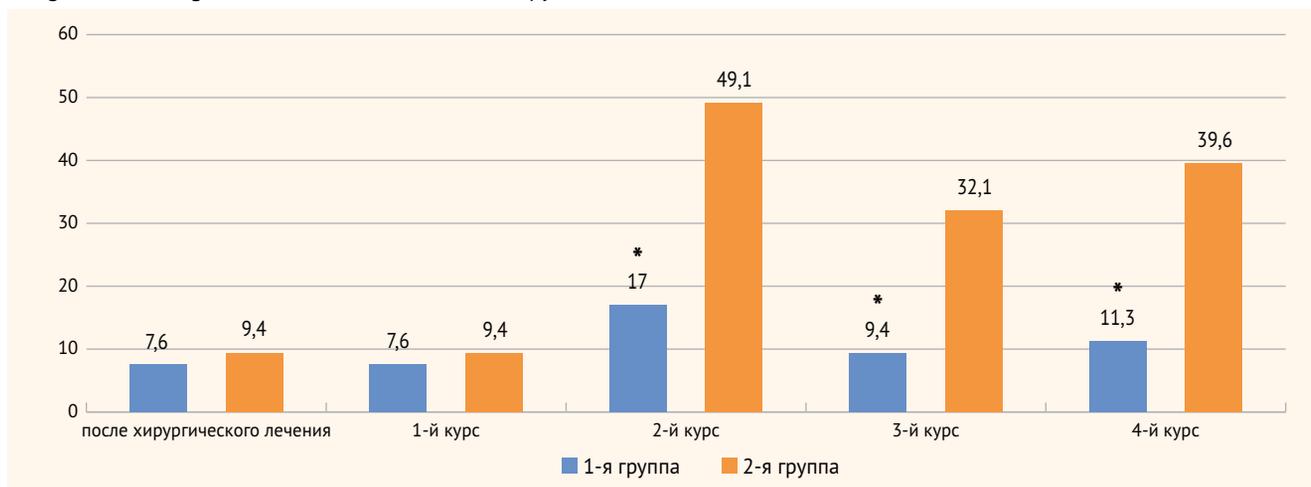
Рассмотрим представленные данные более детально. Медианы ОВ в обеих подгруппах не достигнуты (табл. 5). При анализе 4-летней ОВ более 90% пациентов, у которых во время первичного лечения проводилась НП, были живы. В то же время в контрольной группе 4-летняя ОВ составила $77,4 \pm 5,7\%$, что достоверно ниже испытуемой группы ($p = 0,014$).

При анализе ВБП, представленной в табл. 6, выявлено следующее. Медиана ВБП у пациентов из 1-й группы составила 55,6 мес., из 2-й – 46,7 мес., $p = 0,00001$. Достоверное увеличение ВБП при наличии дополнительной белковой поддержки у больных раком желудка можно объяснить как более высокой частотой соблюдения дозоинтенсивности терапии, так и, возможно, улучшением формирования противоопухолевого иммунного ответа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Коррекция нутритивной недостаточности у больных раком желудка является важным компонентом комплексного противоопухолевого лечения. Она не только помогает улучшить общее состояние пациентов, переносимость химиотерапии и оперативного вмешательства, но также

- **Рисунок 8.** Удлинение интервалов между курсами
 ● **Figure 8.** Prolongation of intervals between therapy courses



* Различия статистически достоверны.

- **Таблица 4.** Данные о прогрессировании и смертности пациентов
 ● **Table 4.** Data on progression and mortality among patients

Показатель	С белковым питанием		Без белкового питания		p
	n	%	n	%	
Число пациентов	53		53		-
Частота прогрессирования	21	39,6	43	81,1	0,00001
Смертность	3	5,7	12	22,6	0,012

значимо влияет на результаты лечения – ОВ и ВБП. Диагностика нарушений нутритивного статуса при раке желудка имеет большое значение, поскольку выявление белково-энергетической недостаточности позволяет своевременно назначить дополнительную НП – важный компонент комплексной терапии. Потенциально НП может способствовать улучшению результатов лечения, снижению лекарственной токсичности и повышению качества жизни.

На рис. 9 и 10 представлены кривые Каплана – Майера, показывающие разницу в ОВ (рис. 9) и ВБП (рис. 10). В группе с дополнительным белковым питанием за время наблюдения (более 4 лет) остаются живыми более 90% пациентов, в то время как в группе контроля эта цифра лишь приближается к 80%. Эти данные позволяют продемонстрировать важность НП для больных раком желудка как неотъемлемого компонента терапии.

Аналогичные выводы можно сделать и по ВБП, где различия начали формироваться уже на первом году наблюдения (рис. 10). Так, в испытываемой группе спустя 12 мес. от старта исследования прогрессирование заболевания не было зарегистрировано. В группе без НП к концу 1-го года наблюдения более чем 10% пациентов потребовалось начать 1-ю линию терапии ввиду прогрессирования болезни.

Таким образом, необходимость диагностики нутритивной недостаточности у онкологических больных продиктована очевидной зависимостью между истощением

- **Таблица 5.** Общая выживаемость в группах, %
 ● **Table 5.** Overall survival in the groups, %

Общая выживаемость	С белковым питанием	Без белкового питания
1-летняя	100	100
2-летняя	100	100
3-летняя	100	100
4-летняя	94,3 ± 3,2	77,4 ± 5,7
Медиана	Не достигнута	Не достигнута

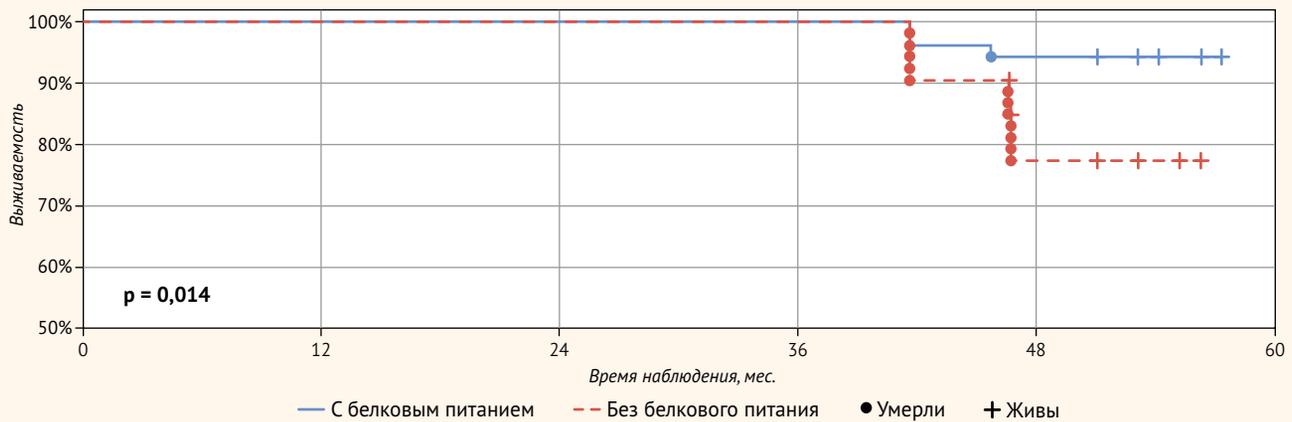
- **Таблица 6.** Выживаемость без прогрессирования, %
 ● **Table 6.** Progression free survival, %

Выживаемость без прогрессирования	С белковым питанием	Без белкового питания
1-летняя	100	88,7 ± 4,4
2-летняя	100	84,9 ± 4,9
3-летняя	96,2 ± 2,6	69,8 ± 6,3
4-летняя	75,5 ± 5,9	49,1 ± 6,9
Медиана	55,6 мес.	46,7 мес.

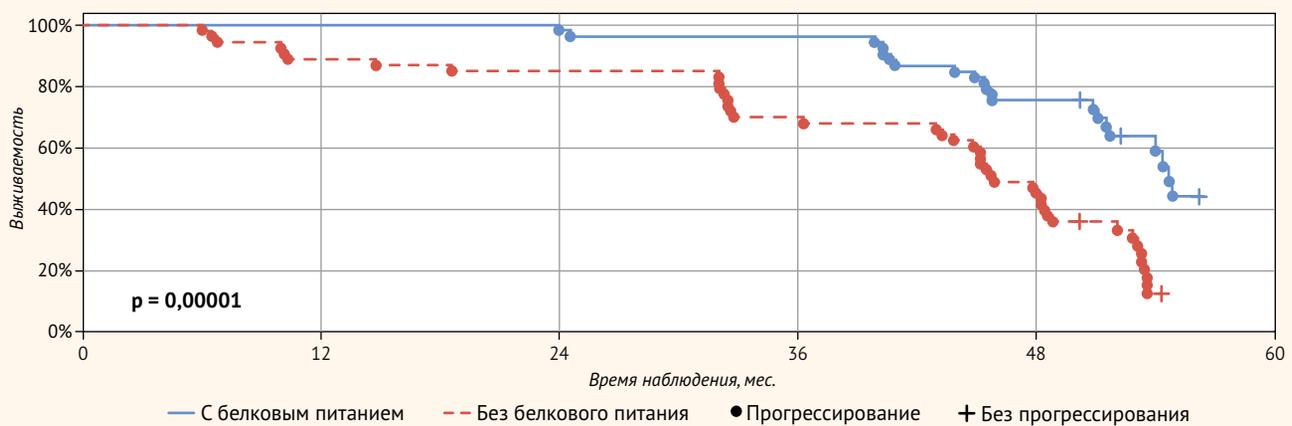
и результатами лечения. Известно, что у пациентов с нарушенным нутритивным статусом риск развития токсичности химиотерапии ассоциирован с потерей массы тела и гипоальбуминемией. Поскольку объемом распределения большинства цитостатиков является тощая масса тела, ее индивидуальные различия могут значимо сказаться на концентрации противоопухолевых препаратов в тканях и повлиять на токсичность терапии.

Схожие данные представлены в статье Е.А. Горбуновой [24], а также в ранее упомянутых исследованиях [2, 3, 9, 10, 15], что демонстрирует формирование общемирового тренда на назначение высокобелкового энтерального питания больным раком желудка, поскольку оно способствует более ранней активизации моторики кишечника, что является профилактикой развития синдрома кишечной недостаточности, улучшает

● **Рисунок 9.** Общая выживаемость в зависимости от времени наблюдения
 ● **Figure 9.** Overall survival according to the follow-up time



● **Рисунок 10.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от времени наблюдения
 ● **Figure 10.** Progression-free survival according to the follow-up time



иммунный статус пациентов, снижает риск развития септических послеоперационных осложнений.

В вопросах показания к назначению дополнительного питания эксперты не приходят к единому ответу. В крупном метаанализе [25] подчеркивается недостаток высококачественных рандомизированных клинических исследований с использованием эффективных инструментов для оценки нутритивного статуса для формирования однозначных выводов и определения наиболее точной стратегии коррекции недостатка питания. Исходя из данных этого исследования, мы считаем, что само наличие злокачественного новообразования и предстоящий объем лечения должны являться показанием к назначению специальной НП. Для нас остается неясным, сколько именно дополнительного белка и других нутриентов должно быть добавлено к стандартному рациону, что может являться поводом для дальнейших исследований по этой теме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение НП является важным компонентом комплексного противоопухолевого лечения наряду с оперативным вмешательством и лекарственной противоопухолевой терапией. Наличие дополнительного специали-

зированного высокобелкового питания Нутридринк Компакт Протеин по 1–3 порционных сипинга в день в течение всего лечения является независимым фактором прогноза заболевания, поскольку достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость и ОВ пациентов. Это связано как с улучшением переносимости первичного лечения, снижением частоты хирургических и лекарственных осложнений, так и, вероятно, с улучшением противоопухолевого иммунитета, поскольку наличие белка является важным фактором формирования клеток крови, гамма-глобулинов и других компонентов защиты организма. ESPEN настоятельно рекомендует сочетать НП с поддержанием физической активности в виде умеренных аэробных и резистивных нагрузок [2]. Стратегия ERAS при гастрэктомии также предусматривает раннюю физическую активизацию пациентов в послеоперационном периоде на фоне проводимой НП [16]. Нутритивный статус пациентов необходимо оценивать на протяжении всего лечения и корректировать при наличии отклонений, обращая внимание на общее состояние пациентов, их лабораторные показатели и объем проведенного или планируемого лечения.



Поступила / Received 10.10.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2023
 Принята в печать / Accepted 12.11.2023

- Durán Poveda M, Suárez-de-la-Rica A, Cancer Minchot E, Ocón Bretón J, Sánchez Pernaute A, Rodríguez Caravaca G. The Prevalence and Impact of Nutritional Risk and Malnutrition in Gastrointestinal Surgical Oncology Patients: A Prospective, Observational, Multicenter, and Exploratory Study. *Nutrients*. 2023;15(14):3283. <https://doi.org/10.3390/nu15143283>.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
- Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(5):371–385. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr556>.
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1346–1353. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018838>.
- Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(9):1255–1259. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0245-4>.
- Guenter P, Abdelhadi R, Anthony P, Blackmer A, Malone A, Mirtallo JM et al. Malnutrition diagnoses and associated outcomes in hospitalized patients: United States, 2018. *Nutr Clin Pract*. 2021;36(5):957–969. <https://doi.org/10.1002/ncp.10771>.
- Brown T, Edwards A, Pashley A, Lehn B, Vasani S, Hodge R, Bauer J. Nutritional status and post-operative complications in patients undergoing surgery for advanced pharyngeal or laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023;280(12):5531–5538. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08139-x>.
- Shpata V, Prendushi X, Kreka M, Kola I, Kurti F, Ohri I. Malnutrition at the time of surgery affects negatively the clinical outcome of critically ill patients with gastrointestinal cancer. *Med Arch*. 2014;68(4):263–267. <https://doi.org/10.5455/medarh.2014.68.263-267>.
- Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, Zanetti M. The Spectrum of Malnutrition/Cachexia/Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(6):1980. <https://doi.org/10.3390/nu13061980>.
- Хомяков ВМ, Хороненко ВЭ, Ермошина АД. Проблема нутритивной недостаточности и методы ее коррекции у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(5):33–37. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165533-37>.
Khomyakov VM, Khoronenko VE, Ermoshina AD. Malnutrition and methods of its correction in patients with malignant tumors of the esophagus and stomach. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(5):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20165533-37>.
- Снеговой АВ, Бесова НС, Веселов АВ, Кравцов СА, Ларионова ВБ, Сельчук ВЮ и др. Практические рекомендации по нутритивной поддержке у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2016;(4s2):434–450. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/40.pdf>.
- Snegovoy AV, Besova NS, Veselov AV, Kravtsov SA, Larionova VB, Selchuk VYu et al. Practical recommendations for nutritional support in cancer patients. *Malignant Tumors*. 2016;(4s2):434–450. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/40.pdf>.
- Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition*. 2012;28(10):1022–1027. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.01.017>.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.
- Лейдерман ИН, Грицан АИ, Заболотских ИБ, Ломидзе СВ, Мазурок ВА, Нехаев ИВ и др. Периоперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;(3):5–21. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-5-21>.
- Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lomidze SV, Mazurok VA, Nekhaev IV et al. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2018;(3):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-5-21>.
- Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623–650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>.
- Mortensen K, Nilsson M, Slim K, Schäfer M, Mariette C, Braga M et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br J Surg*. 2014;101(10):1209–1229. <https://doi.org/10.1002/bjs.9582>.
- Li Z, Bai B, Zhao Y, Yu D, Lian B, Liu Y, Zhao Q. Severity of complications and long-term survival after laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for advanced gastric cancer: A propensity score-matched, case-control study. *Int J Surg*. 2018;54(Pt A):62–69. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.034>.
- Самсонов МА, Покровский АА (ред.). *Справочник по диетологии*. 2-е изд. М.: Медицина; 1992. 464 с.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7).
- Wang LH, Zhu RF, Gao C, Wang SL, Shen LZ. Application of enhanced recovery after gastric cancer surgery: An updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(14):1562–1578. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1562>.
- Obukhova O, Kashiya S, Kurmukov I. MON-P100: Metabolic Disorders in Patients with Advanced Gastric Cancer before Antitumor Chemotherapy. *Clin Nutr*. 2017;36(Suppl. 1):S216. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(17\)30983-4](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(17)30983-4).
- Тер-Ованесов МД, Кукош МЮ, Габоян АС, Левицкий АВ, Зраибиа А. Концепция ускоренной реабилитации в хирургическом лечении рака пищевода и желудка: постановка проблемы. *Медицинский алфавит*. 2017;1(16):17–22. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/147>.
Ter-Ovanesov MD, Kukosh MYu, Gaboyan AS, Levitsky AV, Zraibia A. Concept of ERAS in surgery of esophagus and gastric cancer: problem aspects. *Medical Alphabet*. 2017;1(16):17–22. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/147>.
- Cantwell LA, Fahy E, Walters ER, Patterson JM. Nutritional prehabilitation in head and neck cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):8831–8843. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07239-4>.
- Горбунова ЕА, Филькин ГН, Медведева НН, Зуков РА. Влияние энтерального питания на клиническое течение послеоперационного периода у больных раком желудка. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(2):30–36. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/vliyanie_enteralnogo_pitaniya_na_klinicheskoe_techenie_posleoperatsionnogo_perioda_u_bolnykh_rakom_zh.html.
Gorbulnova EA, Filkin GN, Medvedeva NN, Zukov RA. The effect of enteral nutrition on the clinical course of the postoperative period in patients with gastric cancer. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(2):30–36. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/vliyanie_enteralnogo_pitaniya_na_klinicheskoe_techenie_posleoperatsionnogo_perioda_u_bolnykh_rakom_zh.html.
- West MA, Wischmeyer PE, Grocott MPW. Prehabilitation and Nutritional Support to Improve Perioperative Outcomes. *Curr Anesthesiol Rep*. 2017;7(4):340–349. <https://doi.org/10.1007/s40140-017-0245-2>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой

Концепция и дизайн исследования – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин

Написание текста – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Сбор и обработка материала – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Обзор литературы – М.Н. Хагажеева, А.М. Келеметов

Перевод на английский язык – В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Анализ материала – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Статистическая обработка – М.Н. Хагажеева, В.О. Татьянин, Н.М. Старостин

Редактирование – А.М. Келеметов

Утверждение окончательного варианта статьи – М.Н. Хагажеева, А.В. Снеговой

Contribution of authors:

Concept of the article – Madina N. Khagazheeva, Anton V. Snegovoy

Study concept and design – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin

Text development – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin, Nikita M. Starostin

Collection and processing of material – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin, Nikita M. Starostin

Literature review – Madina N. Khagazheeva, Aslan M. Kelemetov

Translation into English – Madina N. Khagazheeva, Nikita M. Starostin

Material analysis – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin, Nikita M. Starostin

Statistical processing – Madina N. Khagazheeva, Vitaly O. Tatyatin, Nikita M. Starostin

Editing – Aslan M. Kelemetov

Approval of the final version of the article – Madina N. Khagazheeva, Anton V. Snegovoy

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; 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; drsneg@gmail.com

Келеметов Аслан Михайлович, врач-онколог, Клиника АО «Медицина»; 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10; kelemetov1989@mail.ru

Татьянин Виталий Олегович, ординатор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; reysevit@gmail.com

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; nm_starostin@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; 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; drsneg@gmail.com

Aslan M. Kelemetov, Oncologist, Clinic of JSC "Medicina"; 10, 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane, Moscow, 125047, Russia; kelemetov1989@mail.ru

Vitaly O. Tatyatin, Resident of the Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; reysevit@gmail.com

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; nm_starostin@mail.ru

Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии

Ю.В. Диникина^{1✉}, dinikinayulia@mail.ru, Е.Н. Имянитов², Е.Н. Суспицын², О.Г. Желудкова³, И.Л. Никитина¹, М.Б. Белогурова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

³ Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38

Резюме

Онкологические заболевания занимают лидирующие позиции в структуре детской смертности, несмотря на значительные успехи в их лечении. Летальность может быть обусловлена не только прогрессированием основного заболевания ввиду резистентности опухоли к проводимой терапии, но и лекарственно-индуцированной токсичностью, и инфекционными осложнениями. Использование новых диагностических технологий, способствующих выявлению клинически значимых молекулярно-генетических альтераций в опухоли, делает возможным индивидуальный подход к выбору терапии с целью повышения ее эффективности и снижения токсичности, а также улучшения качества жизни пациентов и их семей в период проведения специфического лечения. Наиболее перспективными диагностическими тестами в указанном аспекте являются разновидности секвенирования нового поколения: широкопанельное таргетное, полноэкзомное и полногеномное секвенирование опухолевого материала и лейкоцитарной ДНК пациента. Несмотря на относительную редкость выявляемых патогенных генетических альтераций, ряд из них имеют прогностическую значимость, определяют чувствительность к противоопухолевому лечению, а также являются мишенями для проведения направленной терапии. При этом последняя при ряде нозологий демонстрирует преимущества по сравнению со стандартными методами лечения. Тем не менее применение противоопухолевых препаратов таргетного механизма действия в педиатрической популяции сопряжено с рядом ограничений по сравнению со взрослым населением. В первую очередь это обусловлено отсутствием утвержденных доз, режимов и показаний к применению для большей части новых лекарственных препаратов, рисками развития нежелательных явлений, а также их высокой стоимостью. В статье представлены актуальные вопросы клинического применения таргетной терапии в онкопедиатрии на основании данных молекулярно-генетической диагностики.

Ключевые слова: дети, детская онкология, диагностика, таргетная терапия, молекулярная генетика

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301). Работа Е.Н. Имянитова поддержана грантом Российского научного фонда №23-45-10038.

Для цитирования: Диникина ЮВ, Имянитов ЕН, Суспицын ЕН, Желудкова ОГ, Никитина ИЛ, Белогурова МБ. Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования в детской онкологии. *Медицинский совет.* 2023;17(22):122–128. <https://doi.org/10.21518/ms2023-416>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical impact of molecular genetic testing in pediatric oncology

Yulia V. Dinikina^{1✉}, dinikinayulia@mail.ru, Evgeny N. Imyanitov², Evgeny N. Suspitsin², Olga G. Zheludkova³, Margarita B. Belogurova¹, Irina L. Nikitina¹

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

³ Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care; 38, Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia

Abstract

Despite remarkable progress in the management of pediatric oncological diseases they remain one of the leading causes of mortality. The disease progression due to tumor resistance, treatment-induced toxic effects and infections complications may contribute to the lethality. New diagnostic technologies facilitate the identification of clinically significant genetic alterations for individualization of therapy approach in order to increase its effectiveness, reduce associated toxicity and improve quality of life of patients and their families. The most promising diagnostic approach is based on next-generation sequencing and includes targeted-, whole exome- and genome sequencing of patients' blood DNA and tumor tissue. Despite the low rate of detected pathogenic alterations, some of them have prognostic significance, determine sensitivity to anticancer agents and targeted therapy. Moreover, targeted therapy in some cancer types shows benefit over standard therapeutic options. The appli-

cation of targeted therapy in pediatric patients poses more challenges than in adults. This is due to the absence of established doses, regimens and indications for targeted agents in pediatric clinical trials, risks of associated toxicity and its high cost. This paper summarizes the data on molecular genetic markers, which are potentially helpful in guiding therapy for cancer in children.

Keywords: children, pediatric oncology, diagnostics, targeted therapy, molecular genetics

Acknowledgments. The work was carried out with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2022-301). The work by Evgeny N. Imyanitov was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-45-10038.

For citation: Dinikina YuV, Imyanitov EN, Suspitsin EN, Zheludkova OG, Belogurova MB, Nikitina IL. Clinical impact of molecular genetic testing in pediatric oncology. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-416>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, примерно у 420 000 детей и подростков от 0 до 19 лет ежегодно диагностируются онкологические заболевания, при этом уровень выживаемости по совокупности нозологий в развитых странах составляет около 80%¹ [1]. Однако в случаях рецидивирующих и рефрактерных форм заболевания прогноз зачастую остается неблагоприятным [1–3]. Важно отметить, что по сравнению с новообразованиями у взрослых для большинства детских опухолей не существует методов профилактики и недостаточны возможности скрининга, что определяет раннюю диагностику как один из ключевых элементов достижения наилучших результатов терапии. Успешное лечение детского рака – ранее неминуемо фатального заболевания – стало возможным в первую очередь благодаря улучшению методов диагностики, применению риск-адаптированных протоколов лечения и адекватной сопроводительной терапии [4]. Особенностью лечения онкологических заболеваний у детей является использование полихимиотерапии, зачастую в комбинации с облучением и агрессивной хирургической тактикой. Развитие ранней и отдаленной токсичности остается ограничивающим фактором для применения интенсивных программ лечения, определяя риски лекарственно-индуцированной летальности, а также инвалидизации излеченных пациентов с нарушением качества их жизни. Следует подчеркнуть, что инфекционные осложнения являются причиной почти половины летальных исходов [3], что, как правило, связано с назначением более интенсивных режимов химиотерапии (ХТ). При этом далеко не всегда эскалация проводимой терапии с использованием высокоагрессивных схем лечения приводит к ожидаемой эффективности, что также определяет необходимость поиска новых подходов к противоопухолевому лечению. Внедрение методов молекулярно-генетической диагностики как основы персонализации противоопухолевой терапии определяет перспективы улучшения показателей выживаемости в онкопедиатрии, а также возможность снижения уровня лекарственно-ассоциированной летальности.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ К МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ В ОНКОПЕДИАТРИИ

Прецизионному выбору тактики ведения пациентов с онкологической патологией, в том числе с применением таргетной терапии (ТТ) и иммунотерапии, может способствовать использование молекулярно-генетических маркеров [4, 5]. Развитие технологий высокопроизводительного секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing – NGS) позволяет выявлять варианты генов, имеющие диагностическое, прогностическое и (или) предиктивное значение, в том числе являющиеся потенциальными мишенями для ТТ [6, 7]. Методы NGS впервые были разработаны в начале 2000-х гг. и уже к концу первого десятилетия XXI в. стали важнейшим инструментом молекулярно-генетических исследований [8]. Постепенное снижение стоимости реагентов и оборудования сделало высокопроизводительное NGS доступным для решения рутинных задач в разных областях медицины, в том числе и в онкологии как за рубежом, так и в нашей стране. Несмотря на различия в технологических решениях, предлагаемых разными производителями, принципиально под термином NGS подразумевается возможность одномоментного прочтения большого числа генов. Ранее процесс молекулярно-генетической диагностики был, по сути, ограничен выявлением отдельных мутаций и достаточно трудоемким секвенированием отдельных генов. Появление методик NGS без преувеличения стало революционным событием и способствовало многочисленным открытиям в области генетики, включая установление причин многих наследственных заболеваний, в том числе опухолевых синдромов, а также комплексное описание молекулярно-генетических характеристик различных опухолей.

В зависимости от масштаба исследования можно выделить виды секвенирования:

- таргетное (анализ генных панелей);
- полноэкзомное (анализ кодирующих последовательностей всех генов);
- полногеномное (анализ всех без исключения регионов ДНК).

К недостаткам технологии следует отнести значительную стоимость оборудования, а также сложность процесса биоинформатической обработки данных и клинической

¹ CureAll framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. Increasing access, advancing quality, saving lives. Geneva: World Health Organization; 2021. 109 p. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/347370>.

интерпретации обнаруженных находок, что влечет за собой высокие требования к квалификации лабораторного персонала. Актуальной проблемой современных молекулярно-генетических технологий было и остается выявление у пациентов вариантов с неизвестным клиническим значением (variants of unknown significance). Так, в исследовании V. Barsan et al. по результатам широкопанельного NGS у детей с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у 26% пациентов выявленные варианты генов имели неясное значение [9]. Уточнение значимости подобных находок требует проведения функциональных исследований с использованием клеточных культур и лабораторных животных, что, как правило, невозможно в рутинной практике.

Выбор метода молекулярно-генетической диагностики зависит от типа опухоли, наличия научных сведений о характерных молекулярно-генетических альтерациях, цели диагностики, типе биологического материала, а также стоимости и доступности технологии.

Накопление знаний в области фундаментальной онкологии неизбежно приведет к реклассификации многих генетических вариантов. Применение технологий NGS позволило выявить особенности молекулярного портрета опухолей детского возраста: меньшее, чем у взрослых, количество однонуклеотидных замен и небольших делеций/инсерций при относительно высокой представленности хромосомных перестроек [10]. В некоторых случаях описание генетических характеристик опухолевой ткани привело к изменению существующей классификации новообразований и подходов к выбору лечебной тактики. В частности, удалось выделить 4 молекулярных подтипа медуллобластомы [11–13] и группы риска нейробластомы [14], различающиеся в отношении прогноза заболевания и основанные на профиле экспрессии конкретных генов. Такой же подход актуален в отношении гемобластозов, когда генетические события также позволяют классифицировать пациентов на группы риска. В частности, у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) транслокации *BCR-ABL1* (филадельфийская хромосома) и перестройки *KMT2A* являются маркерами неблагоприятного прогноза, тогда как наличие перестройки *ETV6-RUNX1*, напротив, свидетельствует о более благоприятном прогнозе [15]. Несмотря на то что указанные подходы на сегодняшний день имеют принципиальное значение для клинической практики, далеко не все из них входят в стандарты оказания медицинской помощи у детей с онкологическими заболеваниями.

Одним из перспективных и клинически значимых направлений молекулярно-генетического тестирования является его применение с целью диагностики трудно классифицируемых опухолей [16, 17]. Интеграция патогномных генетических характеристик опухолей способствует увеличению уровня объективности при трактовке морфологического диагноза, повышает диагностическую точность и способствует персонализированному выбору лечебных опций [18]. Примером может являться использование ряда молекулярно-генетических альтераций, таких как мутации генов, кодирующих гистоны (*H3K27M*, *H3G34V/R*), для

градации опухолей по степени злокачественности вне зависимости от их морфологических характеристик [17, 19] или выявление в опухолевой ткани транслокации *COL1A1-PDGFB*, позволяющей подтвердить диагноз выбухающей дерматофибросаркомы (dermatofibrosarcoma protuberans), а также геномной перестройки *EWS-ETS*, специфичной для саркомы Юинга [10].

Не менее 8,5% всех новообразований детского возраста возникают в структуре наследственных опухолевых синдромов, требующих последующей индивидуализации противоопухолевой терапии, а также разработки программ скрининга и мониторинга для соответствующих групп риска и медико-генетического консультирования семей [20–22]. Например, применение лучевой терапии у пациентов с герминальным дефектом гена *TP53* может способствовать развитию вторичных опухолей, индуцированных радиацией [23]. Также в ряде случаев геномные подходы позволяют объяснить механизмы развития резистентности к проводимой терапии. В частности, удалось выяснить связь наличия определенных генных дефектов (дефицит репарации неспаренных оснований – MMR) с резистентностью к тиопуринам у пациентов с ОЛЛ [24]. Более того, назначение тиопуринов у пациентов с MMR индуцирует вторичные мутации *TP53*, ассоциированные с плохим ответом на разнообразие ХТ-агенты и прогрессией заболевания [25]. Следует отметить, что совершенствование методов диагностики и получение новых клинических данных способствует неуклонному расширению спектра выявляемых генетических синдромов [26].

Наконец, наиболее важным и перспективным направлением применения молекулярной диагностики является обнаружение мишеней для ТТ и разработка новых лекарственных средств для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями [27]. ТТ имеет принципиальные отличия от ХТ, в первую очередь заключающиеся в отсутствии / минимальном влиянии на нормальные клетки и ткани организма и в непосредственном воздействии на молекулы/белки (мишени) активированных сигнальных путей в опухоли [28]. Следует отметить, что частота молекулярно-генетических альтераций у детей как потенциальных мишеней для ТТ значительно меньше, чем у взрослых пациентов [29]. При этом для некоторых опухолей, как, например, для нейробластомы, продемонстрировано, что лекарственно-рефрактерные и рецидивирующие опухоли имеют более высокую мутационную нагрузку [29, 30]. Для ряда опухолей характерна генетическая гетерогенность, что является фактором, ограничивающим и усложняющим выбор конкретного таргетного препарата для применения [9]. Тем не менее есть примеры онкологических заболеваний, когда выявление мишеней для ТТ является высоковероятным событием. Например, у детей с воспалительными миофибробластическими опухолями транслокации с участием *ALK*, *ROS1*, *NTRK3*, *PDGFR* могут быть выявлены более чем в 80% случаев, определяя перспективы применения кризотиниба [31]. Другим примером может быть назначение BRAF-ингибиторов в случае наличия альтераций в гене *BRAF* при глиомах низкой степени злокачественности [32, 33].

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОПЕДИАТРИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Ключевым вопросом остается возможность использования получаемых данных молекулярно-генетической диагностики в клинической практике, а именно частота и эффективность применения ТТ у детей с онкологическими заболеваниями. На сегодняшний день результаты международных исследований в области прецизионной онкологии подтверждают возможность идентификации потенциальных мишеней для ТТ примерно у 65% пациентов детского возраста со злокачественными опухолями высокой группы риска [34–36]. Однако клиническая применимость полученных результатов в отношении назначения таргетных препаратов варьирует в пределах 10–33%. Причинами в большинстве случаев являются сложности с доступностью лекарственных препаратов для рутинной клинической практики, позднее получение информации или эффективность стандартных режимов лечения, а также сомнения врачей-клиницистов в принятии решения об их назначении [5, 36].

Эффективность применения ТТ в онкопедиатрии оценивается с использованием различных дизайнов клинических исследований, тем не менее на сегодняшний день остается большим вопросом, какая именно категория пациентов в наибольшей степени будет иметь успех при ее назначении [5, 34, 37–40]. В систематическом обзоре J. Lee et al. наглядно продемонстрирована частота достижения объективного ответа у пациентов с онкологическими заболеваниями в случаях применения ТТ на основании проведенной молекулярно-генетической диагностики. Для изучаемой когорты пациентов ($n = 175$) она составила 41,7% [6]. Тем не менее авторы отмечают неоднородность полученных результатов, связанную с различием в поставленных целях проводимых исследований и отсутствием стандартизированной продолжительности наблюдения, что в настоящее время не позволяет сделать однозначные выводы о преимуществах прецизионных подходов терапии в сравнении со стандартными режимами лечения [5]. В исследованиях INFORM [39] и MAPPACTS [34] повышение показателей выживаемости было отмечено лишь у пациентов, получивших ТТ только с высоким уровнем доказательности, а в исследовании GAIN наибольшее клиническое значение имело место в случаях таргетирования активирующих генов слияния [39]. По данным D. Ziegler et al., применение полногеномного парного (соматические и герминальные мутации), транскриптомного секвенирования и ДНК-метилирования (исследование PRISM, NCT03336931) с последующим назначением ТТ способствовало улучшению показателя двухлетней беспрогрессивной выживаемости по сравнению со стандартным объемом терапии (26 против 12%, $p = 0,049$) у детей с онкологическими заболеваниями высокой группы риска. При этом уровень объективного ответа составил 36%. Авторы также акцентируют внимание, что терапия, направленная в отношении генов слияния, структурных вариантов и инициированная в сроки до рецидива/

прогрессирования заболевания, имела наибольшую клиническую пользу [36]. Значительная часть рекомендаций по назначению ТТ в исследовании PRISM была в случаях опухолей ЦНС по сравнению с другими солидными новообразованиями (73 против 62%, $p = 0,048$). Важно отметить, что 53% из них имели подтверждающие клинические доказательства, в то время как в 43% случаев в качестве обоснования назначений были использованы только данные доклинических исследований (уровни 3, 4) [36]. Рекомендуемыми режимами назначения в 74% случаях была таргетная монотерапия, в 12% – комбинированные схемы ТТ, в 13% – комбинации ТТ и ХТ, в 1% – только ХТ. При этом наиболее часто используемыми препаратами были ингибиторы сигнальных путей PI3K/mTOR (20%) и MAPK (15%), PARP (10%), CDK4/6. Для тирозинкиназных ингибиторов в большинстве случаев мишенями являлись FGFR (28%), VEGF/VEGFR (20%), EGFR/ERBB (16%) [36].

На сегодняшний день применение ТТ может быть осуществлено по зарегистрированным клиническим показаниям, при включении пациента в клиническое исследование, получении лекарственного средства в рамках раннего доступа или использовании в качестве терапии off-label, но в случаях достаточного количества данных о его безопасности [36]. Примеры препаратов таргетного механизма действия, используемых в онкопедиатрии, приведены в *таблице* [4, 29, 41, 42].

Помимо ТТ, все более актуальным становится применение иммунотерапии у детей с солидными опухолями, как, например, ингибиторов контрольных точек при глиомах высокой степени злокачественности, и лимфомами [43, 44]. При этом важным маркером прогнозирования ее эффективности является мутационная нагрузка опухоли (Tumor Mutational Burden – TMB), т. е. общее число выявленных соматических мутаций, отражающее потенциальную иммуногенность образования [7]. Определение TMB требует применения NGS, при этом наиболее часто для этой задачи используют полноэкзомное секвенирование [45], но также предлагаются специально разработанные генные панели [46]. Однако отсутствие стандартизации вышеперечисленных подходов на сегодняшний день является ограничивающим фактором для их рутинного применения в клинической практике. Например, показано, что величина TMB может варьировать в зависимости от методологических особенностей определения этого показателя, при этом наиболее простым способом преодоления этих затруднений видится повышение пороговых значений мутационной нагрузки [47]. Для детских опухолей в целом характерна более низкая TMB по сравнению с новообразованиями у взрослых [48], что может служить объяснением низкой эффективности иммунотерапии почти при всех новообразованиях у детей, за исключением классической лимфомы Ходжкина [44]. В то же время исследование 3000 образцов педиатрических опухолей показало, что около 5% имеют повышенный показатель TMB (более 10 мутаций на 1 млн пар нуклеотидов), а 1% демонстрирует гипермутабельный фенотип (более

● **Таблица.** Таргетная терапия в детской онкологии
 ● **Table.** Targeted therapy in paediatric oncology

Терапевтическая мишень	Примеры молекулярных биомаркеров	Примеры лекарственной терапии	Примеры заболеваний
<i>Vcr-Abl</i>	Перестройки <i>Vcr-Abl</i> -тирозинкиназы	Иматиниб	Rh-позитивный острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз
<i>FLT3</i>	Перестройки <i>FLT3-ITD</i>	Первое поколение: • сорафениб • мидостаурин • сунитиниб • понатиниб Второе поколение: • гилтеритиниб • квизартиниб	<i>FLT3</i> -позитивный острый миелолейкоз. Рефрактерные/ рецидивирующие солидные опухоли
<i>PI3K/mTOR</i>	Мутации <i>TSC1/2</i>	Эверолимус Сиролиумс	Субэпендимарные гигантоклочные астроцитомы, ангиомиолипомы почек. Глиомы низкой степени злокачественности
<i>BRAF</i>	<i>BRAF V600E/K</i>	Вемурафениб Дабрафениб	Меланома. Лангерганс-клеточный гистиоцитоз. Пилоцитарная астроцитома
<i>ALK</i>	Перестройки и мутации <i>ALK</i> . Перестройки <i>ROS1</i>	Кризотиниб	Миофибробластома. Нейробластома. Эмбриональные саркомы. <i>ALK</i> -позитивная лимфома
<i>NTRK 1/2/3</i>	Перестройки <i>NTRK1/2/3</i>	Кризотиниб Ларотректиниб Энтректиниб	Различные категории опухолей
<i>NF1</i>	Точковые мутации, протяженные делеции <i>NF1</i>	Селуметиниб	Плексиформная нейрофиброма
<i>PI3K</i>	Активирующие мутации <i>PIK3CA</i>	Аппелисиб	Спектр синдромов избыточного роста (PROS)

100 мутаций на мегабазу) [49]. Последний может наблюдаться, в частности, у детей с наследственным дефектом репарации неспаренных оснований (Constitutional Mismatch Repair Deficiency), что свидетельствует о перспективности назначения ингибиторов PD-1 (ниволумаб) [7]. Еще одной возможной точкой приложения иммунотерапии, по-видимому, являются редкие дефицитные новообразования *SMARCB1* (SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily B, Member 1), в частности злокачественные рабдоидные опухоли и эпителиоидная саркома [50].

Тем самым становится очевидно, что формирование представления о молекулярно-генетическом портрете опухоли на основании современных методов диагностики является неотъемлемой частью эффективного лечения основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическая диагностика в области онкологии во многом изменила подходы к оказанию медицинской помощи. На сегодняшний день мы имеем более детальное представление о биологических механизмах опухолевого роста и процессах резистентности на фоне специфической терапии. Выявление генетических альтераций способствует формированию алгоритмов диагностики и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Тем не менее для рутинной клинической практики очевидна потребность в проведении более крупных мультицентровых исследований с целью получения валидированных результатов их эффективности.

Поступила / Received 16.08.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023
 Принята в печать / Accepted 27.10.2023



Список литературы / References

- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F et al. International incidence of childhood cancer, 2001–2010: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719–731. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30186-9).
- Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science.* 2019;363(6432):1182–1186. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4892>.
- Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, Feijen EAML, Merks JHM, Reedijk AMJ et al. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *Eur J Cancer.* 2019;121:113–122. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.008>.
- Elzagallaai AA, Carleton BC, Rieder MJ. Pharmacogenomics in Pediatric Oncology: Mitigating Adverse Drug Reactions While Preserving Efficacy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021;61:679–699. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-031320-104151>.
- Forrest SJ, Georger B, Janeway KA. Precision medicine in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(1):17–24. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000570>.
- Lee J, Gillam L, Visvanathan K, Hansford JR, McCarthy MC. Clinical Utility of Precision Medicine in Pediatric Oncology: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol.* 2021;5(5):1088–1102. <https://doi.org/10.1200/PO.20.00405>.

7. Kline CN, Joseph NM, Grenert JP, van Ziffle J, Talevich E, Onodera C et al. Targeted next-generation sequencing of pediatric neuro-oncology patients improves diagnosis, identifies pathogenic germline mutations, and directs targeted therapy. *Neuro Oncol*. 2017;19(5):699–709. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now254>.
8. Zhong Y, Xu F, Wu J, Schubert J, Li MM. Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine. *Ann Lab Med*. 2021;41(1):25–43. <https://doi.org/10.3343/al.m.2021.41.1.25>.
9. Barsan V, Paul M, Gorsi H, Malicki D, Elster J, Kuo DJ, Crawford J. Clinical Impact of Next-generation Sequencing in Pediatric Neuro-Oncology Patients: A Single-institutional Experience. *Cureus*. 2019;11(12):e6281. <https://doi.org/10.7759/cureus.6281>.
10. Ahmed AA, Vandamati DS, Farooqi MS, Guest E. Precision Medicine in Pediatric Cancer: Current Applications and Future Prospects. *High Throughput*. 2018;7(4):39. <https://doi.org/10.3390/ht7040039>.
11. Hill RM, Richardson S, Schwalbe EC, Hicks D, Lindsey JC, Crosier S et al. Time, pattern, and outcome of medulloblastoma relapse and their association with tumour biology at diagnosis and therapy: a multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(12):865–874. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30246-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30246-7).
12. Sharma T, Schwalbe EC, Williamson D, Sill M, Hovestadt V, Mynarek M et al. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta Neuropathol*. 2019;138(2):309–326. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02020-0>.
13. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1408–1414. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4324>.
14. Simon T, Hero B, Schulte JH, Deubler H, Hundsdoerfer P, von Schweinitz D et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr*. 2017;229(3):147–167. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103086>.
15. Lee JW, Cho B. Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr*. 2017;60(5):129–137. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.5.129>.
16. Ramkissoon SH, Bandopadhyay P, Hwang J, Ramkissoon LA, Greenwald NF, Schumacher SE et al. Clinical targeted exome-based sequencing in combination with genome-wide copy number profiling: precision medicine analysis of 203 pediatric brain tumors. *Neuro Oncol*. 2017;19(7):986–996. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now294>.
17. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
18. Trubicka J, Grajkowska W, Dembowska-Bagińska B. Molecular Markers of Pediatric Solid Tumors-Diagnosis, Optimizing Treatments, and Determining Susceptibility: Current State and Future Directions. *Cells*. 2022;11(7):1238. <https://doi.org/10.3390/cells11071238>.
19. Mosaab A, El-Ayadi M, Khorshed EN, Amer N, Refaat A, El-Beltagy M et al. Histone H3K27M Mutation Overrides Histological Grading in Pediatric Gliomas. *Sci Rep*. 2020;10(1):8368. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65272-x>.
20. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, Brecht IB, Burkhardt B, Calaminus G et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A*. 2017;173(4):1017–1037. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38142>.
21. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2336–2346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>.
22. Суспицын ЕН, Имянитов ЕН. Наследственные заболевания, ассоциированные с повышенным риском развития опухолей детского возраста. *Биохимия*. 2023;88(7):1085–1100. <https://doi.org/10.31857/S0320972523070035>.
23. Suspitsin EN, Imyanitov EN. Hereditary Conditions Associated with Elevated Cancer Risk in Childhood. *Biochemistry (Moscow)*. 2023;88(7):880–891. <https://doi.org/10.1134/S0006297923070039>.
24. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e38–e45. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0408>.
25. Waanders E, Gu Z, Dobson SM, Antić Ž, Crawford JC, Ma X et al. Mutational landscape and patterns of clonal evolution in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Discov*. 2020;1(1):96–111. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.BCD-19-0041>.
26. Yang F, Brady SW, Tang C, Sun H, Du L, Barz MJ et al. Chemotherapy and mismatch repair deficiency cooperate to fuel TP53 mutagenesis and ALL relapse. *Nat Cancer*. 2021;2(8):819–834. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00230-8>.
27. Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, Wimmer K, Behjati S, Guerrini-Rousseau L et al. Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(2):142–154. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30275-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30275-3).
28. Laetsch TW, DuBois SG, Bender JG, Macy ME, Moreno L. Opportunities and Challenges in Drug Development for Pediatric Cancers. *Cancer Discov*. 2021;11(3):545–559. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0779>.
29. Baudino TA. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Curr Drug Discov Technol*. 2015;12(1):3–20. <https://doi.org/10.2174/1570163812666150602144310>.
30. Mody RJ, Prensner JR, Everett J, Parsons DW, Chinnaiyan AM. Precision medicine in pediatric oncology: Lessons learned and next steps. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(3):e26288. <https://doi.org/10.1002/pbc.26288>.
31. Schramm A, Köster J, Assenov Y, Althoff K, Peifer M, Mahlow E et al. Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas. *Nat Genet*. 2015;47(8):872–877. <https://doi.org/10.1038/ng.3349>.
32. Preobrazhenskaya EV, Suleymanova AM, Bizin IV, Zagrebina FA, Romanko AA, Saitova ES et al. Spectrum of kinase gene rearrangements in a large series of paediatric inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology*. 2023;83(1):109–115. <https://doi.org/10.1111/his.14912>.
33. Li S, Lai M, Cai L. LGG-36. Analysis of BRAF-related mutations in pediatric low-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2022;24(Suppl. 1):i96. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac079.348>.
34. Talloa D, Triarico S, Agresti P, Mastrangelo S, Attinà G, Romano A et al. BRAF and MEK Targeted Therapies in Pediatric Central Nervous System Tumors. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7):4264. <https://doi.org/10.3390/cancers14174264>.
35. Berlanga P, Pierron G, Lacroix L, Chicard M, Adam de Beaumais T, Marchais A et al. The European MAPPYACTS Trial: Precision Medicine Program in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent Malignancies. *Cancer Discov*. 2022;12(5):1266–1281. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1136>.
36. Ecker J, Selt F, Sturm D, Sill M, Korshunov A, Hirsch S et al. Molecular diagnostics enables detection of actionable targets: the Pediatric Targeted Therapy 2.0 registry. *Eur J Cancer*. 2023;180:71–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.015>.
37. Ziegler D, Lau L, Khuong-Quang DA, Mayoh C, Wong M, Barahona P et al. Precision-guided treatment improves outcomes for children with high-risk cancers. *Research Square*. 2023. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3376668/v1>.
38. Strzebonska K, Wasylewski MT, Zaborowska L, Polak M, Slugocka E, Stras J et al. Risk and Benefit for Targeted Therapy Agents in Pediatric Phase II Trials in Oncology: A Systematic Review with a Meta-Analysis. *Target Oncol*. 2021;16(4):415–424. <https://doi.org/10.1007/s11523-021-00822-5>.
39. Nelson MR, Johnson T, Warren L, Hughes AR, Chissoe SL, Xu CF, Waterworth DM. The genetics of drug efficacy: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet*. 2016;17(4):197–206. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.12>.
40. Van Tilburg CM, Pfaff E, Pajitler KW, Langenberg KPS, Fiesel P, Jones BC et al. The Pediatric Precision Oncology INFORM Registry: Clinical Outcome and Benefit for Patients with Very High-Evidence Targets. *Cancer Discov*. 2021;11(11):2764–2779. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0094>.
41. Church AJ, Corson LB, Kao PC, Imamovic-Tuco A, Reidy D, Doan D et al. Molecular profiling identifies targeted therapy opportunities in pediatric solid cancer. *Nat Med*. 2022;28(8):1581–1589. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01856-6>.
42. Burdach SEG, Westhoff MA, Steinhäuser MF, Debatin KM. Precision medicine in pediatric oncology. *Mol Cell Pediatr*. 2018;5(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40348-018-0084-3>.
43. Butler E, Ludwig K, Pacenta HL, Klesse LJ, Watt TC, Laetsch TW. Recent progress in the treatment of cancer in children. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(4):315–332. <https://doi.org/10.3322/caac.21665>.
44. Marayati R, Quinn CH, Beierle EA. Immunotherapy in Pediatric Solid Tumors-A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):2022. <https://doi.org/10.3390/cancers11122022>.
45. Long AH, Morgenstern DA, Leruste A, Bourdeaut F, Davis KL. Checkpoint Immunotherapy in Pediatrics: Here, Gone, and Back Again. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1–14. https://doi.org/10.1200/EDBK_349799.
46. Chang H, Sasson A, Srinivasan S, Golhar R, Greenawald DM, Geese WJ et al. Bioinformatic Methods and Bridging of Assay Results for Reliable Tumor Mutational Burden Assessment in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Mol Diagn Ther*. 2019;23(4):507–520. <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00408-y>.
47. Wu HX, Wang ZX, Zhao Q, Wang F, Xu RH. Designing gene panels for tumor mutational burden estimation: the need to shift from 'correlation' to 'accuracy'. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):206. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0681-2>.
48. Noskova H, Kyr M, Pal K, Merta T, Mudry P, Polaskova K et al. Assessment of Tumor Mutational Burden in Pediatric Tumors by Real-Life Whole-Exome Sequencing and In Silico Simulation of Targeted Gene Panels: How the Choice of Method Could Affect the Clinical Decision? *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):230. <https://doi.org/10.3390/cancers12010230>.
49. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013;499(7457):214–218. <https://doi.org/10.1038/nature12213>.
50. Campbell BB, Light N, Fabrizio D, Zatzman M, Fuligni F, de Borja R et al. Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer. *Cell*. 2017;171(5):1042–1056.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.048>.
51. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo A et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):121–133. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30671-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30671-0).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, О.Г. Желудкова, И.Л. Никитина

Написание текста – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын

Сбор и обработка материала – Ю.В. Диникина, Е.Н. Суспицын

Обзор литературы – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын

Перевод на английский язык – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын

Анализ материала – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын, М.Б. Белогурова, О.Г. Желудкова, И.Л. Никитина

Редактирование – Е.Н. Имянитов, М.Б. Белогурова, О.Г. Желудкова, И.Л. Никитина

Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.В. Диникина, Е.Н. Имянитов, Е.Н. Суспицын, М.Б. Белогурова, О.Г. Желудкова, И.Л. Никитина

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Olga G. Zheludkova, Irina L. Nikitina

Study concept and design – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin

Text development – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin

Collection and processing of material – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Suspitsin

Literature review – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin

Translation into English – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin

Material analysis – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin, Margarita B. Belogurova, Olga G. Zheludkova, Irina L. Nikitina

Editing – Evgeny N. Imyanotov, Margarita B. Belogurova, Olga G. Zheludkova, Irina L. Nikitina

Approval of the final version of the article – Yulia V. Dinikina, Evgeny N. Imyanotov, Evgeny N. Suspitsin, Margarita B. Belogurova, Olga G. Zheludkova, Irina L. Nikitina

Информация об авторах:

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>; dinikinayulia@mail.ru

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

Суспицын Евгений Николаевич, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии отдела биологии опухолевого роста, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>; evgeny.suspitsin@gmail.com

Желудкова Ольга Григорьевна, д.м.н., профессор, Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого; 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 38; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; clclud@mail.ru

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник института гематологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>; deton.hospital31@inbox.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Information about the authors:

Yulia V. Dinikina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children, Head of the Research Laboratory of Pediatric Neuroimmuno-Oncology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>; dinikinayulia@mail.ru

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

Evgeny N. Suspitsin, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Department of Tumor Growth Biology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9764-2090>; evgeny.suspitsin@gmail.com

Olga G. Zheludkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Voino-Yasenetsky Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care; 38, Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; clclud@mail.ru

Margarita B. Belogurova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher at the Institute of Hematology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>; deton.hospital31@inbox.ru

Irina L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>; nikitina0901@gmail.com

Применение рибоциклиба в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного ретроспективного исследования

А.В. Султанбаев^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, И.В. Колядина^{2,3}, Ш.И. Мусин¹, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, К.В. Меньшиков^{1,4}, И.А. Меньшикова⁴, В.Е. Аскар¹, Р.Р. Рахимов¹, Д.О. Липатов^{1,4}, О.Н. Липатов^{1,4}, М.В. Султанбаев⁴, В.М. Забелин⁵, А.А. Измайлов^{4,6}, Р.Т. Аюпов¹, А.А. Измайлов¹

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

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

⁴ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁶ 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

Введение. Оптимальная первая линия терапии пациентов с гормоноположительным (HR+) HER2-отрицательным (HER2-) метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) включает использование ингибиторов CDK4/6 в сочетании с эндокринной терапией. Комбинированная эндокринотерапия доказала свою эффективность в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) II–III фазы. Однако ввиду строгих критериев включения РКИ не могут полностью охватить все возможные клинические ситуации, что приводит к сосредоточению внимания на определенной популяции пациентов.

Цель. Сделать анализ данных реальной клинической практики по использованию рибоциклиба для лечения пациентов с HR+ HER2- мРМЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Уфа).

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с диагнозом HR+ HER- мРМЖ, которые в период с 2016 по 2020 г. в рутинной практике получали рибоциклиб в комбинации с эндокринной терапией. Данные о клинико-патологических характеристиках пациентов и прогрессировании заболевания при приеме рибоциклиба были получены путем анализа клинических данных историй заболевания и отчетов о радиологических/патоморфологических исследованиях.

Результаты. Были проанализированы данные о 101 пациентке, медиана возраста составила 61 год. В исследование были включены 67 (66,3%) пациенток с прогрессированием после радикального лечения и 34 (33,7%) пациентки с первично-диссеминированным РМЖ. Снижение дозы из-за нежелательных явлений было произведено в 14 (13,9%) случаях. Наличие предшествующих линий терапии и более низкий статус ECOG были связаны с более короткой выживаемостью без прогрессирования (ВБП), тогда как люминальный А-подтип опухоли и выбор фулвестранта в качестве эндокринного препарата-партнера были связаны с более продолжительной ВБП. Характер метастазирования, положительная экспрессия рецепторов прогестерона и снижение дозы из-за токсичности не оказали значимого влияния на ВБП.

Заключение. Настоящий анализ реальных данных о применении рибоциклиба в российской региональной больнице подтверждает данные РКИ относительно эффективности и безопасности использования ингибиторов CDK4/6 для лечения пациентов с HR+ HER2- мРМЖ.

Ключевые слова: ингибиторы CDK4/6, метастатический рак молочной железы, выживаемость без прогрессии, клиническая практика, эндокринная терапия

Для цитирования: Султанбаев АВ, Колядина ИВ, Мусин ШИ, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Меньшиков КВ, Меньшикова ИА, Аскар ВЕ, Рахимов РР, Липатов ДО, Липатов ОН, Султанбаев МВ, Забелин ВМ, Измайлов АлА, Аюпов РТ, Измайлов АдА. Применение рибоциклиба в реальной клинической практике: результаты одноцентрового наблюдательного ретроспективного исследования. *Медицинский совет.* 2023;17(22):130–138. <https://doi.org/10.21518/ms2023-433>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of ribociclib in real clinical practice: results of a single-center observational retrospective study

Alexander V. Sultanbaev^{1✉}, rkodrb@yandex.ru, Irina V. Kolyadina^{2,3}, Shamil I. Musin¹, Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Konstantin V. Menshikov^{1,4}, Irina A. Menshikova⁴, Vadim E. Askarov¹, Radmir R. Rakhimov¹, Danila O. Lipatov^{1,4}, Oleg N. Lipatov^{1,4}, Mikhail V. Sultanbaev⁴, Vadim M. Zabelin⁵, Albert A. Izmailov^{4,6}, Rustam T. Ayupov¹, Adel A. Izmailov¹

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

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

³ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁶ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Introduction. The standard initial treatment for patients with hormone receptor positive, HER2 negative, metastatic breast cancer (HR+/HER2– mBC) involves the use of CDK4/6 inhibitors (CDK4/6i) in combination with endocrine therapy. The combination therapy has proven effectiveness in numerous Phase II and III randomized controlled trials (RCTs). Nonetheless, RCTs may not fully represent real-world clinical situations due to their stringent inclusion criteria, resulting in a specific patient population.

Aim. Analyze of ribociclib using for treating patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (mBC) at the Republican Clinical Oncology Dispensary.

Materials and methods. Patients diagnosed with HR+/HER2– mBC who were treated in clinical routine with ribociclib in combination with different endocrine agents between 2016 and 2020 were identified and enrolled in this retrospective study. Clinicopathological characteristics and clinical outcomes were recorded with particular emphasis on ribociclib therapy course (progression-free survival (PFS), toxicity, dose reduction).

Results. Data from n = 101 patients were evaluated. The mean patient age was 61 years. The study included 67 (66.3%) patients with progression after radical treatment and 34 (33.7%) patients with primary disseminated breast cancer. Dose reduction due to adverse events was performed in n = 14 cases (13.9%). Presence of prior therapy lines and lower ECOG status were associated with shorter PFS, whereas estrogen positivity and the choice of fulvestrant over aromatase inhibitor were positively associated with PFS. Metastatic pattern, progesterone positivity and dose reduction due to toxicity did not significantly impact on PFS.

Conclusion. Our real-world data analysis on ribociclib treatment in Russian regional hospital supports data from RCTs regarding both treatment efficacy and safety of CDK4/6i for treatment of patients with HR+/HER2– mBC. Currently, by expanding our experience with CDK4/6 inhibitors in different groups of patients with mBC, we will be able to provide patients with optimal treatment options.

Keywords: CDK4/6 inhibitors, metastatic breast cancer, progression free survival, clinical practice, endocrine therapy

For citation: Sultanbaev AV, Kolyadina IV, Musin ShI, Nasretdinov AF, Sultanbaeva NI, Menshikov KV, Menshikova IA, Askarov VE, Rakhimov RR, Lipatov DO, Lipatov ON., Sultanbaev MV, Zabelin VM, Izmailov AIA, Ayupov RT, Izmailov AdA. The use of ribociclib in real clinical practice: results of a single-center observational retrospective study. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):130–138. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-435>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (PMЖ) является наиболее распространенной злокачественной опухолью у женщин в России [1]. Прогноз заболевания и тактика лечения зависят от морфологического подтипа опухоли. При определении тактики лечения учитываются экспрессия рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и эпидермального фактора роста второго типа (HER2–) [2]. Самый распространенный подтип PMЖ – люминальный HER2– – составляет примерно 60–70% от всех случаев заболевания [3]. Основным методом лечения люминального подтипа PMЖ является эндокринная терапия, однако при ее проведении у значительной части пациенток развивается гормонорезистентность [4, 5]. Открытие и внедрение класса ингибиторов циклин-зависимых киназ (CDK) 4-го и 6-го типа привели к революционным изменениям в лечении данного варианта заболевания. Известно, что CDK4/6 связываются с циклинами D-типа, формируя комплекс «циклин D – CDK4/6», который фосфорилирует белок ретинобластомы (Rb), что вызывает диссоциацию комплекса Rb с транскрипционным фактором E2F и в конечном счете приводит к переходу клетки из фазы покоя к делению [6, 7].

Ингибирование CDK4/6-опосредованной активации клеточной пролиферации в комплексе с гормонотерапией позволяет достичь большей эффективности лечения распространенного PMЖ [8]. Применение палбоциклиба в исследовании PALOMA-2, рибоциклиба в исследовании MONALEESA-2 и абемациклиба в исследовании MONARCH-3 в комбинации с ингибиторами ароматазы у пациенток с метастатическим PMЖ (mPMЖ) значительно увеличивало выживаемость без прогрессии (ВБП) по сравнению с ингибиторами ароматазы с 12–14 до 25 мес. и более [9–11]. Комбинированная эндокринотерапия с рибоциклибом и овариальной супрессией показала высокую эффективность в качестве терапии первой линии у женщин в пременопаузе в исследовании MONALEESA-7 [12]. Кроме того, в исследовании MONALEESA-3 сочетание фулвестранта с рибоциклибом привело к удвоению ВБП по сравнению с группой пациенток, получавших только фулвестрант, как у пациентов с гормоночувствительным раком, так и с гормонорезистентностью [13].

Известно, что рандомизированные клинические исследования (РКИ) дают убедительные доказательства эффективности лекарственных препаратов, однако их результаты сложно воспроизвести в условиях реальной

клинической практики (РКП) из-за более гетерогенной популяции пациентов. В РКП часто встречаются пациенты, которые не соответствуют критериям включения и исключения РКИ. Трансляция результатов РКИ на более широкую популяцию пациентов имеет ряд существенных ограничений, в то время как доказательства из РКП характеризуются фактическим использованием лекарственного препарата и выводами, которые можно обобщить для целевой популяции [14]. Представленные доводы явились основанием для проведения настоящего ретроспективного наблюдательного одноцентрового исследования о применении одного из представителей семейства ингибиторов CDK4/6 – рибоциклиба – в рутинной практике.

Цель исследования – сделать ретроспективный анализ эффективности применения рибоциклиба в комбинации с различными эндокринными партнерами у пациенток с люминальным HER2– мРМЖ в РКП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ была включена 101 пациентка, получавшая лекарственную терапию рибоциклибом в комбинации с различными эндокринными партнерами по поводу распространенного люминального HER2– РМЖ в Республиканском клиническом онкологическом диспансере (Уфа) с 2016 по 2020 г. Эффективность лечения оценивали по критериям оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1) на основании лучевых методов диагностики (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография) после 3 и 6 курсов лекарственной терапии.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критериев Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова. Анализ выживаемости проведен по методу Каплана – Майера. Для оценки ассоциации потенциальных предикторов с общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессии использовались модели пропорциональных рисков Кокса с оценкой отношения рисков. За ВБП принимался промежуток времени от манифестации метастатической болезни и до первого прогрессирования заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование была включена 101 пациентка; медиана возраста составила 61 год (51–67 лет). Следует отметить, что 67 (66,3%) пациенток имели рецидивирующий РМЖ после радикального лечения и 34 (33,7%) – *de novo* первично-диссеминированный РМЖ. В ретроспективный анализ включены преимущественно пациентки с люминальным В-типом РМЖ, их доля составила 61,4% (62/101). Следует отметить, что в большинстве случаев (70%) пациентки имели висцеральные метастазы; статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) соответствовал 0, 1 и 2 баллам у 24,8, 62,4 и 11,9% женщин соответственно. Характеристика пациенток представлена в *табл. 1*.

● **Таблица 1.** Характеристика пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы, получавших терапию рибоциклибом

● **Table 1.** Characteristics of female patients with breast cancer who received ribociclib therapy

Показатель	n	%
Возраст, Ме (IQR), лет	61 (51–67)	–
Первично-диссеминированный РМЖ	34	33,7
Прогрессия после радикального лечения	67	66,3
Адьювантная терапия	92	92,5
Продолжительность адьювантной терапии, Ме (IQR), месяцы	33 (24–48)	–
Безрецидивная выживаемость после радикальной операции с адьювантной гормонотерапией, Ме (IQR), месяцы	48 (31–96)	–
Тип РМЖ:		
• люминальный А;	39	38,6
• люминальный В	62	61,4
Характер метастазов:		
• висцеральные;	3	3
• невисцеральные;	30	29,7
• висцеральные + невисцеральные	68	67,3
Статус ECOG:		
• 0;	25	24,8
• 1;	63	62,4
• 2;	12	11,9
• 3	1	1

Примечание. Ме – медиана; IQR – межквартильный размах; РМЖ – рак молочной железы.

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от гистологического подтипа опухоли

Анализ кривых Каплана – Майера для оценки ВБП на фоне терапии рибоциклибом в зависимости от биологического подтипа РМЖ показал статистически значимое различие ($p = 0,039$) в ВБП между люминальным А- и В-подтипом. Медиана ВБП на фоне терапии рибоциклибом в группе пациенток люминального А-подтипа РМЖ не достигнута. Медиана ВБП на фоне терапии рибоциклибом в группе пациенток люминального В-подтипа РМЖ составила $20,0 \pm 3,07$ мес. от начала лечения (95% доверительный интервал (ДИ) 13,9–26). Среднее время до прогрессирования в группе люминального А-подтипа составило $40,4 \pm 3,9$ мес. (95% ДИ 32,7–48,2) и в группе люминального В-типа – $28,9 \pm 3,1$ мес. (95% ДИ 22,8–34,9) (*рис. 1*).

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от характера метастазирования

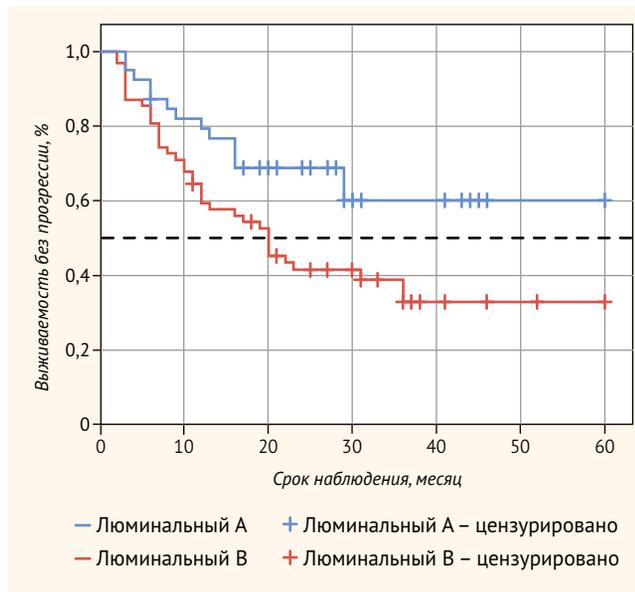
При анализе характера метастазирования выявлено, что в исследуемой группе чаще всего наблюдались пациентки одновременно с висцеральными и невисцеральными метастазами (67,3%, 68/101), что свидетельствует о высокой опухолевой нагрузке. Реже наблюдались пациентки только с невисцеральными метастазами – 29,7% (30/101). Только висцеральные метастазы зарегистрированы у 3% (3/101) пациенток. При этом значимых различий в ВБП в зависимости от характера метастазирования у пациенток, получавших рибоциклиб, обнаружено не было ($p = 0,6$) (*рис. 2*).

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от статуса ECOG

На момент начала терапии рибоциклибом состояние большинства пациенток соответствовало 1 баллу по шкале ECOG (62,4%, 63/101). При анализе показателей ВБП на фоне приема рибоциклиба в зависимости от статуса ECOG получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Медиана ВБП на фоне терапии рибоциклибом в группе пациенток ECOG 0 не достигнута, в группе ECOG 1 составила $29 \pm 6,5$ мес. (95% ДИ 16,3–41,7), в группе ECOG 2 – $7 \pm 1,7$ мес. (95% ДИ 3,6–10,4) (рис. 3).

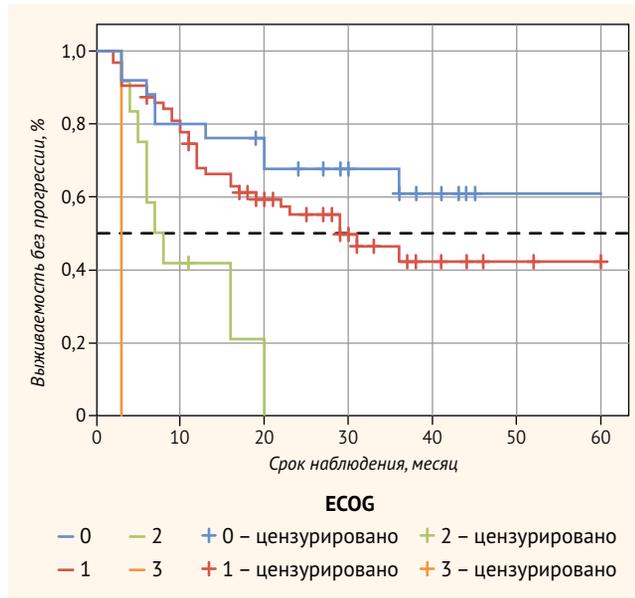
● **Рисунок 1.** Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от подтипа рака молочной железы

● **Figure 1.** Progression-free survival rates according to breast cancer subtype



● **Рисунок 3.** Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от статуса ECOG

● **Figure 3.** Progression-free survival rates according to ECOG status



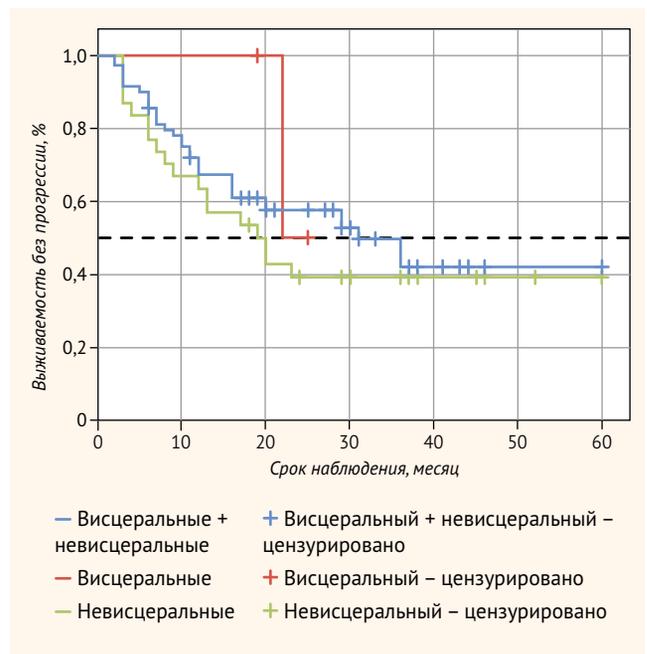
Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии

Терапия рибоциклибом в первой линии была назначена 45,5% (46/101) пациенток, 31,7% (32/101) пациенток получили рибоциклиб во 2-й линии, 6,9% (7/101) – в 3-й линии и 6,9% (7/101) – в 4-й линии. В 5-й и более линии рибоциклиб был назначен 8,9% (9/101) пациенток (табл. 2).

Анализ кривых Каплана – Майера ВБП на фоне терапии рибоциклибом в зависимости от количества предыдущих линий лекарственной терапии показал статистически значимое различие между группами пациенток, получивших рибоциклиб не позднее 2-й и в более поздних линиях ($p < 0,001$) (рис. 4). Медиана ВБП на фоне терапии рибоциклибом в группе пациенток, которые получали лекарственную терапию в 1-й или 2-й линии,

● **Рисунок 2.** Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от локализации очагов метастазирования

● **Figure 2.** Progression-free survival rates according to metastatic foci location

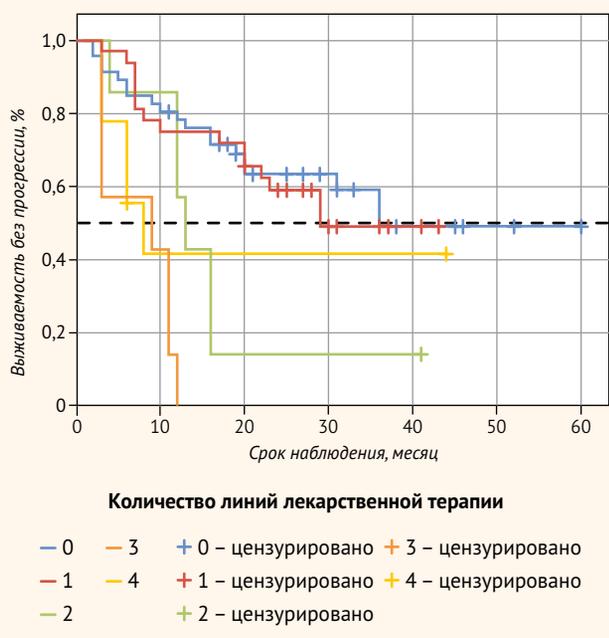


● **Таблица 2.** Характеристика пациенток с учетом ранее проведенной лекарственной терапии

● **Table 2.** Characteristics of female patients, taking into account prior drug therapy

Показатель	n	%
Эндокринная терапия до таргетной терапии рибоциклибом		
Тамоксифен	54	53,5
Ингибиторы ароматазы	46	45,5
Количество линий лекарственной терапии до применения рибоциклиба		
Не проводилась	46	45,5
1	32	31,7
2	7	6,9
3	7	6,9
4 и более	9	8,9

- **Рисунок 4.** Показатели выживаемости без прогрессирования на фоне приема рибоциклиба в зависимости от количества предшествующих линий лекарственной терапии
- **Figure 4.** Progression-free survival rates with ribociclib according to the number of prior lines of therapy



не достигнута; в группе пациенток, которые получали рибоциклиб в 3-й линии, мВБП составила $13 \pm 1,3$ мес. (95% ДИ 10,4–15,6); в группе пациенток, которые получали рибоциклиб в 4-й линии, мВБП составила $9 \pm 7,8$ мес. (95% ДИ 1,7–24,4); в группе пациенток, которые получали рибоциклиб в 5-й и более линии, составила $6 \pm 1,5$ мес. от начала лечения (95% ДИ 3,1–8,9).

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от вида гормонотерапии

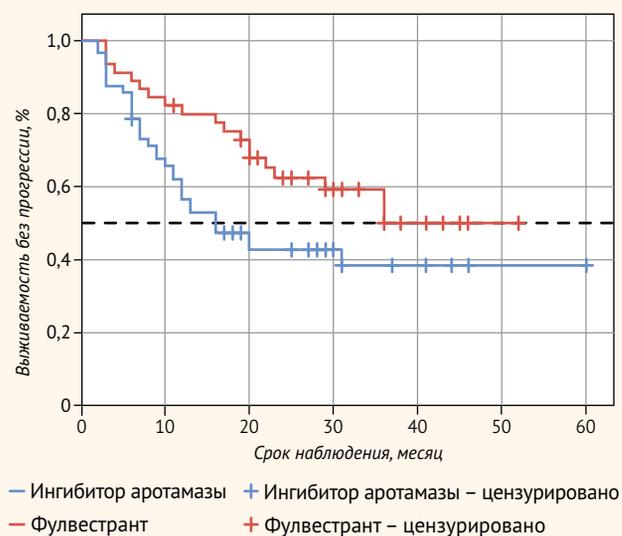
Рибоциклиб в 55,4% (56/101) случаев применялся в комбинации с ингибиторами ароматазы и 44,6% (45/101) – в комбинации с фулвестрантом. ВБП на фоне терапии рибоциклибом статистически значимо отличалась в зависимости от эндокринного препарата-партнера ($p = 0,048$) (рис. 5). Медиана ВБП на фоне терапии рибоциклибом в комбинации с фулвестрантом составила 36 мес. (95% ДИ нет), мВБП при приеме комбинации рибоциклиба с ингибитором ароматазы – $16 \pm 3,9$ мес. (95% ДИ 8,2–23,8).

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от редукции дозы

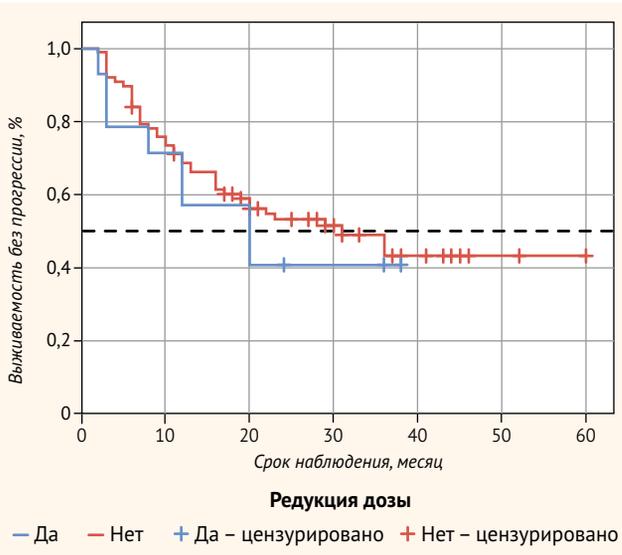
Редукция дозы в связи с нежелательными явлениями, связанными с препаратом, была выполнена в 13,9% (14/101) случаев. Анализ кривых Каплана – Майера не показал статистически значимых различий в ВБП между группами пациенток – с редуцией дозы рибоциклиба и без нее, что свидетельствует об эффективности редуцированного режима приема ($p = 0,7$) (рис. 6).

При оценке непосредственной эффективности лечения отмечена клиническая эффективность у 98% пациентов, включая полный ответ у 2%, частичный – у 17,8% и стабилизацию заболевания – в 78,2% случаев (табл. 3).

- **Рисунок 5.** Показатели выживаемости без прогрессирования на фоне приема рибоциклиба в зависимости от эндокринного партнера
- **Figure 5.** Progression-free survival rates with ribociclib according to partner endocrine therapy



- **Рисунок 6.** Показатели выживаемости без прогрессирования на фоне приема рибоциклиба в зависимости от редукции дозы
- **Figure 6.** Progression-free survival rates with ribociclib according to dose reduction



В настоящий момент терапию рибоциклибом продолжают 44,6% пациенток, дальнейшее прогрессирование заболевания зарегистрировано у 55,4%, остаются живы 59,4% женщин. Длительность применения рибоциклиба составляет от 9 до 30 мес.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 44,6% (45/101) пациенток; в 93,3% случаев отмечена гематологическая токсичность (нейтропения – 84,4%). В связи с развитием нежелательных явлений отмена терапии потребовалась 8,9% (4/45) пациенток, а у одной пациентки отмена терапии была обусловлена перенесенной инфекцией COVID-19 (табл. 3).

● **Таблица 3.** Характеристика и результаты таргетной терапии рибоциклибом

● **Table 3.** Characteristics and outcomes of targeted ribociclib therapy

Показатель	n	%
Редукция дозы		
Да	14	13,9
Нет	87	86,1
Объективный ответ		
Полный ответ	2	2
Частичный ответ	18	17,8
Стабилизация	79	78,2
Прогрессия	2	2
Эффективность терапии рибоциклибом		
Длительность применения, Ме (IQR), мес.	20 (9–30)	–
Прогрессия	56	55,4
Терапия рибоциклибом	45	44,6
Умерли	41	40,6
Живы	60	59,4
Токсичность и ее характер		
Да	45	44,6
Нет	56	55,4
Лейкопения	42	93,3
Нейтропения	38	84,4
Кожная токсичность	2	4,4
Гепатотоксичность	2	4,4
Отмена лечения из-за токсичности	4	8,9

Влияние изменения величины факторов на выживаемость без прогрессирования

Изменение риска прогрессии в зависимости от наличия или изменения каждого из факторов указано в *табл. 4*. В соответствии с результатами проведенного анализа отмечалось статистически значимое увеличение риска прогрессии на фоне терапии рибоциклибом при увеличении показателя Ki на 1 пункт в 1,03 раза, или на 3% ($p < 0,001$), при изменении характера метастазирования на 1 градацию (невисцеральные, висцеральные, висцеральные + невисцеральные) – в 1,4 раза, или на 40% ($p = 0,041$), при увеличении статуса ECOG на 1 пункт риск прогрессии возрастает в 1,75 раза, или на 75% ($p = 0,018$), при увеличении количества предшествующих линий лекарственной терапии на 1 пункт риск прогрессии возрастает в 1,89 раза, или на 89% ($p = 0,02$), при уменьшении объективного ответа (от полного к частичному и далее, добавляется 1 пункт) риск прогрессирования увеличивается в 5,5 раза ($p = 0,004$). При изменении эндокринного партнера с ингибитора ароматазы на фулвестрант риск прогрессии снижается в 2,3 раза ($p = 0,015$).

● **Таблица 4.** Изменения риска прогрессирования на фоне терапии рибоциклибом по сравнению с базовым у пациенток с РМЖ при наличии фактора или при его увеличении на 1 пункт

● **Table 4.** Changes in risk of progression during use of ribociclib vs baseline in patients with breast cancer in the presence of a factor or 1-point increase in factor

Фактор риска	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
Эстроген, балл	0,95	0,84–1,08	0,43
Прогестерон, балл	0,96	0,87–1,06	0,38
Ki, %	1,03	1,02–1,05	<0,001*
Подтипы рака молочной железы: • люминальный А; • люминальный В	0,65	0,27–1,56	0,33
Характер метастазирования • невисцеральный; • висцеральный; • висцеральный + невисцеральный	1,4	1,01–1,95	0,041*
ECOG, баллы	1,75	1,1–2,77	0,018*
Линия терапии рибоциклибом: • 1-я • 2-я • 3-я и последующие	1,89	1,26–2,85	0,02*
Эндокринный партнер: • ингибитор ароматазы; • фулвестрант (+1 пункт)	0,43	0,23–0,85	0,015*
Объективный ответ: • полный ответ; • частичный ответ (+1 пункт); • стабилизация (+1+1 пункт); • прогрессирование (+1+1+1 пункт)	5,5	1,73–16,94	0,004*
Токсичность терапии рибоциклибом: • отсутствие; • наличие	1,3	0,83–2,05	0,24

* Изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования подтвердили результаты РКИ III фазы о высокой значимости комбинированной эндокринной терапии с рибоциклибом у пациенток с HR+ HER2– мРМЖ [15–17]. Кроме того, раннее начало комбинированной эндокринотерапии с рибоциклибом позволило достичь лучших результатов, а ухудшение статуса ECOG привело к снижению показателей выживаемости, что согласуется с результатами ранее проводимых исследований [18]. Неожиданным результатом нашей работы оказалась более продолжительная эффективность комбинированной терапии с фулвестрантом по сравнению с ингибиторами ароматазы, что не было представлено в ранее проведенных исследованиях [19]. Мы предположили, что менее продолжительный ответ на комбинированную терапию с ингибиторами ароматазы по сравнению с фулвестрантом обусловлен наличием у данных пациенток предшествующей терапии ингибиторами ароматазы на этапе лечения раннего РМЖ и формированием мутации *ESR1*. Требуется молекулярно-генетические

исследования для объяснения данного феномена как причины развития резистентности. Настоящее ретроспективное исследование подтвердило данные регистрационных исследований о том, что редукция дозы рибоциклиба в случае возникновения нежелательных явлений не влияет на выживаемость [19]. Кроме того, было показано, что висцеральное метастазирование несколько ухудшает прогнозы пациента и это также подтверждает данные мировой литературы по изученной проблеме [20].

За последнее десятилетие произошли глубокие изменения в понимании канцерогенеза и лечении рака. В РКП при одинаковых фенотипических характеристиках опухоли отмечаются разные ответы на противоопухолевые препараты. Несмотря на значимые результаты высокой эффективности комбинированной терапии с CDK4/6-ингибиторами при мРМЖ, пациенты в дальнейшем имеют прогрессирование опухолевого процесса, что актуализирует поиск механизмов развития гормонорезистентности как важной онкологической задачи [21–27]. Первичная и вторичная резистентность, обусловленная обходными сигналами для стимуляции пролиферации опухолевых клеток и способностью к устойчивому формированию комплекса «циклин D – CDK4/6», ограничивает эффективность ингибиторов CDK4/6 [20, 21, 28].

Кроме того, существуют другие различные механизмы, которые ответственны за первичную или приобретенную устойчивость к ингибиторам CDK4/6 и гормональным партнерам [29, 30]. Определение частоты приобретенной *ESR1*-мутации на фоне терапии ингибиторами ароматазы в дальнейших исследованиях позволит объяснить данные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CDK4/6-ингибиторы действительно становятся незаменимой опцией в лечении люминального HER2– мРМЖ. Комбинированная эндокринотерапия с рибоциклибом демонстрирует высокую частоту клинической эффективности и длительные ответы у пациентов в РКП. Рибоциклиб обладает удовлетворительным спектром токсичности, позволяя большинству пациентов вести комфортную жизнь на фоне терапии. В настоящее время, расширяя опыт применения CDK4/6-ингибиторов у различных групп пациентов с мРМЖ, мы сможем предоставить пациентам оптимальные варианты лечения.

Поступила / Received 03.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2023

Принята в печать / Accepted 25.10.2023



Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г.* 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>.
- Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *J Cancer Epidemiol.* 2014;46:9251. <https://doi.org/10.1155/2014/469251>.
- Hart CD, Migliaccio I, Malorni L, Guarducci C, Biganzoli L, Di Leo A. Challenges in the management of advanced, ER-positive, HER2-negative breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(9):541–552. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.99>.
- Flaum LE, Gradishar WJ. Advances in Endocrine Therapy for Postmenopausal Metastatic Breast Cancer. In: Gradishar W (ed.). *Optimizing Breast Cancer Management. Cancer Treatment and Research. Vol. 173.* Springer, Cham; 2018, pp. 141–154. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70197-4_9.
- Hoffmann J, Bohlmann R, Heinrich N, Hofmeister H, Kroll J, Künzer H et al. Characterization of new estrogen receptor destabilizing compounds: effects on estrogen-sensitive and tamoxifen-resistant breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(3):210–218. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh022>.
- Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, Vaughn DJ, O'Hara M, Perini R et al. Palbociclib (PD0332991) – a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol.* 2016;2(2):253–260. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4701>.
- Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2016;45:129–138. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.002>.
- Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2– advanced breast cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:321–330. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S137783>.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, 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>.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, 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>.
- Goetz MP, 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>.
- Tripathy D, Im SA, 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).
- Sledge GW 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>.
- Гольдина ТА, Колбин АС, Белоусов ДЮ, Боровская ВГ. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика.* 2021;(1):56–63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63>.
- Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DYU, Borovskaya VG. Review of real-world data study. *Good Clinical Practice.* 2021;(1):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63>.
- Колыдина ИВ. Рибоциклиб в лечении больных HR+ HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы: обновленные результаты рандомизированных клинических исследований и их роль для клинической практики. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021;17(2):58–67. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67>.
- Kolyadina IV. Ribociclib in the treatment of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer: updated results from the randomized clinical trials and their role in the clinical practice. *Tumors of Female Reproductive System.* 2021;17(2):58–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2021-17-2-58-67>.
- Ганьшина ИП, Филоненко ДА, Гордеева ОО, Лубенникова ЕВ, Колыдина ИВ, Мещеряков АА. Рибоциклиб в лечении гормонопозитивного HER2-негативного рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2019;(10):72–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.
- Ganshina IP, Filonenko DA, Gordeeva OO, Lubennikova EV, Kolyadina IV, Meshcheryakov AA. Ribociclib for the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(10):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.
- Колыдина ИВ. По следам SABCS 2022: TOP-12 исследований по распространенному раку молочной железы, которые могут изменить нашу клиническую практику. *Современная онкология.* 2023;25(1):46–54. <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202102>.
- Kolyadina IV. Following in the footsteps of SABCS 2022: top 12 advanced breast cancer studies that could change our clinical practice: A review. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(1):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2023.1.202102>.
- Da Silva SHK, de Oliveira LC, E Silva Lopes MSDM, Wiegert EVM, Motta RST, Ferreira Peres WA. The patient generated-subjective global assessment

- (PG-SGA) and ECOG performance status are associated with mortality in patients hospitalized with breast cancer. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;53:87–92. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.11.019>.
19. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M et al. 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>.
 20. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30292-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30292-4).
 21. Колядина ИВ, Поддубная ИВ. ESR1-мутация как потенциальный предсказательный маркер для выбора тактики лечения при гормонорезистентном HR+/HER2-негативном раке молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2020;(29):68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-61-73>.
Kolyadina IV, Poddubnaya IV. ESR1 Mutation as Potential Predictive Marker for Choice of Treatment Tactics in Hormone-Resistant HR+/HER2-Negative Breast Cancer. *Medical Alphabet*. 2020;(29):68–73. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-29-61-73>.
 22. Sanò MV, Martorana F, Lavenia G, Rossello R, Prestifilippo A, Sava S et al. Ribociclib efficacy in special populations and analysis of patient-reported outcomes in the MONALEESA trials. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(4):343–351. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2052277>.
 23. Zhu K, Wu Y, He P, Fan Y, Zhong X, Zheng H, Luo T. PI3K/AKT/mTOR-Targeted Therapy for Breast Cancer. *Cells*. 2022;11(16):2508. <https://doi.org/10.3390/cells11162508>.
 24. China Anti-cancer Association Tumor Drug Clinical Research Committee; Breast Cancer Expert Committee, National Tumor Quality Control Center; Tumor Pathology Committee of China Anti-cancer Association; Boao Institute of Oncology Innovation. Expert consensus on the clinical application of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in the treatment of advanced breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2022;44(7):673–692. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20220412-00251>.
 25. Reinhardt K, Stückerath K, Hartung C, Kaufhold S, Uleer C, Hanf V et al. PIK3CA-mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;196(3):483–493. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06637-w>.
 26. Kim JH, Lee ST. Polyamine Oxidase Expression Is Downregulated by 17 β -Estradiol via Estrogen Receptor 2 in Human MCF-7 Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7521. <https://doi.org/10.3390/ijms23147521>.
 27. Nemati Shafae M, Goutsouliak K, Lin H, Bevers TB, Gutierrez-Barrera A, Bondy M, Arun B. Aromatase inhibitors and contralateral breast cancer in BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;196(1):143–152. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06688-z>.
 28. Dustin D, Gu G, Fuqua SAW. ESR1 mutations in breast cancer. *Cancer*. 2019;125(21):3714–3728. <https://doi.org/10.1002/cncr.32345>.
 29. Zhu W, Xu B. Overcoming resistance to endocrine therapy in hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer: a meta-analysis and systemic review of randomized clinical trials. *Front Med*. 2021;15(2):208–220. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0795-4>.
 30. Radhi S. Molecular Changes During Breast Cancer and Mechanisms of Endocrine Therapy Resistance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;144:539–562. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.009>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев

Концепция и дизайн исследования – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин

Написание текста – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков, И.В. Колядина

Сбор и обработка материала – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков

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

Перевод на английский язык – А.Ф. Насретдинов

Анализ материала – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.В. Колядина

Статистическая обработка – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин

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

В.Е. Аскаров, Р.Р. Рахимов, Д.О. Липатов, О.Н. Липатов, М.В. Султанбаев, В.М. Забелин, А.А. Измайлов, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайлов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.В. Колядина, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Sultanbaev

Study concept and design – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin

Text development – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov,

Irina V. Kolyadina

Collection and processing of material – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Ainur F. Nasretdinov,

Konstantin V. Menshikov

Literature review – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov

Translation into English – Ainur F. Nasretdinov

Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Irina V. Kolyadina

Statistical processing – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin

Editing – Alexander V. Sultanbaev, Irina V. Kolyadina, Shamil I. Musin, Ainur F. Nasretdinov, Nadezda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov,

Irina A. Menshikova, Vadim E. Askarov, Radmir R. Rakhimov, Danila O. Lipatov, Oleg N. Lipatov, Mikhail V. Sultanbaev, Vadim M. Zabelin,

Albert A. Izmailov, Rustam T. Ayupov, Adel A. Izmailov

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Irina V. Kolyadina, Ainur F. Nasretdinov, Konstantin V. Menshikov

Информация об авторах:

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>; rkdorb@yandex.ru

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; irinakolyadina@yandex.ru

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

Насретдинов Айнуф Фанутович, 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>; rkdorb@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
- Меньшиков Константин Викторович**, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <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; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru
- Аскарлов Вадим Евгеньевич**, врач-онколог амбулаторного отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; rkodrb@yandex.ru
- Рахимов Радмир Радимович**, к.м.н., врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.ru
- Липатов Данила Олегович**, студент лечебного факультета, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com
- Липатов Олег Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru
- Султанбаев Михаил Валерьевич**, к.х.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2222-4940>; s-mihail@yandex.ru
- Забелин Вадим Максимович**, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru
- Измайлов Альберт Аделевич**, 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; ассистент кафедры урологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>; albertizmailov96@gmail.com
- 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
- Измайлов Адел 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:

- Alexander V. Sultanbaev**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru
- Irina V. Kolyadina**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Leading Researcher, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1124-6802>; irinakolyadina@yandex.ru
- Shamil I. Musin**, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru
- Ainur F. Nasretdinov**, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru
- Nadezda I. Sultanbaeva**, Oncologist, Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; nd.sultan@rambler.ru
- Konstantin V. Menshikov**, Cand. Sci. (Med.), 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, 450008, Russia; Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru
- Irina A. Menshikova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8665-8895>; i-menshikova@bk.ru
- Vadim E. Askarov**, Oncologist of the Outpatient Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; rkodrb@yandex.ru
- Radmir R. Rakhimov**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.ru
- Danila O. Lipatov**, Student of the Faculty of Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3193-9008>; lipatov911@gmail.com
- 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, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-504X>; lipatovoleg@bk.ru
- Mikhail V. Sultanbaev**, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of Pharmacology with a Course of Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2222-4940>; s-mihail@yandex.ru
- Vadim M. Zabelin**, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru
- Albert A. Izmailov**, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Assistant of the Department of Urology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>; albertizmailov96@gmail.com
- Rustam T. Ayupov**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru
- Adel A. Izmailov**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Результаты терапии пациентов с множественной миеломой в условиях реальной клинической практики (результаты многоцентрового исследования)

Ю.А. Заболотнева^{1✉}, ulia1984mail@gmail.com, А.В. Губкин², И.Б. Лысенко³, И.А. Камаева³, А.О. Шахзадова⁴, К.Г. Гуревич¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

⁴ 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

Введение. Множественная миелома (ММ) составляет 1% онкологических заболеваний и около 10% среди гемобластозов. Несмотря на множество современных методов терапии, ММ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием, что свидетельствует о необходимости усовершенствования ведения пациентов с данным заболеванием в условиях реальной клинической практики.

Цель. Провести анализ реальной практики лечения российских пациентов с ММ.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое наблюдательное ретроспективное исследование. В итоговый анализ включены данные 258 пациентов с кодом диагноза С90.0, С90.1, С90.2, С90.3 по МКБ-10, в возрасте ≥18 лет, проходивших лечение и наблюдение в 3 российских центрах.

Результаты. 31,7% пациентов имели костные и/или экстрамедуллярные плазмоцитомы. По Durie Salmon преобладали пациенты с III стадией (56,1%), по ISS – со II стадией (41,8%). Цитогенетические исследования проводились лишь у 5,2% пациентов. У больных чаще всего встречались заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (43,3%), почек (14,7%), эндокринной системы (13,1%). Среднее число дней госпитализации – 41,9 дня за календарный год. В первой линии 90% пациентов получали лечение на основе бортезомиба, 15,8% – проходили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. 66,7% больных ответили на лечение первой линии. Во второй линии чаще всего назначались режим Rd – леналидомид с дексаметазоном (26,83%), режимы на основе бортезомиба (24,39%), режимы с включением новых агентов – даратумумаб, иксазомиб, карфилзомиб (17,07%). 40,82% пациентов ответили на лечение. В третьей линии преобладали режимы химиотерапии (29,73%), а также с включением новых агентов – даратумумаб, помалидомид, карфилзомиб (27,03%). 39,3% пациентов ответили на лечение.

Заключение. Оптимизация терапии больных с ММ и потребность в улучшении подходов к лечению данного заболевания остается значительной проблемой современной системы здравоохранения. Результаты ведения и лечения больных в реальной практике имеют определяющее значение для выбора наиболее эффективных методов терапии.

Ключевые слова: множественная миелома, ретроспективные исследования, наблюдательные исследования, длительность госпитализаций, линии терапии, реальная клиническая практика, сопутствующие заболевания

Для цитирования: Заболотнева ЮА, Губкин АВ, Лысенко ИБ, Камаева ИА, Шахзадова АО, Гуревич КГ. Результаты терапии пациентов с множественной миеломой в условиях реальной клинической практики (результаты многоцентрового исследования). *Медицинский совет.* 2023;17(22):139–145. <https://doi.org/10.21518/ms2023-431>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The results of therapy of patients with multiple myeloma in real clinical practice (results of a multicenter study)

Yulia A. Zabolotneva^{1✉}, ulia1984mail@gmail.com, Andrew V. Gubkin², Irina B. Lysenko³, Inna A. Kamaeva³, Anna O. Shakhzadova⁴, Konstantin G. Gurevich¹

¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

² Central Clinical Hospital "Russian Railways – Medicine"; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

³ National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

⁴ Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Introduction. Multiple myeloma (MM) accounts for 1% of all cancers and about 10% of all hematological malignancies. Although there are many types of current therapeutic approaches, MM still remains an incurable disease, which points to the need for improvement of the management of patients with this disease in real-world clinical settings.

Aim. To analyze the actual practice of treating Russian patients with multiple myeloma (MM).

Materials and methods. A multicenter observational retrospective study was conducted. The final analysis included data from 268 patients with the diagnosis code C 90.0, C90.1, C 90.2, C 90.3 ICD-10, aged ≥ 18 years, treated and monitored in 3 Russian centers.

Results. 31.7% of patients had bone and/or extramedullary plasmacytomas. According to Durie Salmon, there were patients with stage III (56.1%) prevailed in ISS - with stage II (41.8%). Cytogenetic studies were performed only in 5.2% of patients. Patients most often encountered diseases of the cardiovascular system (43.3%), kidneys (14.7%), endocrine system (13.1%). The average number of days of hospitalization is about 41.9 days per calendar year. In the first line, 90% of patients received bortezomib-based regimens, 15.8% received high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation. 66.7% of first-line patients responded to treatment. In the 2nd line, the most commonly prescribed regimen was Rd (lenalidomide with dexamethasone (26.83%), bortezomib-based regimens (24.39%), regimens with the inclusion of new agents (daratumumab, ixazomib, carfilzomib) (17.07%) 40.82% patients responded to treatment. Three-line regimens were dominated by chemotherapy (29.73%) and with the inclusion of new agents (daratumumab, pomalidomide, carfilzomib) (27.03%), 39.3% responded to treatment.

Conclusion. Optimization of therapy for patients with MM and the need to improve approaches to the treatment of this disease remains a significant problem in the modern healthcare system. The results of the management and treatment of patients in real practice is of decisive importance for the choice of the most effective methods of therapy.

Keywords: multiple myeloma, retrospective studies, observational studies, duration of hospitalizations, lines of therapy, real clinical practice, comorbidities

For citation: Zabolotneva YuA, Gubkin AV, Lysenko IB, Kamaeva IA, Shakhzadova AO, Gurevich KG. The results of therapy of patients with multiple myeloma in real clinical practice (results of a multicenter study). *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):139–145. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-431>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность лечения множественной миеломы (ММ) улучшилась в последние годы, однако ММ все еще остается неизлечимой болезнью. Терапия первой и последующей линий подбирается в зависимости от возраста пациента, сопутствующих заболеваний, индивидуальной непереносимости, резистентности и/или воздействия предшествующей терапии [1, 2].

Клинические испытания позволяют оценить эффективность и безопасность терапии на определенной стадии заболевания и могут быть весьма избирательными для некоторых групп пациентов (например, путем ограничения включения только пациентов с хорошим функциональным статусом). Хотя клинические испытания дают ценную информацию о конкретных терапевтических схемах, имеется ограниченная информация о факторах, определяющих результаты лечения пациентов в реальных условиях [1–3].

Имеющиеся данные реальной практики свидетельствуют о том, что большинство пациентов с диагнозом ММ получают терапию первой линии (64–95%). Число пациентов, получающих каждую последующую линию, уменьшается: по оценкам ряда авторов, 32–61% и 14–38% пациентов с диагнозом ММ получают терапию второй и третьей линии соответственно [3–5]. Глубина ответа на терапию, время до прогрессирования и продолжительность лечения также уменьшаются с каждым разом, в то время как случаи токсичности увеличиваются [3].

Вместе с тем имеющиеся данные литературы показывают, что эффективная терапия при ММ должна быть назначена как можно раньше [4, 5]. Поэтому все большее значение приобретают специальные методы диагностики – прогностические исследования [6]. При этом в современной онкологии ведущая роль отводится цитогенетическим исследованиям [7]. Цитогенетические изменения опухолевых клеток являются наиболее важными

факторами, определяющими течение ММ [8]. Отдельные хромосомные аномалии имеют прогностическое значение при ММ и определяют ответ на терапию и выживаемость больных. При выборе терапии первой линии важно помнить, что ММ наиболее чувствительна к проводимой терапии в ранних линиях в силу меньшего числа генетических изменений, вызывающих рефрактерность [7]. Однако в РФ анализ результатов реальной клинической практики терапии пациентов с ММ не проводился, в т.ч. не исследовалась эффективность использования цитогенетических методов при выборе лечения.

Цель – провести анализ результатов многоцентровой терапии пациентов с множественной миеломой в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводилось ретроспективное неинтервенционное (наблюдательное) исследование, в котором не предоставлялись какие-либо лекарственные препараты. Пациенты получали лечение согласно действующим стандартам оказания медицинской помощи в соответствующих центрах.

Во время участия в этом исследовании пациенты также могли быть включены в другие исследования.

Проводился ретроспективный анализ историй болезней больных, электронных баз данных, содержащих информацию о них. Собиралась информация о характеристиках пациента, диагнозе, специфических лабораторных показателях, проводимом лечении, результатах терапии, сроках госпитализации.

Настоящее исследование проводилось с соблюдением современных этических требований, предъявляемых к научным исследованиям реальной клинической практики. Проведение исследования было утверждено Межвузовским комитетом по этике МГМСУ (протоколы № 02-20 от 20.02.2020, 12-20 от 19.11.2020).

В исследование включались пациенты с кодом диагноза С90.0, С90.1, С90.2, С90.3 Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в возрасте 18 лет и старше. Отсутствовали ограничения по количеству линий предшествующей терапии основного заболевания.

Критериями исключения явились отсутствие системной терапии множественной миеломы, участие в исследованиях, которые запрещают участие в других исследованиях.

Все пациенты должны были иметь документально подтвержденную информацию о месяце и годе лечения, поставленном диагнозе, стадии, включая оценку по системе стадирования Durie – Salmon и Международной системе стадирования (ISS), предыдущую проводимую терапию ММ, результаты терапии.

Линия терапии определялась как один или несколько циклов запланированной программы лечения. Она могла состоять из одного или нескольких запланированных циклов монотерапии или комбинированной терапии, а также в последовательном лечении, которое проводилось в плановом порядке. Например, плановый подход к лечению индукционным режимом перед аутологичной трансплантацией.

Терапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток и последующей поддерживающей терапией считалась одной линией терапии. Новая линия терапии начиналась, когда запланированный курс терапии изменялся, чтобы включить другие лекарственные препараты (отдельно или в комбинации) из-за прогрессирования заболевания, рецидива или развития токсичности. Новая линия терапии также начиналась, когда запланированный период наблюдения за терапией прерывался из-за необходимости назначения дополнительной схемы лечения.

Информацию о пациентах с ММ собирали в трех российских центрах:

- Онкологический центр сети «РЖД–Медицина», расположенный на базе ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД–Медицина» (г. Москва),
- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России) (г. Ростов-на-Дону),
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Клиники подобраны таким образом, чтобы охарактеризовать популяцию пациентов, проходящих наблюдение и терапию в центрах различного уровня подчинения.

Включались больные, которые проходили лечение и за которыми велось наблюдение в период 2017–2022 гг., диагноз пациентам был установлен в течение 2007–2022 гг.

Данные, собранные во время исследования, включали оценку демографических характеристик пациентов и характеристик заболевания, включая наличие сопутствующей патологии, стадию заболевания по Durie – Salmon, ISS и цитогенетический риск. Также собиралась подробная информация о назначенных схемах, включая наличие у пациентов ответа на лечение, сроках госпитализации в течение одного календарного года.

Значения входящих данных сформированы на основании анализа историй болезней больных, электронных баз данных согласно Клиническим рекомендациям по множественной миеломе (2022) [9]. Составлен перечень 16 параметров для дальнейшего анализа. В созданном регистре (базе данных) пациентов были представлены:

1. Данные объективного осмотра и опроса пациентов (возраст и пол пациента, диагноз, наличие экстрамедуллярных плазмочитом).
2. Лабораторные диагностические показатели больных (тип миеломы по результатам иммунофиксации, число плазматических клеток, G-белок, цитогенетические поломки (при наличии), β -2 микроглобулин).
3. Описание терапии первой, второй и третьей линии и ответ на лечение каждой из линий.
4. Наличие сопутствующей патологии.
5. Количество дней госпитализации по поводу основного заболевания за один календарный год.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Microsoft Excel. Основополагающими являлись методы описательной статистики. Анализ качественных данных включал подсчет абсолютных и относительных частот (долей).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *табл. 1* представлены результаты анализа исходных характеристик пациентов и заболевания на момент включения в исследование.

В анализ были включены 117 мужчин, 141 женщина, средний возраст 61 (34–91) год. Средняя длительность диагноза – 2,96 года, 31,7% пациентов имели костные и/или экстрамедуллярные плазмочитомы. По результатам иммунофиксации преобладали пациенты с миеломой каппа (63,8%). По результатам стадирования по Durie – Salmon преобладали пациенты с III стадией (56,1%), наиболее тяжелой. По классификации ISS преобладали пациенты со II стадией (41,8%). Среднее число плазматических клеток на момент включения пациентов в исследование составило 23,6% ($n = 135$), содержание G белка – 29,1 г/л. Среди включенных в анализ пациентов цитогенетические исследования проводились лишь у 5,2% пациентов, причем цитогенетические перестройки высокого риска определены у 21,4%. Чаще всего в исследуемой популяции всех трех центров встречались заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (43,3%), почек (14,7%), эндокринной системы (13,1%).

Среднее число дней госпитализации для пациентов, которые были включены в анализ, составило 41,9 дня за календарный год (*табл. 2*).

Среди режимов, которые пациенты получали в первой линии, у 90% пациентов лечение было на основе бортезомиба (VCD, Vd, PAD), 15,8% – проходили высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ ауто-ТГСК). Незначительное число пациентов (менее 1%) получали режимы включением новых агентов (иксазомиб, даратумумаб). 5,42% – химиотерапию (M2, MP, CP). Среди

- **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов
- **Table 1.** Baseline characteristics of patients

Параметры	Значения
Число пациентов (абс.)	258
Муж. / жен. (абс.)	117 / 141
Возраст, годы (мин–макс)	61 (34–91)
Наличие костных и/или экстрамедуллярных плазмоцитом, %	31,7
Длительность диагноза, годы	2,96 (0–20)
Тип миеломы по результатам иммунофиксации	
Доступные данные (n)	224
Каппа, %	63,84
Lambda, %	31,25
Несекретирующая, %	4,02
Стадия по Salmon – Durie	
Доступные данные (n)	239
I, %	5,86
II, %	38,1
III, %	56,1
ISS	
Доступные данные (n)	110
I, %	31,8
II, %	41,8
III, %	26,4
Плазматические клетки (%)	
Доступные данные (n)	135
Значение, % (мин–макс)	23,6 (0,2–89,2)
С белок	
Доступные данные (n)	85
Значение	29,1 (1,08–157,8)
Цитогенетика	
Определена (абс.)	14
Высокий риск, %	21,4
Нормальный риск, %	78,6
Не определялась (абс.)	254
Сопутствующие заболевания	
Доступные данные (n)	245
со стороны сердечно-сосудистой системы, %	43,3
со стороны пищеварительной системы, %	11,8
со стороны нервной системы, %	9,4
со стороны эндокринной системы, %	13,1
нарушения со стороны функции почек, %	14,7
нарушения со стороны опорно-двигательной системы, %	6,94
Другое, %	1,22

- **Таблица 2.** Терапия пациентов с множественной миеломой, включенных в анализ
- **Table 2.** Treatment of patients with multiple myeloma included in the analysis

Параметры	Значения
Терапия первой линии, доступные данные	
ВДХТ ауто-ТГСК, %	15,8
Режимы на основе бортезомиба, %	74,2
Режимы химиотерапии, %	5,42
Другие, %	0,83
Не указан режим, %	3,75
Результаты терапии первой линии	
Ответ (частичная ремиссия и выше), %	66,67
Без ответа на лечение (включая стабилизацию), прогрессирование заболевания (без динамики, ранний рецидив), %	33,33
Терапия второй линии	
ВДХТ ауто-ТГСК, %	4,88
Режимы на основе бортезомиба, %	24,39
Режим VRd, %	9,76
Режим Rd, %	26,83
Режимы с включением новых агентов (даратумумаб, иксазомиб, карфилзомиб), %	17,07
Изменение режимов химиотерапии, %	8,54
Результаты терапии второй линии	
Ответ (частичная ремиссия и выше), %	40,82
Без ответа на лечение (включая стабилизацию), прогрессирование заболевания (без динамики, ранний рецидив), %	59,18
Терапия третьей линии	
Режимы на основе бортезомиба, %	18,92
Режим Rd, %	21,62
Режимы на основе новых агентов, %	27,03
Изменение режимов химиотерапии, %	29,73
Другое, %	2,7
Результаты терапии третьей линии	
Ответ (частичная ремиссия и выше), %	39,3
Без ответа на лечение (включая стабилизацию), прогрессирование заболевания (без динамики, ранний рецидив), %	61,7
Общее число дней госпитализации (среднее, мин–макс)	41,9 (2–289)

больных, для которых были доступны данные по ответу на лечение в первой линии (n = 132), 66,7% ответили на лечение (частичный ответ и более).

У пациентов во второй линии чаще всего назначались режим Rd – леналидомид с дексаметазоном (26,83%), режимы на основе бортезомиба (24,39%), VRd (9,76%), режимы с включением новых агентов – даратумумаб, иксазомиб, карфилзомиб (17,07%). Среди больных, для которых были доступны данные по ответу на лечение

во второй линии ($n = 49$), 40,82% ответили на лечение (частичный ответ и более).

В третьей линии чаще всего назначались режимы химиотерапии (29,73%), режимы с включением новых агентов (даратумумаб, помалидомид, карфилзомиб) (27,03%), леналидомид с дексаметазоном (21,62%). Среди больных, для которых были доступны данные по ответу на лечение в третьей линии ($n = 28$) – 39,3% ответили на лечение (частичный ответ и более).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленная в нашем исследовании практика назначения режимов терапии в первой и последующей линиях соответствует текущим клиническим рекомендациям [9]. В первой линии предпочтение отдается режимам на основе бортезомиба, во второй – на основе леналидомида, в третьей (при развитии двойной рефрактерности) – режимы с новыми агентами (даратумумаб, карфилзомиб, помалидомид).

Для пациентов с ММ очень важна оптимально подобранная терапия при развитии первого и последующего рецидивов. По сравнению с последующими рецидивами заболевание при первом рецидиве более чувствительно к лечению в силу меньшего числа генетических изменений, вызывающих лекарственную устойчивость. Обнаружено, что общая частота ответов и продолжительность ответа постепенно снижаются с каждым последующим рецидивом [10–12]. Таким образом, часть пациентов не доживают до третьей и последующих линий терапии ММ, что подтверждает принципиальную важность раннего использования наиболее эффективных методов лечения для достижения глубоких и длительных ответов.

В литературе имеются сведения о том, что препараты нового поколения преодолевают неблагоприятное прогностическое значение $t(14;16)$, $t(4;14)$ и $del17p13/TP53$ [13, 14]. Цитогенетические и молекулярно-генетические особенности опухолевых клеток считают наиболее важными факторами, определяющими течение ММ. Отдельные хромосомные аномалии имеют прогностическое значение при ММ и определяют ответ на терапию и выживаемость больных [13]. Однако, как показало наше исследование, в РФ до сих пор не получило широкого распространения тестирование всех пациентов с ММ, которым назначается терапия первой линии – на наличие цитогенетических перестроек, определяющих высокий риск (меньшую выживаемость у больных). Именно наличие таких мутаций должно предусматривать назначение уже в ранних линиях режимов с включением препаратов, способных преодолевать неблагоприятный прогноз.

Для пациентов с ММ каждая последующая линия терапии (ПЛТ) связана с более низким значением частоты ответа, более короткой продолжительностью лечения и интервалами без лечения, а также повышенным уровнем токсичности и частоты встречаемости сопутствующих заболеваний [13]. В нашем исследовании описаны схемы лечения, чаще всего назначаемые в реальной практике среди пациентов с ММ. По нашим данным, чаще всего

ВДХТ ауто-ТГСК назначалась в первой линии терапии (15,8%), лишь небольшому числу пациентов (4,88%) – во второй. По данным авторов [15], среди пациентов, не получавших ауто-ТГСК (без трансплантации; $n = 22\ 062$), 12 557 (57%) получили только одну линию терапии и 9505 (43%) получили более одной линии. Среди 2763 пациентов, получавших ауто-ТГСК, 2184 получили более одной линии, а 579 (21%) получили только одну (т. е. ауто-ТГСК была последним лечением). Чаще всего пациенты, не являющиеся кандидатами на трансплантацию, получали режимы: бортезомиб / дексаметазон и бортезомиб / леналидомид / дексаметазон [15].

Полученные в исследовании [15] высокие показатели схода пациентов с каждой последующей линией терапии подчеркивают необходимость использования наиболее оптимального лечения ММ как можно раньше. Наиболее эффективные схемы необходимо назначать заранее, а не резервировать их для последующих линий, т. к. может уменьшиться клиническая польза.

Следует отметить, что, хотя данные клинических испытаний необходимы для демонстрации эффективности и безопасности лечения, пациенты, включенные в эти исследования часто не отражают реальную популяцию, и, следовательно, результаты могут различаться в реальной практике. Например, данные двух основных клинических исследований фазы III, которые привели к одобрению леналидомида и выявили значительное улучшение ОВ при комбинации леналидомида и дексаметазона по сравнению с плацебо плюс дексаметазон для пациентов, получивших одну предыдущую терапию (медиана ОВ составила 38,0 и 31,6 мес. соответственно; $p = 0,045$). Эта продолжительность общей выживаемости была почти на 20 мес. больше, чем что наблюдалась у пациентов, получавших схемы на основе леналидомида в исследовании реальной клинической практики [16]. Такая разница может быть связана с различиями в исходных характеристиках больных. Например, средний возраст пациентов в реальной клинической практике составлял 67–68 лет по сравнению с 63 годами в исследованиях III фазы леналидомида. Другие причины наблюдаемых различий в исходах между клиническими испытаниями и реальной практикой, вероятно, включают более позднюю диагностику и раннее прекращение лечения в реальных условиях. Кроме того, могут отличаться критерии оценки ответа.

Клинико-экономическое значение госпитализации пациентов с ММ активно изучается в различных странах. Так, в американском исследовании определяли число госпитализаций у пациентов с ММ с 2002 (до применения новых методов лечения) до 2014 г. (во время применения инновационных методов лечения, связанных с внедрением новых агентов в клиническую практику). Для этого использовалась общенациональная база данных стационарных пациентов (NIS). Всего было выявлено 1 157 994 госпитализаций. Число госпитализаций увеличилось с 76 414 в 2002 г. до 99 505 в 2014 г. (увеличение на 23,2%, $p < 0,0001$), особенно в возрастной группе от 65 до 75 лет. У мужчин наблюдался более высокий прирост числа госпитализаций по сравнению с женщинами. Госпитальная летальность

снизилась с 7,9% в 2002 г. до 5,3% в 2014 г. ($p < 0,0001$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре осталась неизменной и составила 7,5 дня, но средняя стоимость госпитализации увеличилась с 11 898 долларов США в 2002 г. до 17 606 долларов США в 2014 г. (увеличение на 32%, $p < 0,0001$). Авторы делают вывод о том, что общая внутрибольничная смертность снизилась, но количество госпитализаций и средняя стоимость увеличились. Хотя распространенность ММ увеличилась более чем в 2 раза с 2002 по 2014 г., уровень госпитализации увеличился лишь на 23,2%. Это наблюдаемое несоответствие, вероятно, связано с лучшим контролем заболевания, достигнутым с помощью новых методов лечения, улучшением возможностей амбулаторного лечения и лучшей поддерживающей терапией [17].

С нашей точки зрения, на стоимость лечения пациентов с ММ может влиять наличие сопутствующих заболеваний. В трех российских центрах в качестве коморбидного фона преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (43,3%), почек (14,7%), эндокринной системы (13,1%). Это соответствует данным литературы [17], где как наиболее частые сопутствующие заболевания при ММ установлены: артериальная гипертензия (51,2%), нарушения водно-солевого баланса (35,3%), анемия (34,5%) и почечная недостаточность (25,6%). В другом исследовании [18] авторы отмечают, что сопутствующие заболевания представляют серьезную проблему в лечении пациентов с ММ. У большинства пациентов (57,5%) были выявлены сопутствующие заболевания при диагностике миеломы, и частота этих состояний увеличилась во время последующего наблюдения. В частности, инфекционные эпизоды выявлены в 14,5% случаев при постановке диагноза и увеличивались до 50,9% во время последующего пребывания в стационаре. Почечная недостаточность была у 14,5% пациентов при постановке диагноза, и в общей сложности у 32,9% пациентов возникло это осложнение в какой-то момент во время

наблюдения, а 8% пациентов потребовался диализ [18]. Таким образом, госпитализация пациентов с миеломой прежде всего может отражать влияние сопутствующих заболеваний на течение ММ, требующих тщательного мониторинга и коррекции. С учетом того, что основная группа больных с ММ – это пациенты пожилого возраста, регулярное наблюдение за сопутствующей патологией позволит снизить число дней госпитализации, тем самым уменьшить нагрузку на систему здравоохранения.

К сожалению, данные анализа представленной объединенной базы пациентов трех ведущих онкологических центров РФ могут быть неполными. Например, важная прогностическая информация оценки риска у некоторых пациентов отсутствовала, особенно данные о категории риска ISS и цитогенетики. Тем не менее для многих пациентов были доступны другие характеристики (возраст, длительность заболевания, стадирование по Durie – Salmon, сопутствующие заболевания). Настоящее исследование является первым анализом данной реальной практики трех ведущих онкологических центров. Представлена важная информация о характеристиках пациентов, заболевания, лечении российских пациентов с симптоматической ММ, которая позволяет оценивать текущие подходы к терапии в реальной практике, влияние особенностей заболевания и пациента на исходы лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на наличие ряда новых агентов и включение их в терапию пациентов, ММ остается значительным бременем для здравоохранения. Оптимизация терапии больных с ММ и потребность в улучшении подходов к лечению данного заболевания сохраняются высокими.

Поступила / Received 02.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 21.09.2023

Принята в печать / Accepted 29.09.2023



Список литературы / References

- Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S et al. Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1228–1263. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02096>.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(4):52–61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.
- Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol*. 2016;175(2):252–264. <https://doi.org/10.1111/bjh.14213>.
- MacEwan JP, Batt K, Yin W, Peneva D, Sison S, Vine S, Chen C. Economic burden of multiple myeloma among patients in successive lines of therapy in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(4):941–949. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1361035>.
- Antunes L, Rocha-Gonçalves F, Chacim S, Lefèvre C, Pereira M, Pereira S et al. Real-world treatment patterns, resource use and cost burden of multiple myeloma in Portugal. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(4):e13026. <https://doi.org/10.1111/ecc.13026>.
- Ivanova TI, Klabukov ID, Krikunova LI, Poluektova MV, Sychenkova NI, Khorokhorina VA et al. Prognostic Value of Serum Transferrin Analysis in Patients with Ovarian Cancer and Cancer-Related Functional Iron Deficiency: A Retrospective Case-Control Study. *J Clin Med*. 2022;11(24):7377. <https://doi.org/10.3390/jcm11247377>.
- Zolotovskaja MA, Sorokin MI, Petrov IV, Poddubskaya EV, Moiseev AA, Sekacheva MI et al. Disparity between Inter-Patient Molecular Heterogeneity and Repertoires of Target Drugs Used for Different Types of Cancer in Clinical Oncology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1580. <https://doi.org/10.3390/ijms21051580>.
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955–2962. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-631200>.
- Менделеева ЛП, Вотякова ОМ, Соловьев МВ, Рехтина ИГ, Семочкин СВ, Османов ЕА и др. Множественная миелома: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/mnozhestvennaya-mieloma.pdf>.
- Mohty M, Terpos E, Mateos MV, Cavo M, Lejniece S, Beksac M et al. Multiple Myeloma Treatment in Real-world Clinical Practice: Results of a Prospective, Multinational, Noninterventional Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(10):e401–e419. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.06.018>.
- Moehler TM, Merz M, Kellermann L, Goldschmidt H, Knauf W. Diagnostic and therapeutic approaches to multiple myeloma patients: 'Real-world' data from representative multicentre treatment surveys in Germany between 2008 and 2011. *Oncol Lett*. 2016;12(6):5043–5051. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5375>.
- Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J et al. Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(6):e219–e240. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.04.003>.
- Caro J, Al Hadidi S, Usmani S, Yee AJ, Raje N, Davies FE. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:291–309. https://doi.org/10.1200/EDBK_320105.

14. Usmani SZ, Hoering A, Ailawadhi S, Sexton R, Lipe B, Hita SF et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone with or without elotuzumab in patients with untreated, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211): primary analysis of a randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(1):e45–e54. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30354-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30354-9).
15. Fonseca R, Usmani SZ, Mehra M, Slavcev M, He J, Cote S et al. Frontline treatment patterns and attrition rates by subsequent lines of therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1087. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07503-y>.
16. Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J et al. Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(6):e219–e240. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.04.003>.
17. Vakiti A, Patel B, Jonnalagadda A, Moustafa MA, Stingo F, Mewawalla P, Shenoy AG. Trends of Hospitalization for Multiple Myeloma Patients – Insights from the National Inpatient Sample Database. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl.):e20015. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e20015.
18. Dumontet C, Couray-Targe S, Teisseire M, Karlin L, Maucourt-Boulch D. Real life management of patients hospitalized with multiple myeloma in France. *PLoS ONE.* 2018;13(5):e0196596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196596>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова

Концепция и дизайн исследования – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич

Написание текста – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова

Сбор и обработка материала – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич

Обзор литературы – Ю.А. Заболотнева

Перевод на английский язык – Ю.А. Заболотнева

Анализ материала – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова

Статистическая обработка – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич

Редактирование – Ю.А. Заболотнева, К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова

Утверждение окончательного варианта статьи – К.Г. Гуревич, А.В. Губкин, И.Б. Лысенко, И.А. Камаева, А.О. Шахзадова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova

Study concept and design – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich

Text development – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova

Collection and processing of material – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich

Literature review – Yulia A. Zabolotneva

Translation into English – Yulia A. Zabolotneva

Material analysis – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova

Statistical processing – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich

Editing – Yulia A. Zabolotneva, Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova

Approval of the final version of the article – Konstantin G. Gurevich, Andrew V. Gubkin, Irina B. Lysenko, Inna A. Kamaeva, Anna O. Shakhzadova

Информация об авторах:

Заболотнева Юлия Александровна, аспирант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2103-136X>; ulia1984mail@gmail.com

Гуревич Константин Георгиевич, д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; kgurevich@mail.ru

Губкин Андрей Владимирович, к.м.н., главный гематолог Центральной дирекции здравоохранения, Центральная клиническая больница «РЖД – Медицина»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Лысенко Ирина Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>; iralyss@rambler.ru

Камаева Инна Анатольевна, врач-онколог отделения онкогематологии, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии; 344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63; <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>; inkamaeva@yandex.ru

Шахзадова Анна Олеговна, научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, 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/0000-0002-0517-3790>; ann4761@yandex.ru

Information about the authors:

Yulia A. Zabolotneva, Postgraduate Student of the UNESCO Chair “Healthy lifestyle is the key to successful development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2103-136X>; ulia1984mail@gmail.com

Konstantin G. Gurevich, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the UNESCO Chair “Healthy Lifestyle is the Key to Successful Development”, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7603-6064>; kgurevich@mail.ru

Andrew V. Gubkin, Cand. Sci. (Med.), Chief Hematologist of the Central Directorate Public Health, Central Clinical Hospital “Russian Railways – Medicine”; 2, Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3698-7751>

Irina B. Lysenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>; iralyss@rambler.ru

Inna A. Kamaeva, Oncologist, Department of Oncohematology, National Medical Research Centre for Oncology; 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>; inkamaeva@yandex.ru

Anna O. Shakhzadova, Researcher of the Russian Center for Information Technologies and Epidemiological Research, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0517-3790>; ann4761@yandex.ru

Эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой

М.А. Лядова^{1,2✉}, dr.lyadova@gmail.com, Д.С. Федоринов^{1,3}, М.В. Носова¹, В.М. Тулейко¹, А.С. Орлова⁴, Д.А. Вознюк⁵, К.В. Лядов⁶, В.Н. Галкин¹

¹ Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁶ Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1

Резюме

Введение. Меланома – агрессивная форма злокачественного образования кожи, вызванная трансформацией меланоцитов в злокачественные клетки. В настоящее время иммунотерапия является одним из наиболее перспективных методов лечения, однако поиск наиболее оптимальных режимов терапии продолжается до сих пор.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) у пациентов с метастатической меланомой.

Материалы и методы. В исследование включено 229 пациентов (114 мужчин и 115 женщин) в возрасте от 21 до 91 года, которые получали ИКТИ как в виде монотерапии ниволумабом (n = 168; 73,4%) и пембролизумабом (n = 30; 13,1%), так и в виде комбинированного лечения с использованием ниволумаба и ипилимумаба (n = 31; 13,5%). Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

Результаты. Полная регрессия наблюдалась у 16,7, 15,9 и 8,7% пациентов, частичная – у 11,1, 11,4 и 17,4%, стабилизация была выявлена у 51,2, 50,0 и 34,8% и прогрессирование – у 21,0%, 22,7 и 39,1% пациентов, получающих 1-ю, 2-ю, 3-ю и более линии иммунотерапии соответственно. Медиана времени до ответа составила 3,14, 5,18 и 3,63 мес., медиана длительности ответа – 16,21, 8,96 и 30,15 мес. при 1-й, 2-й, 3-й и более линий иммунотерапии соответственно. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИюНЯ) 3–4-й степени наблюдались у 8 (3,5%) пациентов.

Выводы. иммунотерапия метастатической меланомы позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (27,5 и 76,9% соответственно). Для данного метода лечения характерно незначительное количество июНЯ 3–4-й степени (3,5% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

Ключевые слова: метастатическая меланома, иммунотерапия, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, иммуноопосредованные нежелательные явления

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу отделения онкологии №1 Московского центра восстановительного лечения: Е.С. Чернышовой, А.А. Космынину, Р.Р. Шакирову, Д.С. Шакировой, Т.Р. Эйнуллаевой, А.И. Текеевой, Я.В. Королевой, А.А. Площик, а также администратору отделения химиотерапии №1 Городской клинической онкологической больницы №1 Р. Блаженцевой.

Для цитирования: Лядова МА, Федоринов ДС, Носова МВ, Тулейко ВМ, Орлова АС, Вознюк ДА, Лядов КВ, Галкин ВН. Эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой. *Медицинский совет.* 2023;17(22):146–153. <https://doi.org/10.21518/ms2023-454>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of immunotherapy in patients with metastatic melanoma

Marina A. Lyadova^{1,2✉}, dr.lyadova@gmail.com, Denis S. Fedorinov^{1,3}, Margarita V. Nosova¹, Veronika M. Tuleiko¹, Aleksandra S. Orlova⁴, Dmitrii A. Vozniuk⁵, Konstantin V. Lyadov⁶, Vsevolod N. Galkin¹

¹ Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

² Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁶ Moscow Treatment and Rehabilitation Center; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Melanoma is an aggressive form of skin cancer caused by the transformation of melanocytes into malignant cells. Currently, immunotherapy is one of the most promising treatment methods, but searching the most optimal treatment regimens is still ongoing.

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of the use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with metastatic melanoma.

Materials and methods. The study included 229 patients (114 men and 115 women) aged 21 to 91 years who received (ICIs) as nivolumab (n = 168; 73,4%) and pembrolizumab (n = 30; 13,1%) monotherapy, and combination of nivolumab and ipilimumab (n = 31; 13,5%). The objective response of the tumor to treatment was recorded in the presence of partial or complete regression of the tumor. The tumor response to treatment was determined in accordance with the iRECIST criteria.

Results. Complete regression was observed in 16,7, 15,9 and 8,7% of patients, partial – in 11,1, 11,4 and 17,4%, stabilization was detected in 51,2, 50,0 and 34,8% and progression – in 21,0, 22,7 and 39,1% of patients with first, second and third and more-line setting, respectively. The median response time was 3,14, 5,18 and 3,63 months, the median response duration was 16,21, 8,96 and 30,15 months in first, second and third and more-line setting, respectively. Grade 3–4 immuno-related adverse events (irAEs) were observed in 8 (3,5%) patients.

Conclusions. Immunotherapy of metastatic melanoma allows achieving high rates of objective response and disease control (27,5 and 76,9%, respectively). This method of treatment is characterized by an insignificant amount of grade 3–4 irAEs (3,5% according to our data), which indicates an acceptable safety profile.

Keywords: metastatic melanoma, immunotherapy, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, immune-related adverse events

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the team of the Oncology Department No. 1 of the Moscow Center for Rehabilitation Treatment: E.S. Chernyshova, A.A. Kosmynin, R.R. Shakirov, D.S. Shakirova, T.R. Eynullaeva, A.I. Tekeeva, Ya.V. Koroleva, A.A. Ploschik, as well as the administrator of the chemotherapy department No. 1 of the City Clinical Oncology Hospital No. 1 R. Blazhentseva.

For citation: Lyadova MA, Fedorinov DS, Nosova MV, Tuleiko VM, Orlova AS, Vozniuk DA, Lyadov KV, Galkin VN. Efficacy of immunotherapy in patients with metastatic melanoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):146–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-454>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Меланома – агрессивная форма злокачественного образования кожи, вызванная трансформацией меланоцитов (клеток, продуцирующих пигмент) в злокачественные клетки, являющаяся причиной большинства смертей, связанных с данным заболеванием [1]. Показатели заболеваемости меланомой растут: в 2018 г. в Европе занимала 5-е и 8-е место среди онкологических заболеваний с большим количеством новых случаев среди женщин и мужчин, что создает серьезную угрозу для здоровья населения во всем мире. Большинство опухолей обычно обнаруживается на коже, но также они могут быть обнаружены в глазах, ушах, желудочно-кишечном тракте и слизистых оболочках полости рта и половых органов [2].

Развитие иммунологии и иммунотерапии изменило подход к изучению и лечению метастатической меланомы [3, 4]. Меланома – это тип опухоли, который всегда возглавлял исследования в области иммунотерапии, потому что в большинстве случаев химиотерапия, которая была стандартом лечения до 2011 г. [5], была неэффективной в связи с тем, что иммунная система играет важную роль в регуляции данного онкологического заболевания [6]. Пациенты с прогрессирующей метастатической меланомой имеют иммунную толерантность к клеткам опухоли и ее микроокружению, благоприятному для прогрессирования заболевания, поскольку иммунный ответ здоровых клеток на опухоль подавлен.

Иммунотерапия помогает преодолеть это ингибирование иммунитета [4].

Цель – оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) у пациентов с метастатической меланомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование включено 229 пациентов (114 мужчин и 115 женщин) в возрасте от 21 до 91 года, которые проходили обследование и лечение в ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ» и ООО «Московский центр восстановительного лечения».

Анализ результатов эффективности и безопасности ИКТИ проводился среди пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- возраст старше 18 лет;
- гистологически верифицированный диагноз: меланома кожи;
- ECOG оценка 0–3;
- наличие таргетных очагов (как минимум 1), поддающихся оценке по системе iRECIST1.1;
- ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед.;
- отсутствие заболеваний ССС, ЖКТ, эндокринной системы, легких, систем печени и почек в стадии декомпенсации;
- согласие на обработку и использование персональных данных.

До начала ИТ всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное обследование с в/в контрастированием, включающее КТ органов грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки), КТ/МРТ органов брюшной полости (или УЗИ органов брюшной полости) или ПЭТ-КТ всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости до начала лечения, а далее каждые 6 мес. или при наличии признаков вторичного поражения головного мозга).

Перед каждым введением ИКТИ врачом-онкологом проводилось измерение основных показателей жизненных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений), анализировались данные общего (с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимического (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, прямой билирубин, креатинин, глюкоза, мочевины, мочевиная кислота, калий, натрий, кальций, С-реактивный белок, ЛДГ) анализов крови, общего анализа мочи. Один раз в месяц анализировались результаты ЭКГ-исследования, один раз в 3 мес. – ЭХО-КГ и функция щитовидной железы (свободный тироксин, свободный трийодтиронин, тиреотропный гормон).

Клинико-эпидемиологическая характеристика изученной когорты представлена в *табл. 1*. Все пациенты страдали распространенными формами заболевания (IV ст.), у большинства (70,7%) больных лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. ИКТИ назначались во 2-й линии 19,2% пациентам, в 3-й и последующих линиях лечения – 10,1% пациентов. Ослабленное (ECOG 2–3) состояние на момент начала лечения отмечено только у 18 (7,9%) больных.

Стадирование и наблюдение за пациентами в процессе лечения проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями с использованием компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии, а также ПЭТ-КТ. Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес. лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью вышеуказанных

инструментальных методов диагностики. Иммунотерапия проводилась до прогрессирования заболевания или иммуноопосредованной токсичности 3–5-й степени, либо прекращалась после 2 лет лечения при наличии контроля над заболеванием.

Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST. Оценка иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИюНЯ) проводилась с использованием шкалы токсичности CTCAE v.5.0.

Пациенты чаще всего получали монотерапию ниволумабом – 168 (73,4%). Также были назначены такие виды иммунотерапии, как пембролизумаб – 30 (13,1%), комбинированная терапия с использованием ниволумаба и ипилимумаба – 31 (13,5%).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS 23. Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа данных и особенностей распределения имеющихся переменных. Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность иммунотерапии

Эффект ИТ был оценен у всех пациентов, включенных в исследование (*табл. 2*). Полная регрессия наблюдалась у 36 (15,7%) пациентов, частичная – у 27 (11,8%), стабилизация была выявлена у 113 (49,3%) и прогрессирование – у 53 (23,1%). Частота объективного ответа по системе RECIST 1.1 составила 27,5%, а контроля над заболеванием удалось достигнуть в 76,9% случаев (*табл. 2*).

У пациентов, которым была назначена монотерапия ИКТИ ($n=198$), объективный ответ наблюдался в 29,3% ($n = 58$) случаев (полный ответ – 17,7%, частичный – 11,6%), стабилизация – в 47,5% ($n = 94$) и прогрессирование заболевания – в 23,2% ($n = 46$). У пациентов,

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Patient characteristics

Характеристики заболевания	Линии иммунотерапии			Всего ($n = 229$)
	1-я ($n = 162$)	2-я ($n = 44$)	3-я и более ($n = 23$)	
Средний возраст, лет (мин–макс)	62,23 ± 14,6 21–91	63,25 ± 11,4 36–82	55,83 ± 12,7 29–75	64,0 ± 14,0 21–91
Пол:				
• мужской	77 (47,5%)	27 (61,4%)	10 (43,5%)	114 (49,8%)
• женский	85 (52,5%)	17 (38,6%)	13 (56,5%)	115 (50,2%)
Органы с метастазами (≥ 2)	60 (37,0%)	18 (40,9%)	9 (39,1%)	87 (38,0%)
Статус ECOG				
• 0	41 (25,3%)	10 (22,7%)	5 (21,7%)	56 (24,5%)
• 1	110 (67,9%)	30 (68,2%)	15 (65,2%)	155 (67,7%)
• 2	9 (5,6%)	3 (6,8%)	3 (13,1%)	15 (6,6%)
• 3	2 (1,2%)	1 (2,3%)	-	3 (1,3%)

● **Таблица 2.** Эффективность иммунотерапии
 ● **Table 2.** The efficacy of immunotherapy

Ответ	Линии иммунотерапии			Всего (n = 229)
	1-я (n = 162)	2-я (n = 44)	3-я и более (n = 23)	
Полная регрессия	27 (16,7%)	7 (15,9%)	2 (8,7%)	36 (15,7%)
Частичная регрессия	18 (11,1%)	5 (11,4%)	4 (17,4%)	27 (11,8%)
Стабилизация	83 (51,2%)	22 (50,0%)	8 (34,8%)	113 (49,3%)
Прогрессирование болезни	34 (21,0%)	10 (22,7%)	9 (39,1%)	53 (23,1%)
Контроль над заболеванием, n (%)	128 (79,0%)	34 (77,3%)	14 (60,9%)	176 (76,9%)
Медиана времени до ответа, мес. (мин-макс)	3,14 (2,04–11,54)	5,18 (2,20–19,33)	3,63 (2,79–4,47)	3,62 (2,04–19,33)
Медиана наблюдения, мес. (мин-макс)	19,08 (9,30–41,33)	14,99 (10,36–42,8)	33,78 (31,17–36,39)	19,27 (9,3–42,8)
Медиана длительности ответа, мес. (мин-макс)	16,21 (3,78–38,6)	8,96 (0,85–34,9)	30,15 (28,4–31,9)	16,2 (0,85–38,6)

которым была назначена двойная терапия, объективный ответ наблюдался в 16,1% (n = 5) случаев (полный ответ – 3,2% (n = 1), частичный – 12,9% (n = 4)), у большинства пациентов отмечалась стабилизация заболевания – 61,3% (n = 19) и прогрессирование – у 22,6% (n = 7) пациентов.

На *рисунке* представлена общая выживаемость пациентов с метастатической меланомой, которая составила 39,72 мес. (95% ДИ, 35,57–44,78).

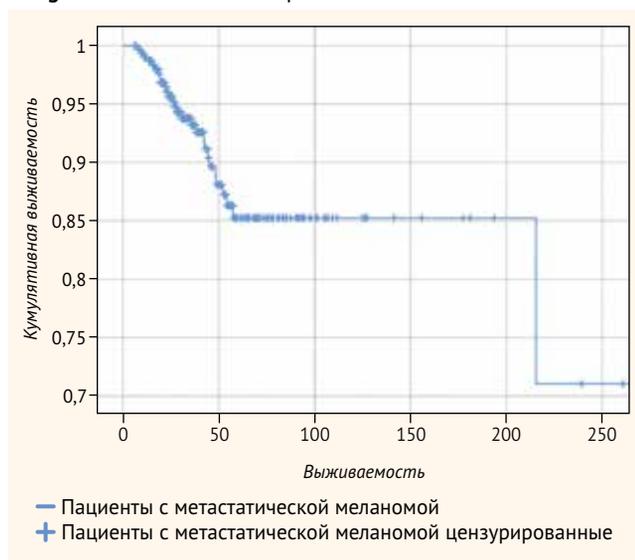
Время до прогрессирования составило 11,2 мес. (95% ДИ, 8,61–15,95 мес.).

Анализ безопасности

Частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИюНЯ) удалось отследить у всех пациентов. Большинство из эффектов были 1–2-й степени, тогда как ИЮ 3–4-й степени наблюдались лишь у 8 (3,5%) пациентов (*табл. 3*).

● **Рисунок.** Кривая выживаемости пациентов с метастатической меланомой

● **Figure.** Survival curve for patients with metastatic melanoma



ОБСУЖДЕНИЕ

Метастатическая меланوما кожи представляет собой одно из наиболее агрессивных злокачественных новообразований кожи, которое плохо поддается имеющимся на данный момент методам терапии, в связи с чем поиск новых препаратов и их комбинаций, позволяющих улучшить показатели выживаемости, имеет колоссальное значение в онкологии. В настоящее время иммунотерапия является одним из наиболее перспективных методов лечения, использование которого позволило добиться более благоприятных результатов в лечении данной когорты пациентов. Однако поиск оптимальных режимов терапии продолжается до сих пор [7].

Одним из наиболее ранних масштабных исследований эффективности иммунотерапии при метастатической меланоме было MDX010-20, которое представляло собой плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с участием 676 пациентов с ранее леченной неоперабельной или метастатической меланомой, получавших ипилимумаб 3 мг/кг в комбинации с пептидной вакциной gp100 либо только gp100. Медиана общей выживаемости (ОВ) была значительно выше при применении ипилимумаба в сочетании с gp100 по сравнению с приемом только gp100 (10,0 против 6,4 мес.; отношение рисков (HR) = 0,68; $p < 0,001$) и при монотерапии ипилимумабом по сравнению с приемом только gp100 (10,1 против 6,4 мес.; HR = 0,66; $p = 0,003$) [8]. Последующий анализ этого исследования показал, что выживаемость составила 25% как через 2, так и через 3 года для пациентов, получавших только ипилимумаб [9]. В исследовании CA184-024 сочетание дакарбазина с ипилимумабом (10 мг/сут) сравнивали с применением только дакарбазина у ранее не получавших лечения пациентов с прогрессирующей меланомой. Показатели ОВ были выше при использовании комбинации через 1 год (47,3 против 36,3%), 2 года (28,5 против 17,9%) и 3 года (20,8% против 12,2%) (HR для смерти = 0,72; $p < 0,001$) [10]. Самые

● **Таблица 3.** Частота ИоНЯ на фоне иммунотерапии у обследованных пациентов
 ● **Table 3.** Frequency of immune-related adverse events associated with immunotherapy in the examined patients

ИоНЯ	Степень	Линии иммунотерапии			Всего (n = 229)
		1-я (n = 162)	2-я (n = 44)	3-я и более (n = 23)	
Астения и усталость	1-2-я	75 (46,3%)	6 (13,6%)	8 (34,8%)	89 (38,9%)
	3-4-я	1 (0,62%)	-	-	1 (0,4%)
Поражение ЖКТ	1-2-я	28 (17,3%)	7 (15,9%)	3 (13,0%)	38 (16,6%)
	3-4-я	2 (1,23%)	-	-	2 (0,9%)
Поражение кожи	1-2-я	27 (16,7%)	9 (20,5%)	4 (17,4%)	40 (17,5%)
	3-4-я	-	-	-	-
Эндокринологические нарушения	1-2-я	16 (9,9%)	3 (6,8%)	2 (8,7%)	21 (9,2%)
	3-4-я	-	-	-	-
Пневмония	1-2-я	29 (17,9%)	2 (4,5%)	2 (8,7%)	33 (14,4%)
	3-4-я	-	-	-	-
Неврологические нарушения	1-2-я	20 (12,3%)	3 (6,8%)	2 (8,7%)	25 (10,9%)
	3-4-я	-	-	-	-
Гепатотоксичность	1-2-я	5 (3,1%)	1 (2,3%)	-	6 (2,6%)
	3-4-я	3 (1,85%)	1 (2,3%)	1 (4,3%)	5 (2,2%)
Поражение почек	1-2-я	7 (4,3%)	1 (2,3%)	-	8 (3,5%)
	3-4-я	-	-	-	-
Суставной синдром	1-2-я	1 (0,62%)	-	-	1 (0,4%)
	3-4-я	-	-	-	-
Нарушение показателей крови	1-2-я	93 (57,4%)	25 (56,8%)	12 (52,2%)	130 (56,8%)
	3-4-я	-	-	-	-
Другие	1-2-я	26 (16,0%)	3 (6,8%)	5 (21,7%)	34 (14,8%)
	3-4-я	-	-	-	-

последние данные этого исследования показывают, что выживаемость через 5 лет у пациентов, получавших комбинацию ипилимумаба с дакарбазином, была в 2 раза выше, по сравнению с теми, кто получал только дакарбазин (18,2 против 8,8%; $p = 0,002$) [11]. Объединенный анализ данных 1861 пациента в 12 исследованиях ипилимумаба показал, что медиана ОВ составила 11,4 мес., при этом 22% пациентов были живы через 3 года, а у большинства после этого сохранялась ремиссия с последующим наблюдением до 10 лет [12].

В исследовании CheckMate 037 объективного ответа удалось достигнуть 31,7% пациентов [13], что сопоставимо с результатами, полученными в нашем исследовании (27,5%).

Анализ исследования фазы I ниволумаба показал 1-, 2- и 3-летнюю выживаемость 63, 48 и 41% соответственно,

а медиана ОВ составила 17,3 мес. для пациентов с тяжелой не леченной меланомой ($n = 107$) [14]. Аналогичным образом объединенный анализ 411 пациентов, получавших пембролизумаб в исследовании I фазы, показал 1-летнюю ОВ 69%. В исследовании фазы III пациентов, ранее получавших ипилимумаб, частота объективного ответа (ЧОО) составила 32% у пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба (3 мг/кг), и 11% у пациентов, получавших химиотерапию; данные по ОВ не были окончательными на момент проведения анализа [13]. У пациентов с ранее не леченной метастатической меланомой без мутации BRAF ниволумаб (3 мг/кг) значительно улучшал ОВ по сравнению с дакарбазином (HR для смерти = 0,42; $p < 0,001$) [15]. Уровень ОВ через 1 год для ниволумаба по сравнению с дакарбазином составил 72,7 против 42,1%; медиана ОВ не была достигнута

в группе ниволумаба и составила 10,8 мес. в группе дакарбазина. Исследование было прекращено досрочно после промежуточного анализа, чтобы пациенты, получавшие дакарбазин, могли быть переведены на ниволумаб.

В исследовании III фазы сравнивалась эффективность 2 разных режимов дозирования пембролизумаба (10 мг/кг) и ипилимумаба (3 мг/кг) при метастатической меланоме. Различия между обоими режимами пембролизумаба и ипилимумаба оказались достоверными (HR=0,58; $p < 0,001$). Однолетняя ОВ также была в пользу пембролизумаба и составила для пембролизумаба 2 нед., пембролизумаба 3 нед. и ипилимумаба 74,1, 68,4 и 58,2% соответственно (HR = 0,63 и HR = 0,69; $p = 0,0005$ и $p = 0,0036$). Частота ответов при назначении пембролизумаба каждые 2 нед. была 33,7%, каждые 3 нед. – 32,9%, в сравнении с 11,9% для ипилимумаба (все различия $p < 0,001$). Эффективность между 2 режимами пембролизумаба статистически не отличалась; медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе. Пембролизумаб показал положительный эффект во всех проанализированных подгруппах, за исключением пациентов с PD-L1-негативными опухолями [10].

В отличие от клинических исследований, в которых использовался RECIST v1.1 [13], мы использовали критерии iRECIST v1.1, что может частично объяснять различия наших результатов с результатами других исследований.

В исследовании Н.В. Жуковой и соавт. в 2022 г. было показано, что 6-летняя выживаемость без прогрессирования у 12 пациентов, включенных в данное исследование, составила 40% (медиана 64 мес.), 6-летняя ОВ – 50% (медиана 64 мес.) [16].

Большинство нежелательных явлений, связанных с ИКТИ, обратимы и имеют легкую или умеренную степень тяжести, однако также могут возникать серьезные ИОНЯ и редко летальные исходы. Причем ИОНЯ при применении ипилимумаба несколько выше, чем для ниволумаба [13, 15]; частота ИОНЯ для ипилимумаба также может быть выше, чем зарегистрированная для пембролизумаба, однако данные исследования фазы III с использованием одобренной дозы пембролизумаба (2 мг/кг) отсутствуют. Зарегистрированная частота ИОНЯ любой степени или ИОНЯ 3–4-й степени, связанных с лечением, варьируется от 73 до 86% и от 20 до 27% соответственно для ипилимумаба [8, 15], а также от 59 до 82% и от 9 до 16% соответственно для ниволумаба [13, 15]. При дозировке пембролизумаба 10 мг/кг зарегистрированная частота любых ИОНЯ, связанных с лечением, составила 76%, а ИОНЯ степени 3–4 – 12% [17].

В исследовании Y. Wang et al. в 2019 г. у 2 из 3 пациентов, получавших анти-PD-1, было обнаружено по крайней мере одно ИОНЯ, а у 1 из 7 пациентов наблюдалось одно ИОНЯ 3-й степени [18]. Частой побочной реакцией является утомляемость (16–24%), которая представляет собой наиболее распространенное ИОНЯ 3-й степени [4]. Другими частыми побочными реакциями являются сыпь (17%), зуд (13%), диарея (13%) и тошнота (12%).

Большая часть регистрируемых ИОНЯ легкой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени) [19].

В нашей работе частота ИОНЯ 3–4-й степени была ниже, чем в большинстве исследований. Например, в исследовании Е.М. Анохиной, в которое было включено 96 пациентов с метастатической меланомой, частота ИОНЯ 3–4-й степени составила 19% [20], а в исследовании CheckMate 037 – 5% [13].

Таким образом, для того чтобы пациенты могли получить максимальную пользу от иммунотерапевтических препаратов, решающее значение имеет быстрое выявление и лечение ИОНЯ, большинство которых обратимы при соответствующем лечении и не препятствуют продолжению иммунотерапии при метастатической меланоме. По мере разработки большего количества ИКТИ и других иммунотерапевтических средств возможности для комбинированной или последовательной терапии будут быстро увеличиваться. Следовательно, динамичная и развивающаяся область иммунотерапии меланомы будет по-прежнему актуальна с точки зрения оптимального ведения пациентов в обозримом будущем.

Одной из сильных сторон проведенного нами исследования является то, что данные представлены на основании результатов лечения пациентов в реальной клинической практике. Так, в отличие от большинства клинических исследований, наши пациенты получали ИТ не только на начальных этапах, но и в 3 и более линиях ИТ. Таким образом, все пациенты в проведенном исследовании получали активное лечение, наблюдались через регулярные промежутки времени, а информация о токсичности собиралась одинаковым образом. Насколько нам известно, в нашей работе охарактеризована самая крупная когорта пациентов с метастатической меланомой в реальной клинической практике в российской популяции на настоящее время.

Очевидным ограничением настоящего исследования является его ретроспективный дизайн.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе нашего исследования результаты позволяют говорить о том, что двойная комбинация имеет клинические преимущества над моноиммунотерапией: частота контроля над заболеванием составила 77,4% в группе комбинированной иммунотерапии и 76,8% в группе моноиммунотерапии. Следует отметить, что в нашем исследовании мы получили несколько отличные данные в частоте объективных ответов по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями и другими опубликованными данными. По нашему мнению, данное расхождение обусловлено тем, что количество пациентов на комбинированной терапии было значительно меньше ($n = 31$) в сравнении с моноиммунотерапией ($n = 198$), также следует заметить, что значительное число пациентов получали двойную иммуноонкологическую терапию во 2-й и последующих линиях. Большинство пациентов этой группы были сильно предлечены, получив в предшествующих линиях терапии как iBRAF/iMEK, так

и ИНФ-терапию. Однако высокая частота стабилизации патологического процесса, в т. ч. и по интракраниальным метастазам (были у 6 пациентов), на двойной иммунотерапии (61,3%) по сравнению с моноиммунотерапией (47,5%) с уверенностью позволяет говорить о важности комбинированной иммунотерапии в клинической практике. Нам представляется интересным для клинической практики тот момент, что пациенты, получавшие комбинацию ИО препаратов в 3-й и последующих линиях терапии, имели самую продолжительную медиану длительности ответа (30,15 мес.). Основываясь на полученных данных, следует рассматривать комбинированную иммунотерапию как

наиболее эффективную для пациентов с метастатической меланомой.

Иммунотерапия метастатической меланомы позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (27,5 и 76,9% соответственно). Для данного метода лечения характерно незначительное количество ИОНЯ 3–4-й степени (3,5% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.



Поступила / Received 16.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2023

Принята в печать / Accepted 13.11.2023

Список литературы / References

- Swetter SM, Tsoo H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):208–250. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055>.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>.
- Владимирова ЛЮ, Теплякова МА, Попова ИЛ, Абрамова НА, Тихановская НМ, Лянова АА и др. Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме. *Медицинский алфавит*. 2022;26:35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-35-40>.
Vladimirova LYu, Teplyakova MA, Popova IL, Abramova NA, Tikhonovskaya NM, Lianova AA et al. Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma. *Medical Alphabet*. 2022;26:35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-35-40>.
- Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res*. 2020;2020:9235638. <https://doi.org/10.1155/2020/9235638>.
- Ascierto PA, Capone M, Grimaldi AM, Mallardo D, Simeone E, Madonna G et al. Proteomic test for anti-PD-1 checkpoint blockade treatment of metastatic melanoma with and without BRAF mutations. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):91. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0569-1>.
- Jenkins RW, Fisher DE. Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and Beyond. *J Invest Dermatol*. 2021;141(1):23–31. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.943>.
- Проценко СА, Имянитов ЕН, Семенова АИ, Латипова ДХ, Новик АВ, Юрлов ДО, Оганесян АП. Современная комбинированная таргетная и иммунотерапия метастатической меланомы кожи. *Медицинский совет*. 2020;20:54–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-54-61>.
Protsenko SA, Imyanitov EN, Semenova AI, Latipova DKh, Novik AV, Yurlov DO, Oganessian AP. Modern combined targeted and immunotherapy of metastatic skin melanoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;20:54–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-54-61>.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
- McDermott D, Haanen J, Chen T, Lorigan P, O'Day S. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol*. 2013;24(10):2694–2698. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt291>.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2517–2526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621>.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1191–1196. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.6018>.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1889–1894. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>.
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(4):375–384. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8).
- McDermott DF, Kluger HM, Sznol M, Carvajal RD, Lawrence DP, Topalian L et al. Long-term survival of ipilimumab-naïv patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. *Ann Oncol*. 2014;25(4):iv374–iv393. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu344.4>.
- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015;372(4):320–330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.
- Жукова НВ, Антимоник НЮ, Орлова РВ, Беляк НП, Кутукова СИ, Каледина ЕА, Малкова АМ. Иммунотерапия метастатической меланомы: опыт шестилетнего наблюдения. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(17):18–21. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/immunoterapiya_metastaticheskoy_melanomy_opyt_shestiletnego_nablyudeniya.html?forgot_password=yes&ELEMENT_CODE=immunoterapiya_metastaticheskoy_melanomy_opyt_shestiletnego_nablyudeniya.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
- Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2019;5(7):1008–1019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>.
- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109970>.
- Анохина ЕМ, Новик АВ, Проценко СА, Балдуева ИА, Семиглазова ТЮ, Семенова АИ и др. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова» Минздрава России. *Вопросы онкологии*. 2018;64(3):388–393. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-ipilimumaba-u-bolnyh-disseminirovannoy-melanomoy-v-ramkah-programmy-rasshirenogo-dostupa-opyt-fgbu-nmits-onkologii-im-i>.
Anokhina EI, Novik AV, Protsenko SA, Baldueva IA, Semiglazova TYu, Semenova AI et al. Ipilimumab in patients with disseminated melanoma: the N.N. Petrov national medical research center of oncology expanded access program experience. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(3):388–393. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-ipilimumaba-u-bolnyh-disseminirovannoy-melanomoy-v-ramkah-programmy-rasshirenogo-dostupa-opyt-fgbu-nmits-onkologii-im-i>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Лядова, Д.С. Федоринов

Концепция и дизайн исследования – М.А. Лядова

Написание текста – Д.С. Федоринов, А.С. Орлова

Сбор и обработка материала – М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, М.В. Носова, В.М. Тулейко

Обзор литературы – Д.С. Федоринов

Перевод на английский язык – А.С. Орлова

Анализ материала – Д.С. Федоринов, А.С. Орлова

Статистическая обработка – А.С. Орлова, Д.А. Вознюк

Редактирование – К.В. Лядов

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Лядова, К.В. Лядов, В.Н. Галкин

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorinov

Study concept and design – Marina A. Lyadova

Text development – Denis S. Fedorinov, Aleksandra S. Orlova

Collection and processing of material – Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorinov, Margarita V. Nosova, Veronika M. Tuleiko

Literature review – Denis S. Fedorinov

Translation into English – Aleksandra S. Orlova

Material analysis – Denis S. Fedorinov, Aleksandra S. Orlova

Data analysis – Aleksandra S. Orlova, Dmitrii A. Vozniuk

Editing – Konstantin V. Lyadov

Approval of the final version of the article – Marina A. Lyadova, Konstantin V. Lyadov, Vsevolod N. Galkin

Информация об авторах:

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Федоринов Денис Сергеевич, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; deni_fe@mail.ru

Носова Маргарита Владимировна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; <https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>; nosovamargarita13@gmail.com

Тудейко Вероника Вячеславовна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; <https://orcid.org/0009-0001-4913-7601>; veronikatuleiko@gmail.com

Орлова Александра Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; orlovaas@yandex.ru

Вознюк Дмитрий Александрович, ассистент кафедры молекулярной биологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1331-8053>; dmitriy.voznyuk@gmail.com

Лядов Константин Викторович, академик РАН, заслуженный врач РФ, профессор, генеральный директор, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5468-5074>; klyadov@mail.ru

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; vsgalkin@gmail.com

Information about authors:

Marina A. Lyadova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Denis S. Fedorinov, Medical Oncologist, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; deni_fe@mail.ru

Margarita V. Nosova, Medical Oncologist, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>; nosovamargarita13@gmail.com

Veronika M. Tuleiko, Medical Oncologist, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-4913-7601>; veronikatuleiko@gmail.com

Aleksandra S. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Human Pathology Department Biodesign and Complex System Modeling Institution of Science at the Technology Park of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; orlovaas@yandex.ru

Dmitrii A. Vozniuk, Assistant Professor at the Department of Molecular Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1331-8053>; dmitriy.voznyuk@gmail.com

Konstantin V. Lyadov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5468-5074>; klyadov@mail.ru

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; vsgalkin@gmail.com

Адьювантная оксалиплатинсодержащая химиотерапия по сравнению с динамическим наблюдением после радикальной резекции метастазов при колоректальном раке: промежуточные результаты

С.Ф. Евдокимова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Л.В. Болотина¹, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

А.Л. Корниецкая¹, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Д.В. Сидоров², <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>, dvsidorov_65@mail.ru

А.Д. Каприн^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, kaprin@mail.ru

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

² Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7

³ Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Несмотря на зарегистрированный стандарт лечения пациентов после проведенного радикального хирургического лечения по поводу метастазов при колоректальном раке (КРР), целесообразность проведения адьювантной химиотерапии (АХТ) для всех больных представляется неоднозначной. В связи с появлением исследований, демонстрирующих улучшение показателей безрецидивной выживаемости при применении послеоперационной химиотерапии по сравнению с наблюдением, имелись, казалось бы, обоснованные ожидания по увеличению показателей общей выживаемости (ОВ), которые, однако, статически не отличаются между группами. В данной статье представлены промежуточные результаты собственного исследования.

Цель. Проанализировать эффективность применения АХТ по сравнению с динамическим наблюдением у пациентов после проведенного хирургического лечения по поводу метастазов при КРР.

Материалы и методы. Данное исследование является проспективно-ретроспективным нерандомизированным non-inferiority. За период с июня 2008 г. по сентябрь 2022 г. было набрано 120 пациентов. В группу АХТ включен 71 пациент. Все пациенты получали только оксалиплатинсодержащие схемы химиотерапии, группа динамического наблюдения объединила 49 больных.

Результаты. При промежуточном анализе медиана выживаемости без признаков болезни (мВБПБ) в группе АХТ (n = 71) составила 20,9 мес. (13,7–28,3) по сравнению с группой динамического наблюдения (n = 49) – 24,4 мес. (11,1–37,7), HR: 0,76 (95% CI: 0,45–1,29), p = 0,29. Двухлетняя выживаемость без признаков болезни (ВБПБ) в группе послеоперационной химиотерапии (ХТ) (n = 50) составила 46,6%, а в экспериментальной группе (n = 31) – 55,5%, HR: 0,69 (95% CI: 0,39–1,2), p = 0,21.

Выводы. АХТ не улучшила отдаленные результаты лечения у пациентов после радикальной резекции метастазов при КРР

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы, адьювантная химиотерапия, радикальная резекция, безрецидивный интервал, факторы неблагоприятного прогноза, метастазы в печень, выживаемость без признаков болезни

Для цитирования: Евдокимова СФ, Болотина ЛВ, Корниецкая АЛ, Сидоров ДВ, Каприн АД. Адьювантная оксалиплатинсодержащая химиотерапия по сравнению с динамическим наблюдением после радикальной резекции метастазов при колоректальном раке: промежуточные результаты. *Медицинский совет.* 2023;17(22):154–160. <https://doi.org/10.21518/ms2023-453>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy comparing observation alone after radical resection of metachronous metastases of colorectal cancer: interim analysis

Sevindzh F. Evdokimova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>, evdokimova.sevindzh@gmail.com

Larisa V. Bolotina¹, <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>, lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya¹, <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>, kornietskaya@mail.ru

Dmitry V. Sidorov², <https://orcid.org/0000-0002-8282-9351>, dvsidorov_65@mail.ru

Andrey D. Kaprin, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, kaprin@mail.ru

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

² City Clinical Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Despite the registered standard treatment option for patients who underwent radical resection for metachronous metastases of colorectal cancer (CRC), the feasibility of adjuvant chemotherapy (ACT) for all patients seems controversial. Due to studies demonstrating improved disease-free survival rates with postoperative chemotherapy vs observation, it would seem that there is reasonable expectation of improved overall survival (OS) rates, which, however, were not statistically different between groups. This article presents the interim results of our own study.

Aim. To analyse the efficacy of ACT vs dynamic observation in patients who underwent surgery for metachronous metastases of colorectal cancer.

Materials and methods. It was a prospective-retrospective, non-randomized, non-inferiority study. A total of 120 patients were recruited between June 2008 and September 2022. The ACT group included 71 patients. All patients received only oxaliplatin-based chemotherapy regimens; the dynamic observation group included 49 patients.

Results. The interim analysis showed that the median disease-free survival (mDFS) in the ACT group ($n = 71$) was 20.9 months (13.7–28.3) vs 24.4 months in the dynamic observation group ($n = 49$) (11.1–37.7), HR: 0.76 (95% CI: 0.45–1.29), $p = 0.29$. Two-year disease-free survival (DFS) rates were 46.6% in the post-surgery chemotherapy (CT) group ($n = 50$) and 55.5% in the experimental group ($n = 31$), HR: 0.69 (95% CI: 0.39–1.2), $p = 0.21$.

Conclusion. ACT has not improved the long-term treatment outcomes in patients who underwent radical resection for metachronous metastases of CRC.

Keywords: colorectal cancer, metachronous metastases, adjuvant chemotherapy, radical resection, disease-free interval, unfavorable prognostic factors, liver metastases, disease-free survival

For citation: Evdokimova SF, Bolotina LV, Kornietskaya AL, Sidorov DV, Kaprin AD. Adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy comparing observation alone after radical resection of metachronous metastases of colorectal cancer: interim analysis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):154–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-453>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проведение хирургического лечения по поводу резектабельных метакронных метастазов при колоректальном раке увеличивает 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) пациентов по сравнению только с системным лечением на 60% [1–3]. При этом медиана ОВ у пациентов с исходно резектабельными очагами после радикального хирургического вмешательства достигает 82,8 мес. [1]. Тем не менее у 30–40% пациентов, по данным ряда авторов, возникает рецидив заболевания [3]. Большинство рецидивов заболевания приходится на первые 2 года после проведенного локального лечения [4]. С целью снижения риска прогрессирования во многих клинических рекомендациях предусматривается назначение адъювантной химиотерапии (АХТ), благодаря чему она стала стандартом после радикального удаления метакронных метастазов [4–8]. Тем не менее рутинное применение АХТ у пациентов после метастазэктомии в объеме R0 до сих пор является предметом дискуссий из-за отсутствия доказанной статической значимости от ее назначения в ряде исследований [9–12].

Известно, что метастазирование в печень является наиболее частым, но при этом прогностически более неблагоприятным по сравнению с метастазами в легкие [13–17]. Дополнительно можно отметить, что отсутствуют данные по прогнозу в отношении развития метакронных метастазов в других органах. В исследовании N.N. Rahbari et al. была проанализирована эффективность послеоперационной химиотерапии с помощью шкалы клинического риска онкологического центра «Мемориал Слоан-Кеттеринг» (MSKCC-CRS) у пациентов группы высокого и низкого риска в зависимости от прогностических факторов [18]. По результатам только пациенты из группы высокого риска прогрессирования имели преимущество

от проведенного лекарственного лечения (ОВ (HR: 0,40; 95% CI 0,23–0,69, $p = 0,001$), в то время как у пациентов в группе низкого риска пользы от проведения АХТ не наблюдалось (HR: 0,90; 95% CI 0,57–1,43, $p = 0,670$).

Однако текущие отечественные клинические рекомендации, которым следуют практикующие онкологи, указывают на необходимость проведения АХТ в течение 6 мес. после радикальной резекции метакронных метастазов вне зависимости от факторов риска, локализации метастазов, мутационного статуса опухоли [19].

Нами проводится исследование по оценке эффективности АХТ по сравнению с наблюдением у пациентов после выполнения хирургического лечения в радикальном объеме по поводу метакронных метастазов при КРР.

Целью исследования является оптимизация объема противоопухолевого лечения пациентов с метастатическим КРР, которым выполнена радикальная резекция метакронных метастатических очагов с локализацией в различных органах за счет отказа от проведения химиотерапии части больных без негативного влияния на отдаленные результаты.

В данной статье мы представим промежуточные результаты 2-летней выживаемости без признаков болезни (ВБПБ) и медиану выживаемости без признаков болезни (мВБПБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С июня 2008 г. по сентябрь 2022 г. набрано 120 пациентов, которые были распределены в группу АХТ (71 пациент) и динамического наблюдения (49 пациентов). Данное исследование является проспективно-ретроспективным нерандомизированным non-inferiority. Медиана наблюдения за больными в обеих группах составила 43,2 мес. Исследование выполнено в соответствии со стандартами

надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, номер протокола 761 от 24.12.2021 г. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет, гистологически подтвержденная аденокарцинома ободочной или прямой кишки, реализация метастазов спустя 6 мес. и более, выполненная радикальная резекция метастатических очагов, ECOG 0–1.

Критерии не включения: наличие выраженной сопутствующей патологии, ECOG 2 и более, наличие синхронного или метастатического злокачественного новообразования в анамнезе, не радикально выполненное удаление метастатических очагов, а также ранее первичной опухоли.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Медиана возраста пациентов в обеих группах составила 59 лет, преимущественно были включены больные с первичным распространением опухолевого процесса T1–3, большинство имели III стадию заболевания на момент первичной диагностики (47,4%) и локализацию первичного очага в левой половине толстой кишки (87,5%) (таблица). На момент включения в исследование только один орган поражения имели 93,3%, также у 79,6% был выявлен только один метастатический очаг. Резекция

в объеме R0 была выполнена в группе АХТ в 92,3%, в группе динамического наблюдения – 83,3%.

В общей популяции пациенты с метастазами в печень составили 35,0%, местным рецидивом – 35,8%, другими локализациями метастатических очагов, включая метастазы в яичники, надпочечник, лимфатические узлы, легкое – 35,8%. У большей части пациентов безрецидивный интервал после первичного лечения составил 12 мес. и более (74,2%).

Схемы послеоперационной химиотерапии включали оксалиплатинсодержащие режимы, а именно XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день, капецитабин 2000 мг/м² в сутки в 1–14-й дни, начало очередного курса на 22-й день) или FOLFOX6 (оксалиплатин 85 мг/м² в виде 2-часовой инфузии в 1-й день, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч с последующим болюсным введением фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м² в сутки). Начало очередного курса на 15-й день.

Первичной конечной точкой была выбрана 2-летняя ВБПБ, вторичной – мВБПБ.

Контрольное обследование пациентам проводилось каждые 3 мес. в течение первых 2 лет, затем раз в 6 мес. на протяжении 3–5 лет. В инструментальные методы обследования входит выполнение компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, органов брюшной полости, малого таза или ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости, малого таза, колоноскопии, а также определение опухолевых маркеров раковоэмбрионального антигена (РЭА), СА 19–9.

● **Таблица.** Характеристика пациентов

● **Table.** Characteristics of patients

Признак	Динамика (n = 49)	АХТ (n = 71)	p	ОШ; 95% ДИ
Возраст				
Медиана	59,7 (51,29–65,56)	59,4 (53,72–65,01)	0,909	
Пол				
Женский (69–57,5%)	31 (63,3%)	38 (53,5%)	0,289	1,5; 0,71–3,15
Мужской (51–42,5%)	18 (36,7%)	33 (46,5%)		
T				
T1–3 (92–76,7%)	39 (79,5%)	53 (74,6%)	0,937	
T4 (28–23,3%)	10 (20,4%)	18 (25,4%)		
N				
0 (63–52,5%)	28 (57,1%)	35 (49,3%)	0,398	
N+ (57–47,5%)	21 (42,8%)	36 (50,7%)		
Стадия заболевания				
I (20–16,7%)	10 (20,4%)	10 (14,1%)	0,408	
II (43–35,9%)	18 (36,6%)	25 (35,2%)		
III (57–47,4%)	21 (42,8%)	36 (50,6%)		

- Таблица (окончание). Характеристика пациентов
- Table (ending). Characteristics of patients

Признак	Динамика (n = 49)	АХТ (n = 71)	p	ОШ; 95% ДИ
Пораженный орган				
1 (112–93,3%)	48 (98,0%)	64 (90,1%)	0,139	5,25; 0,63–44,11
2 (8–6,7%)	1 (2,0%)	7 (9,9%)		
Резекция метастаза в объеме				
R0 (100–88,5%)	40 (83,3%)	60 (92,3%)	0,232	0,42; 0,13–1,37
R1 (13–11,5%)	8 (16,7%)	5 (7,7%)		
Количество метастазов				
1 (90 (79,6%))	42 (87,5%)	48 (73,8%)	0,315	
≥2 (23 (20,3%))	6 (12,5%)	17 (26,2%)		
Размер максимального метастаза				
	3,25 (2,1–4,75)	2,75 (1,6–4,0)	0,563	
Проведение АХТ после первичной опухоли (68–56,7%)	26 (53,1%)	42 (59,2%)	0,508	1,28; 0,62–2,67
Местный рецидив (43–35,8%)	18 (36,7%)	25 (35,2%)	0,864	0,94; 0,44–2,0
Печень (42–35,0%)	17 (34,7%)	25 (35,2%)	0,953	1,02; 0,48–2,2
Мтс других локализаций (43–35,8%)	17 (34,7%)	26 (36,6%)	0,829	1,09; 0,51–2,33
KRAS				
Обнаружено (20–17,1%)	9 (18,4%)	11 (16,2%)	0,008	
Не обнаружено (34–29,1%)	7 (14,3%)	27 (39,7%)		
Не определялось (63–53,8%)	33 (67,3%)	30 (4,1%)		
NRAS				
Обнаружено (3–2,6%)	1 (2,0%)	2 (2,9%)	0,029	
Не обнаружено (51–43,6%)	15 (30,6%)	36 (52,9%)		
Не определялось (63–53,8%)	33 (67,3%)	30 (44,1%)		
BRAF				
Обнаружено (2–1,7%)	0	2 (2,9%)	0,021	
Не обнаружено (52–44,4%)	16 (32,7%)	36 (52,9%)		
Не определялось (63–53,8%)	33 (67,3%)	30 (44,1%)		
MSI				
Обнаружено (4–3,4%)	1 (2,0%)	3 (4,4%)	0,729	
Не обнаружено (36–30,8%)	14 (28,6%)	22 (32,4%)		
Не определялось (77–65,8%)	34 (69,4%)	43 (63,2%)		
Правая/левая половина				
Правая (15–12,5%)	11 (22,4%)	4 (5,6%)	0,010*	4,85; 1,44–16,29
Левая (105–87,5%)	38 (77,6%)	67 (94,4%)		
Прогрессирование (67–55,8%)	24 (49,0%)	43 (60,6%)	0,209	
Летальный исход (7–5,8%)	24 (49,0%)	4 (5,6%)	1,0	

Статический анализ

Результаты исследования были статистически рассчитаны с помощью программы SPSS. При расчете выборки использовались параметры: уровень значимости (α), равной 5%, статическая мощность = 80%. Двухлетняя ВБПБ в группе АХТ предполагалась 70%, а в группе динамического наблюдения = 60%. Non-inferiority-предел, $d = 10\%$. Планируется доказать отсутствие превосходства контрольного метода над изучаемым методом (non-inferiority-исследование). Для подтверждения гипотезы необходимо включение 140 пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость без признаков болезни.

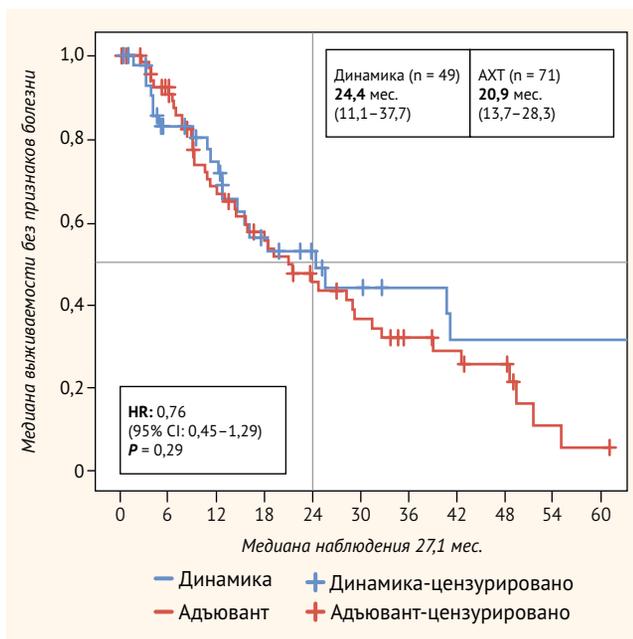
При промежуточном анализе мВБПБ в группе АХТ ($n = 71$) составила 20,9 мес. (13,7–28,3) по сравнению с 24,4 мес. (11,1–37,7) в группе динамического наблюдения ($n = 49$), HR: 0,76 (95% CI: 0,45–1,29), $p = 0,29$ (рис. 1).

При расчете 2-летней выживаемости без признаков болезни (ВБПБ) в группе послеоперационной химиотерапии (ХТ) ($n = 50$) составила 46,6%, а в экспериментальной группе ($n = 31$) – 55,5%, HR: 0,69 (95% CI: 0,39–1,2), $p = 0,21$. (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день целесообразность рутинного проведения АХТ после радикальной метастазэктомии метакронных опухолевых очагов при КРР остается дискуссионной. Однако в отечественных клинических рекомендациях для такой клинической ситуации предусмотрена необходимость проведения послеоперационной химиотерапии в течение 6 мес.

- **Рисунок 1.** Медиана выживаемости без признаков болезни
- **Figure 1.** Median disease-free survival



Большинство исследований, направленных на оценку эффективности АХТ, отмечают улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП), но не общей выживаемости (ОВ) [8, 20–25].

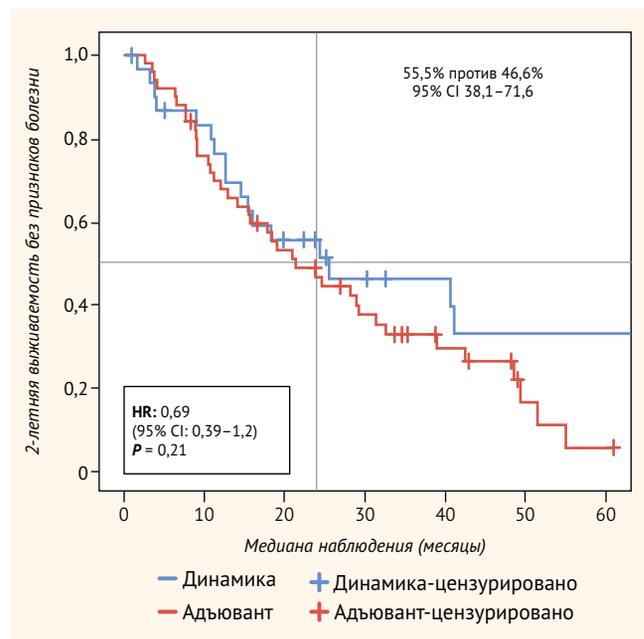
Одним из последних рандомизированных исследований II–III фазы, сравнивавших АХТ против динамического наблюдения с применением оксалиплатинсодержащей схемы, является JCOG0603 [20]. В этот протокол были включены 300 пациентов, рандомизированных 1:1, в группе контроля пациенты ($n = 151$) получали АХТ по схеме FOLFOX в течение 6 мес., а экспериментальная группа оставалась под динамическим наблюдением. Трехлетняя ВБП составила 42,6% (95% CI, 34,3–50,6) в группе наблюдения и 52,7% (44,0–60,7) – в группе АХТ. Пятилетняя ВБП достигла 38,7% (95% CI, 30,4–46,8) в группе динамического наблюдения по сравнению с 49,8% (41,0–58,0) в группе стандартного подхода (HR, 0,67; 95% CI, 0,50–0,92; $p = 0,006$). При этом 3-летняя ОВ (91,8% (95% CI, 85,7–95,4) против 87,2% (80,2–91,9)) и 5-летняя ОВ (83,1% (95% CI, 74,9–88,9) против 71,2% (61,7–78,8)), соответственно, (HR, 1,25; 95% CI, 0,78–2,00; $p = 0,42$) была выше в экспериментальной группе, но не достигла статической достоверности.

В наше исследование в период с 2008 по 2022 г. включены 120 пациентов, которые были поделены на две группы. В контрольной группе 71 пациент получил АХТ оксалиплатинсодержащими схемами (FOLFOX/XELOX), а в экспериментальной 49 пациентов оставались под динамическим наблюдением после проведенного радикального хирургического лечения метакронных метастатических очагов КРР.

В результате проведенного анализа нами не было получено статически значимых различий в отношении 2-летней ВБПБ, а также мВБПБ.

Несмотря на нерандомизированный характер исследования, группы были между собой сбалансированы

- **Рисунок 2.** Двухлетняя выживаемость без признаков болезни
- **Figure 2.** 2-year disease-free survival



по основным характеристикам пациентов и опухолевого процесса.

Преимуществом нашего исследования является однородность групп, применение только оксалиплатинсодержащих схем химиотерапии, наличие исключительно метакронных метастазов с различными зонами метастазирования, что в последующем позволит оценить возможную прогностическую роль локализации метастазов. Безусловно, однозначно трактовать предварительные результаты исследования преждевременно и требуется дальнейший набор пациентов.

Возможно, отсутствие распределения пациентов по факторам неблагоприятного прогноза послужило причиной получения в ходе настоящего исследования подобных результатов, что подчеркивается и другими авторами похожих научных работ.

ВЫВОДЫ

Текущее исследование продемонстрировало отсутствие значимых различий в отношении ВБПБ и мВБПБ при применении АХТ по сравнению с динамическим наблюдением после радикальной резекции метакронных метастазов при КРР. Однако требуется дальнейший анализ пациентов по подгруппам и стратификация по неблагоприятным факторам прогноза. Возможно, распределение пациентов в зависимости от групп риска позволит выявить когорту больных, которые будут иметь преимущество от назначения адьювантного цитотоксического системного лекарственного лечения.



Поступила / Received 17.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2023

Принята в печать / Accepted 13.11.2023

Список литературы / References

- Osterlund P, Salminen T, Soveri LM, Kallio R, Kellokumpu I, Lamminmäki A et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;3:100049. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100049>.
- Kunst N, Alarid-Escudero F, Aas E, Coupé VMH, Schrag D, Kuntz KM. Estimating Population-Based Recurrence Rates of Colorectal Cancer over Time in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(12):2710–2718. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0490>.
- Duineveld LA, van Asselt KM, Bemelman WA, Smits AB, Tanis PJ, van Weert HC, Wind J. Symptomatic and Asymptomatic Colon Cancer Recurrence: A Multicenter Cohort Study. *Ann Fam Med.* 2016;14(3):215–220. <https://doi.org/10.1370/afm.1919>.
- Haria PD, Baheti AD, Palsesia D, Ankathi SK, Choudhari A, Guha A et al. Follow-up of colorectal cancer and patterns of recurrence. *Clin Radiol.* 2021;76(12):908–915. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2021.07.016>.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1208–1215. [https://doi.org/10.1016/S1473-0459\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1473-0459(13)70447-9).
- Araujo RL, Gönen M, Herman P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):3070–3078. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4354-6>.
- Kobayashi S, Beppu T, Honda G, Yamamoto M, Takahashi K, Endo I et al. Survival Benefit of and Indications for Adjuvant Chemotherapy for Resected Colorectal Liver Metastases—a Japanese Nationwide Survey. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(6):1244–1260. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04250-9>.
- Wang ZM, Chen YY, Chen FF, Wang SY, Xiong B. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(9):1197–1203. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.05.020>.
- Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep.* 2012;27(6):1849–1856. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1740>.
- Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4906–4911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.3781>.
- Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4976–4982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8353>.
- Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol.* 2009;20(4):674–680. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn680>.
- Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases – a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer.* 2018;18(1):78. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x>.
- Li J, Yuan Y, Yang F, Wang Y, Zhu X, Wang Z et al. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2019 edition). *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0702-0>.
- Lumachi F, Chiara GB, Tozzoli R, Del Conte A, Basso SM. Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis. *Anticancer Res.* 2016;36(1):13–19. <https://ar.iiarjournals.org/content/36/1/13.long>.
- Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin North Am.* 2002;82(5):1075–1090. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(02\)00051-8](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(02)00051-8).
- Liu LL, Sun JD, Xiang ZL. Survival nomograms for colorectal carcinoma patients with lung metastasis and lung-only metastasis, based on the SEER database and a single-center external validation cohort. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):446. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02547-9>.
- Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, Jäger D, Büchler MW, Weitz J, Koch M. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: the predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer.* 2014;14:174. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-174>.
- Федянин МЮ, Гладков ОА, Гордеев СС, Карачун АМ, Козлов НА, Мамедли ЗЗ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3s2–1):401–454. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454>.
- Fedyanin MYu, Gladkov OA, Gorfeev SS, Karachun AM, Kozlov NA, Mamedli ZZ et al. Clinical guidelines on systemic treatment of colon, rectosigmoid junction and rectum cancers. *Malignant Tumors.* 2022;12(3s2–1):401–454. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454>.
- Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, Inaba Y, Hamaguchi T, Shida D et al. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(34):3789–3799. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01032>.
- Mauri D, Zarkavelis G, Filis P, Tsali L, Zafeiri G, Papadaki A et al. Postoperative chemotherapy with single-agent fluoropyrimidines after resection of colorectal cancer liver metastases: a meta-analysis of randomised trials. *ESMO Open.* 2018;3(4):e000343. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000343>.
- Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, Curti S, Ottone M, Dall'Olio FG et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):519–533. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.519>.
- Park HS, Jung M, Shin SJ, Heo SJ, Kim CG, Lee MG et al. Benefit of Adjuvant Chemotherapy After Curative Resection of Lung Metastasis in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):928–935. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4951-z>.
- Zhang C, Tan Y, Xu H. Does adjuvant chemotherapy improve the prognosis of patients after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(10):1661–1671. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03362-7>.
- Imanishi M, Yamamoto Y, Hamano Y, Yamada T, Moriawaki T, Goshō M et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cancer.* 2019;106:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.10.003>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **С.Ф. Евдокимова**
 Концепция и дизайн исследования – **А.Л. Корниецкая**
 Написание текста – **С.Ф. Евдокимова**
 Сбор и обработка материала – **С.Ф. Евдокимова**
 Обзор литературы – **А.Л. Корниецкая**
 Анализ материала – **Д.В. Сидоров**
 Статистическая обработка – **С.Ф. Евдокимова**
 Редактирование – **Л.В. Болотина**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.Д. Каприн**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sevindzh F. Evdokimova**
 Study concept and design – **Anna L. Kornietskaya**
 Text development – **Sevindzh F. Evdokimova**
 Collection and processing of material – **Sevindzh F. Evdokimova**
 Literature review – **Anna L. Kornietskaya**
 Material analysis – **Dmitry V. Sidorov**
 Statistical processing – **Sevindzh F. Evdokimova**
 Editing – **Larisa V. Bolotina**
 Approval of the final version of the article – **Andrey D. Kaprin**

Информация об авторах:

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2449-5866; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

Сидоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., заведующий онкологическим отделением №7, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; SPIN-код: 1670-3690; dvsidorov_65@mail.ru

Каприн Андрей Дмитриевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Научного медицинского исследовательского центра радиологии, директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; SPIN-код: 1759-8101; kaprin@mail.ru

Information about the authors:

Sevindzh F. Evdokimova, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; lbolotina@yandex.ru

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; kornietskaya@mail.ru

Dmitry V. Sidorov, Dr. Sci. (Med.), Head of Oncology Department No. 7, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; dvsidorov_65@mail.ru

Andrey D. Kaprin, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, General Director of the Scientific Medical Research Center of Radiology, Director, Hertsen Moscow Oncology Research Institute; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; kaprin@mail.ru

Основные аспекты приверженности лечению пероральными противоопухолевыми препаратами: обзор литературы

Ю.А. Агафонова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9465-0017>, agafonova@rosmedex.ru

А.В. Снеговой^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

В.В. Омеляновский^{1,4,5}, <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

¹ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи; 109028, Россия, Москва, Хохловский пер., д. 10/5

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1

⁴ Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3/2

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Не менее 25% противоопухолевых препаратов предназначены для перорального применения, при этом создание и быстрое внедрение пероральных препаратов в клиническую практику постоянно растет. За период с 2006 по 2021 г. одобрено 80 пероральных форм противоопухолевых препаратов. Учитывая, что при равной эффективности и токсичности пациенты предпочитают пероральную терапию внутривенной при возможности такой замены, вопрос приверженности лечению пероральными формами открыт и актуален для изучения. На сегодняшний день приверженность, как основной фактор в достижении лучшего клинического результата, изучена с разных позиций, однако глобально нет структурированных данных, а соответственно, доказательных и конкретизированных рекомендаций при отсутствии приверженности. В обзор включены данные исследований, выполненных за последние 10 лет, изучающих приверженность пациентов при лечении пероральными формами противоопухолевых препаратов. Источниками для обзора послужили базы данных Medline, Embase и Scopus. Анализ литературы показал, что наиболее важными аспектами в области приверженности лечению пероральными противоопухолевыми препаратами являются: уровень приверженности пациентов лечению, факторы, влияющие на несоблюдение приверженности, корреляция приверженности лечению и клинических исходов при злокачественных новообразованиях. Вместе с тем в статье рассмотрено влияние несоблюдения приверженности на систему здравоохранения в целом. Изучены наиболее достоверные и современные данные в исследуемой области для последующего определения мер, направленных на достижение наилучшей практики в организации здравоохранения пациентов со злокачественными новообразованиями. Результаты исследований демонстрируют вариабельность и разнородность данных, отсутствие единых методологических подходов, что препятствует формированию объективных и достоверных выводов о приверженности. Инициация масштабных исследований, принятие единых стандартных процедур и рекомендаций по оценке приверженности позволят принимать рациональные стратегические решения по контролю приверженности лечению.

Ключевые слова: приверженность лечению, комплаенс, комплаентность, противоопухолевые препараты, пероральные препараты, пероральная терапия

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность Финякиной Александре Николаевне за вклад в перевод и адаптацию части терминов на русский язык.

Для цитирования: Агафонова ЮА, Снеговой АВ, Омеляновский ВВ. Основные аспекты приверженности лечению пероральными противоопухолевыми препаратами: обзор литературы. *Медицинский совет.* 2023;17(22):161–171. <https://doi.org/10.21518/ms2023-422>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Key aspects of medication adherence to oral anticancer drugs: A literature review

Julia A. Agafonova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9465-0017>, agafonova@rosmedex.ru

Anton V. Snegovoy^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Vitaly V. Omelyanovskiy^{1,4,5}, <https://orcid.org/0000-0003-1581-0703>

¹ Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 10/5, Khokhlovskiy Lane, Moscow, 109028, Russia

² Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya Str., Moscow, 105425, Russia

⁴ Financial Research Institute; 3/2, Nastasyinskiy Lane, Moscow, 127006, Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

At least 25% of the anticancer drugs are intended for oral use, while the creation and rapid introduction of oral drugs into clinical practice is constantly growing. Between 2006 and 2021, 80 oral forms of anticancer drugs were approved. It has been shown that patients prefer oral therapy to intravenous therapy if such a replacement is possible with equal efficacy and toxicity of the drugs. This once again emphasizes that the issue of adherence to treatment with oral forms is open and relevant for study. Currently, adherence, as the main factor in achieving the best clinical outcome, has been studied from different perspectives. However, there are no structured data globally, and, accordingly, evidence-based and specific recommendations in the absence of adherence. The review includes data from studies performed over the past 10 years, studying the adherence of patients to treatment with oral anticancer drugs. The data sources for the review were the Medline, Embase, and Scopus databases. Literature analysis showed that the most important aspects in the field of adherence to treatment with oral anticancer drugs include the level of patient adherence to treatment, factors affecting non-compliance, correlation of treatment adherence and clinical outcomes in malignant neoplasms. At the same time, the article considers the impact of non-compliance on the health care system as a whole. The most reliable and up-to-date data in the study area were examined to subsequently identify measures aimed at achieving the best practice in the organization of healthcare for patients with malignant neoplasms. The research results demonstrate the variability and heterogeneity of data, the lack of unified methodological approaches. In turn, this prevents the formation of objective and reliable conclusions about adherence. To make rational strategic decisions on monitoring adherence to treatment, it is necessary to initiate large-scale studies, adopt uniform standard procedures and recommendations for assessing adherence.

Keywords: treatment adherence, compliance, anticancer drugs, anticancer medications, oral drugs, oral therapy

Acknowledgments. The authors wish to express their deepest gratitude to Aleksandra N. Finyakina for her contribution to the translation and adaptation of part of terms into Russian.

For citation: Agafonova JuA, Snegovoy AV, Omelyanovskiy VV. Key aspects of medication adherence to oral anticancer drugs: a literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):161–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-422>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Проблема приверженности лечению остается актуальной и труднорешаемой. Средний показатель долгосрочной приверженности любому лечению при хронических заболеваниях низкий и не превышает 50%. В то же время врачи склонны оценивать проблему отсутствия приверженности не в полной мере, преувеличивая показатели соблюдения режима, что не позволяет своевременно адаптировать процесс лечения [1, 2]. По определению ВОЗ, приверженность лечению (adherence) – это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни соответственно рекомендациям медицинского работника¹ [3]. Приверженность лечению подразумевает совместный подход к принятию решений, в идеале при коллегиальной модели отношений между пациентом и врачом, в отношении выбора лекарств, дозировки и частоты приема. Приверженность не является комплаентностью (комплаенсом) (compliance), которая, в свою очередь, подразумевает пассивную роль пациентов в получении и строгом и обязательном следовании указаниям в отношении лечения, и отличается от показателя непрерывности лечения (persistence), который относится к продолжительности времени от начала до прекращения терапии [4, 5].

¹ World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva: WHO; 2003. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=A42F312C76B262E3274DC192E5D8DFE7?sequence=1>.

Для пациентов со злокачественными новообразованиями вопрос приверженности лечению наиболее актуален при применении именно пероральных противоопухолевых лекарственных препаратов (ПОЛП). Преимуществами организации проведения терапии ПОЛП считаются уровень независимости пациента, снижение затрат на здравоохранение, возможность меньшего развития побочных эффектов и осложнений – что можно отнести к краткосрочным преимуществам. При этом ответственность за соблюдение режима назначенного лечения переносится на пациента. Данный фактор в ряде случаев становится слабой стороной – неправильное соблюдение режима в последующем отражается на долгосрочных показателях: течении заболевания и его клинических исходах. Таким образом, в перспективе преимущества пероральной терапии становятся не столь однозначными.

Несмотря на существенную значимость приверженности, даже при проведении регистрационных клинических исследований ПОЛП, аспектам приверженности уделяется недостаточно внимания. Данное утверждение нашло подтверждение в работе R. Lasala et al.: авторами был проведен анализ на предмет сообщения о приверженности лечению в ключевых работах и статьях по 30 ПОЛП из 56 клинических исследований. 11 клинических исследований (19,6%) содержали упоминание о приверженности лечению в основном документе или статье, 26 (46,4%) в дополнительном материале и 19 (33,9%) не содержали никаких упоминаний о приверженности. В этом контексте представляется убедительным предложение авторов

о необходимости включения показателей приверженности в документацию о клинической эффективности препаратов в обязательном порядке [6].

В отличие от оценки и контроля приверженности пациента при использовании терапии с иными формами введения препаратов, оценивать и контролировать пероральный прием достаточно сложно. По этой причине важность исследования и обобщения имеющихся данных о приверженности не вызывает сомнений, учитывая тенденцию к непрерывному появлению в практике новых пероральных препаратов, а также расширению показаний к применению пероральных ПОЛП для все большего числа злокачественных новообразований. Сегодня принято считать, что не менее 25% противоопухолевых препаратов предназначены для перорального применения, и в перспективе их доля будет только увеличиваться. Вместе с тем следует подчеркнуть, что глобального и всеобъемлющего перечня имеющихся на данный момент времени противоопухолевых препаратов, включая пероральные ПОЛП, не существует, что может быть связано с наличием разных источников и баз данных в разных странах, включая базы данных регуляторных органов, научных учреждений, национальные формуляры и другие источники, а также количеством быстро обновляющейся информации. Для разрешения данного вопроса P. Pantziarka et al. создали базу данных, где по состоянию на январь 2021 г. общее количество лицензированных противоопухолевых препаратов составило 270, из которых 243 (90%) были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), 168 (62%) одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) и 50 (19%) были одобрены для использования в различных странах Европы только в рамках национальных разрешений. Еще девять препаратов (3%) были одобрены в других частях мира, но не одобрены FDA, EMA или национальными агентствами в Европе [7]. Авторы не ставили своей целью получить данные отдельно о пероральных формах, однако по результатам других обзоров, включавших в анализ данные EMA и FDA, было установлено, что в общей сложности с 2006 по 2021 г. одобрено 80 пероральных форм ПОЛП, что не противоречит представлениям о примерной доле в 25% [8, 9].

В РФ наименования лекарственных препаратов, которые охватывают оказание помощи в рамках Программы государственных гарантий², утверждены в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП)³. При анализе перечня за 2021 г. в части утвержденных лекарственных форм препаратов по профилю «онкология» можно отметить, что по данному профилю включено в перечень 174 препарата с разными лекарственными формами, включая пероральные формы приема [10].

² Постановление Правительства РФ от 28.12.2021 №2505 (ред. от 14.04.2022) «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов».

³ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р (ред. от 30.03.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

В табл. 1 указана доля включенных в Перечень препаратов в зависимости от формы их применения.

Таким образом, почти половина в Перечне препаратов по профилю «онкология» имеет только пероральную форму применения или пероральную и иную форму. Однако, возможно, в ближайшем будущем доля пероральных препаратов превысит иные формы введения, включая внутривенные, учитывая колоссальное развитие в области разработок пероральных форм [9, 11]. Принимая во внимание данную тенденцию, необходимо учитывать также и различные аспекты безопасности применения пероральных ПОЛП. В работе K. Schlichtig выделяются такие ключевые аспекты безопасности при ведении пациента, принимающего пероральные ПОЛП, как обязательные рекомендации перед началом приема и обеспечение полноты информации пациенту, информирование о потенциальных лекарственных взаимодействиях, информирование о возможных побочных эффектах и их профилактике и лечению, аспектах хранения и обращения с препаратом и обязательная оценка и сохранение приверженности лечению [11]. Из чего можно сделать вывод, что вопрос сохранения приверженности – это один из глобальных вопросов безопасности пациента.

Целью статьи являлось обобщение наиболее важных аспектов в области приверженности терапии ПОЛП, анализ и оценка имеющихся наиболее достоверных и современных данных в этой области для определения мер, направленных на достижение наилучшей практики в организации здравоохранения пациентов со злокачественными новообразованиями.

ПРЕДПОЧТЕНИЯ ПАЦИЕНТА: ПЕРОРАЛЬНАЯ ИЛИ ВНУТРИВЕННАЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ

В зарубежных странах терапия пероральными формами ПОЛП в основном происходит на амбулаторном этапе. Данный фактор, несомненно, положительно влияет на уровень качества жизни пациента, и, учитывая, что пациенты в первую очередь заинтересованы в повышении качества жизни при равной эффективности лечения, число пациентов, выбирающих амбулаторную терапию пероральными ПОЛП, демонстрирует положительную тенденцию [12, 13].

● **Таблица 1.** Доля включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов ЛС, применяющихся по профилю «онкология», в зависимости от формы их применения

● **Table 1.** The share of drugs included in the Vital and Essential Drugs List (VED list) that are used in the field of oncology, depending on the form of their use

Только пероральная лекарственная форма (таблетки/капсулы)	Пероральная форма или иная лекарственная форма введения	Только иная форма введения (лиофилизат/порошок/раствор/концентрат и др.)
66 (38%)	13 (7%)	95 (55%)
79 (45%)		95 (55%)
174 (100%)		

По вопросу предпочтения пациентов в обеих позициях выбора существуют аргументы, представленные в следующих исследованиях. В многоцентровом исследовании [14] с включением 412 пациентов (пациенты с диагнозом «злокачественное новообразование легких» ($n = 161$), с диагнозом «злокачественное новообразование молочной железы» ($n = 251$)) авторы поставили цель изучить предпочтения пациентов в отношении пероральной и внутривенной химиотерапии в 64 клиниках. Пациентов анкетировали путем заполнения опросника из 16 пунктов, который они заполняли самостоятельно. Большинство (77,7%) отдали предпочтение пероральной терапии. 70,4% пациентов ответили, что пероральные лекарства меньше влияют на их повседневную жизнь ($p = 0,038$), что, несомненно, являлось основополагающим фактором окончательного выбора. Схожие факторы наиболее часто становятся причиной предпочтения пероральной терапии в когортах молодых пациентов, что связано с их лучшим функциональным и физиологическим статусом, отсутствием коморбидности и стремлением к большей независимости и индивидуальности в своей повседневной деятельности. Однако и в когортах пожилых пациентов с коморбидностью пациенты предпочитают пероральную терапию. Так, в рандомизированном исследовании IV фазы в группе пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого и медианой возраста 80 лет (72–89 лет) 44 пациента (71%) отдали предпочтение пероральному приему винорелбина ($p = 0,001$) [15].

В противоположность приведенным исследованиям по результатам проспективного многоцентрового исследования с включением пациенток с рецидивами рака яичников большинство (85,7%) предпочли внутривенную терапию. При этом средний возраст пациенток составил 71 год (от 65 до 87 лет), что не согласуется с результатами предпочтения терапии в когортах пожилых пациентов и также поставило вопросы перед авторами исследования. Такие результаты авторы связывают с особенностями клинических характеристик пациенток, включенных в исследование. Большинство пациенток уже проходили лечение ранее – 56,3% пациенток включены в исследование после второго или третьего рецидива заболевания, 32% имели четыре или более рецидива в анамнезе. Авторы трактуют предпочтение в пользу внутривенной терапии за счет предшествующего опыта лечения, в т. ч. субъективных ожиданий пациенток о предполагаемой токсичности и большей безопасности лечения в условиях стационара [16].

В этом контексте представляется наиболее убедительной обзорная статья D. Eek, в которую были включены 13 исследований по оценке предпочтения пациентов в пользу пероральной или внутривенной противоопухолевой терапии. В 11 включенных в обзор исследованиях (84,6%) сообщалось, что пациенты предпочитали пероральное лечение внутривенному. И только в двух исследованиях (15,4%) пациенты отдали предпочтение лечению внутривенными формами противоопухолевых препаратов [12].

Однако стоит также отметить существование определенной предвзятости в дизайне исследований, в связи

с которой предпочтение пероральных форм ПОЛП может превалировать, на что в своей статье обращает внимание R. Chekerov. В случаях, когда исследователи предлагали пациенту возможные варианты терапии и сравнивали при этом внутривенную форму препарата, как вариант «стандартной» терапии, с пероральной формой, представленной в качестве инновационного или нового варианта лечения, пациенты были склонны предпочитать «инновационный» пероральный препарат [16]. Таким образом, еще раз подчеркивается принцип необходимости коллегиальности в принятии решений для достижения максимальной эффективности, в т. ч. и приверженности лечению. При этом соблюдение максимальной объективности при донесении информации остается немаловажным фактором в принятии окончательного решения.

УРОВЕНЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Принято полагать, что пациент считается приверженным лечению пероральными ПОЛП при приеме от 80% запланированного назначенного лечения [17]. Данный уровень используется также во многих методах оценки приверженности, в частности системе мониторинга приема лекарственных средств (Medication Events Monitoring System, MEMS), где порог устанавливается на уровне 80% с диапазоном 67–95% [18]. Наряду с этим, при приеме пероральных ПОЛП уровень приверженности лечению в ряде исследований вариателен и требует дополнительного рассмотрения.

Авторами систематического обзора [19] с целью оценки вариативности частоты приверженности лечению при приеме капецитабина при различных злокачественных новообразованиях и факторов, влияющих на нее, был проведен обзор девяти статей. В ходе анализа установлено, что уровень приверженности лечению варьировал от 51,2 до 100% в зависимости от дизайна исследования, порога приверженности и метода валидации, а также продолжительности периода наблюдения. Авторы данного анализа [19] также обращают внимание на особенности в части включенных исследований. Считается известным тезис, что приверженность лечению уменьшается с течением времени приема препарата – чем дольше пациент принимает пероральное средство, тем менее у него сохраняется приверженность лечению. Так, в исследовании с включением 132 пациентов с колоректальным раком приверженность лечению снижалась в течение времени лечения и в общем составила 71,4% [20]. Однако в одном из исследований, включенных в систематический обзор [19], не было выявлено корреляции между уровнем приверженности пациентов и количеством проведенных циклов химиотерапии по схеме XELOX с включением капецитабина. Медиана приверженности составляла 93,5% ($n = 242$) в первом цикле лечения и 95,5% ($n = 229$) во втором цикле, увеличиваясь до 96,1% ($n = 148$) в восьмом цикле [21]. Вышеизложенное подчеркивает неоднозначность обобщения выводов об уровне приверженности среди различных когорт пациентов.

Наиболее достоверные выводы об уровне приверженности позволяют сделать данные, полученные в систематическом обзоре [22] с включением в анализ 63 исследований, где уровень приверженности лечению пероральными ПОЛП варьировал от 46 до 100%. Однако в этом обзоре J. Greer также отмечает, что достоверную оценку приверженности, даже с использованием методологии систематического обзора, при фактически имеющихся вариабельности и разнородности данных получить не представляется возможным. Тем не менее в целом авторы делают вывод, что значительная часть пациентов не склонна соблюдать предписанный режим лечения.

Результаты приведенных исследований демонстрируют разность в использовании эталонов при измерении показателя приверженности лечению и отсутствие стандартизации в данном вопросе. Так, в приведенной выше статье [22] авторы дифференцируют методы оценки по 8 категориям, где объективный метод оценки приверженности применялся только в единственном исследовании. Максимальный процент исследований использовал для оценки приверженности такой косвенный метод, как базы данных аптечных сетей и страховых компаний (32 исследования (50,8%). Однако в наиболее масштабном обзоре с включением данных из 60 статей авторы идентифицировали более 40 различных шкал оценки приверженности [23]. Таким образом, становится очевидна необходимость дальнейшего изучения клинически значимых пороговых значений при измерении отсутствия приверженности лечению, валидации шкал для конкретных когорт пациентов и заболеваний для повышения сопоставимости исследований и формирования объективных и достоверных выводов.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕСОБЛЮДЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

При всей значимости многочисленных исследований влияния определенных факторов на приверженность можно выделить несколько работ, рассматривающих влияние факторов в совокупности. В «зонтичном» обзоре [24] с включением 21 систематического обзора при 313 первичных исследованиях хронических заболеваний, включая злокачественные новообразования, авторы проанализировали факторы, влияющие на приверженность лечению. В обзоре были обобщены исследования с включением пациентов старше 16 лет, принимающих пероральные препараты для лечения хронических соматических заболеваний. Авторами были выделены 5 основных категорий факторов, которые соответствуют данным ВОЗ [3], влияющих на приверженность:

- социально-экономические факторы;
- факторы, связанные с лечением;
- факторы, связанные с заболеванием;
- факторы, связанные с пациентом;
- факторы, связанные с системой здравоохранения.

В ходе исследования было установлено, что имеющиеся данные достоверно свидетельствуют только в отношении корреляции приверженности и социально-эконо-

мических факторов, а также факторов, связанных с пациентом, – выявлено влияние на приверженность лечению ПОЛП в отношении финансового положения и дохода пациента, возраста и наличия коморбидности в виде диагностированного депрессивного заболевания. Так, было выявлено, что в когорте пациентов, принимающих пероральные ПОЛП, люди среднего возраста (45–60 лет) более привержены лечению, чем пожилые (более 75 лет) и молодые люди (менее 45 лет). А в отношении влияния коморбидности на приверженность лечению была установлена корреляция в отношении наличия диагностированной депрессии и отрицательного эффекта заболевания на приверженность. A. Gast et al. оценивали в данной статье направление эффекта (положительный эффект на приверженность, отрицательный эффект на приверженность, непостоянная направленность эффекта, направление воздействия не указано или указано неопределенно), а также доказательства эффекта (надежные доказательства воздействия, частичные свидетельства воздействия, вероятно, нет воздействия, неопределенное воздействие) по каждому из факторов. Стоит отметить, что в отношении факторов, связанных с терапией (частота, продолжительность терапии и др.), и факторов, связанных с заболеванием (продолжительность заболевания), корреляции с приверженностью лечению выявлено не было. Данные в отношении пероральных ПОЛП и влияния различных факторов обобщены и адаптированы в *табл. 2*.

Наиболее подробно аспекты приверженности изучены у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы и предстательной железы [25–28]. Результаты анализа факторов, определяющих приверженность, в данных исследованиях подтверждают результаты обзора A. Gast. Вышеперечисленные категории факторов, оказывающих влияние на приверженность пациентов лечению пероральными ПОЛП, были выявлены у пациентов со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта [29]. В данный анализ были включены пациенты с медианой возраста 60 лет, которые принимали по крайней мере один пероральный ПОЛП по поводу одного из заболеваний: колоректальный рак ($n = 10$), гепатоцеллюлярная карцинома ($n = 3$), гастроинтестинальная стромальная опухоль ($n = 3$) и нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы ($n = 1$). В данном исследовании авторы также определили пять категорий факторов, которые в целом аналогичны классификации факторов ВОЗ и данным работы A. Gast. Однако авторы особо отмечают, что в статье отдельно идентифицированы факторы, связанные с субъективным опытом и представлениями пациента о лечении, обращая внимание на важность проблемы доступности информации пациенту о лечении и формировании коллегиальной модели построения общения между врачом и пациентом, что подтверждается и другими данными [30]. Необходимо также подчеркнуть рассмотрение именно субъективного опыта в качестве основного фактора, влияющего на приверженность лечению, и в ряде других исследований [31–34].

В итоге рассмотрения данного вопроса можно констатировать единство взглядов исследователей, что поиск

факторов, влияющих на приверженность лечению, необходим для идентификации когорты пациентов, имеющих риски несоблюдения режима, для заблаговременной адаптации процесса лечения. В то же время значительная часть исследований факторов приверженности и причин ее несоблюдения при проведении лечения ПОЛП

характеризуется небольшой выборкой пациентов, низким методологическим качеством и различными пороговыми значениями приверженности. Именно поэтому авторы вышеизложенных и других статей [35] обращают внимание и делают выводы о необходимости проведения масштабных многоцентровых исследований с включением

● **Таблица 2.** Синтез доказательств анализируемых факторов в отношении пациентов, принимающих пероральную противоопухолевую терапию [24]

● **Table 2.** Synthesis of evidence for analyzed factors in patients taking oral anticancer therapy (adapted from [24])

Факторы		Направление эффекта	Доказательства эффекта
Социально-экономические	Образование	положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
	Работа	-	-
	Этническая принадлежность	белокожие пациенты > темнокожие пациенты	неопределенное воздействие
		белокожие пациенты > азиаты	вероятно, нет воздействия
		белокожие пациенты > латиноамериканцы	вероятно, нет воздействия
		белокожие пациенты > небелокожие пациенты	неопределенное воздействие
		афроамериканцы > другие этнические группы	неопределенное воздействие
		небелокожие пациенты > другие этнические группы	неопределенное воздействие
	Финансовое положение/доход	положительный эффект на приверженность	частичные свидетельства воздействия
	Социально-экономический статус	направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
	Женат/замужем или живет в паре	отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
направление воздействия не указано или указано неопределенно		вероятно, нет воздействия	
Социальная поддержка	направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие	
	положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие	
Связанные с лечением	Продолжительность терапии	отрицательный эффект на приверженность	вероятно, нет воздействия
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
		1 год > 3 или 5 лет	вероятно, нет воздействия
		более 2 лет > 0–2 лет	вероятно, нет воздействия
	Частота приема	-	-
	Количество принимаемых таблеток в день	-	-
	Количество таблеток	направление воздействия не указано или указано нечетко	неопределенное воздействие
		2 > 1	неопределенное воздействие
	Прием других препаратов	положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
Прием лекарств во время еды	отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие	
Связанные с заболеванием	Продолжительность заболевания	отрицательный эффект на приверженность	вероятно, нет воздействия
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	вероятно, нет воздействия

● **Таблица 2 (окончание).** Синтез доказательств анализируемых факторов в отношении пациентов, принимающих пероральную противоопухолевую терапию [24]

● **Table 2 (ending).** Synthesis of evidence for analyzed factors in patients taking oral anticancer therapy (adapted from [24])

Факторы		Направление эффекта	Доказательства эффекта
Связанные с пациентом	Возраст (число лет)	средний возраст > пожилой возраст (≥ 75) > молодой возраст (≤ 45)	частичные свидетельства воздействия
		средний возраст (41–60) > другие	неопределенное воздействие
		менее 45 < другие	неопределенное воздействие
		менее 46 или более 85 > другие	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	-
		отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		направление воздействия не указано или указано неопределенно	неопределенное воздействие
		-	неопределенное воздействие
	Коморбидность (в целом)	индекс коморбидности Чарлсона: положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		отрицательный эффект на приверженность	-
		-	неопределенное воздействие
	Коморбидность (соматические заболевания)	-	-
	Коморбидность (психические заболевания)	-	-
	Коморбидность (депрессия)	отрицательный эффект на приверженность	частичные свидетельства воздействия
	Женский пол	отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
положительный эффект на приверженность		неопределенное воздействие	
направление воздействия не указано или указано неопределенно		неопределенное воздействие	
Связанные с системой здравоохранения	Соплатежи	менее 10 долл. > более 10 долл.	неопределенное воздействие
		положительный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
		отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
	Стоимость лекарств	отрицательный эффект на приверженность	неопределенное воздействие
	Медицинская страховка	-	-

большой выборки пациентов и увеличения количества достоверных доказательств для последующего внедрения полученных знаний в клиническую практику.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ

Несоблюдение приверженности лечению обуславливает возникновение неблагоприятных клинических исходов. Так, отсутствие или низкая приверженность лечению меняют процессы фармакокинетики и фармакодинамики перорального препарата, что, в свою очередь, влияет на клинические исходы и течение заболевания [36]. Наиболее полно характеризуют рассматриваемый вопрос приверженности и клинических исходов в исследованиях с включением пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) [37–39]. Корреляция приверженности лечению пациентов с ХМЛ и ответа

на терапию научно доказана и не вызывает сомнений, что нашло отражение в клинических рекомендациях по данному заболеванию [40]. Так, учитывая, что, по данным многих исследований, для иматиниба достижение адекватного (молекулярного) ответа сопряжено с уровнем приверженности не менее 90%, в клинических рекомендациях многократно обращается внимание на оценку приверженности пациента при отсутствии оптимального ответа и строгий контроль в ходе лечения.

Систематическое изложение изучаемого вопроса представлено и для других злокачественных новообразований. Так, целью систематического обзора A. Inotai являлось изучение влияния отсутствия приверженности лечению эндокринной терапией на клинические исходы (выживаемость, безрецидивная выживаемость, метастазирование и рецидив) при неметастатическом раке молочной железы [40]. Авторы включили 12 исследований

с вариабельностью количества включенных в исследование пациентов от 311 до 9 557. Авторами получены статистически значимые результаты корреляции отсутствия приверженности лечению и таких клинических исходов, как метастазирование (ОР в диапазоне от 1,6 до 5; $p < 0,05$), рецидив рака молочной железы (ОР в диапазоне от 1,7 до 2,9; $p < 0,01$), худшая безрецидивная выживаемость (ОР 4,24; $p < 0,001$) и смертность (ОР/ОШ в диапазоне от 1,2 до 9,5; $p < 0,05$).

Приверженность при злокачественном новообразовании молочной железы также изучалась в проведенном С. Walsh систематическом обзоре [41] с включением 66 исследований. Целью авторов было обобщить доказательства корреляции отсутствия приверженности лечению и различных клинических исходов в когорте пациентов старше 50 лет. В обзор и метаанализ были включены исследования по различным заболеваниям, из которых два исследования были посвящены злокачественным новообразованиям – в обоих исследованиях оценивалась приверженность лечению эндокринной терапией у пациенток со злокачественным новообразованием молочной железы. Согласно данным метаанализа оптимальная приверженность пациентов лечению (при пороговом значении 80%) была ассоциирована со снижением долгосрочного риска смертности на 21% по сравнению с низкой приверженностью (скорректированное ОР 0,79, 95% ДИ 0,63, 0,98, $p = 0,03$).

В то же время изучаемый вопрос получил дальнейшее развитие в работах с включением пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Так, R. Lasala et al. поставили целью систематического обзора с включением 42 исследований (22 109 пациентов) оценить степень, в которой пациенты с лучшей приверженностью лечению имели лучшие клинические результаты среди пациентов со злокачественными новообразованиями [39]. Из 42 исследований 14 были посвящены оценке клинических исходов у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями и 28 включали когорты пациентов с гематологическими заболеваниями. Несмотря на высокую разнородность включенных исследований, авторы отмечают статистически значимую корреляцию приверженности лечению и достижению пациентами лучших клинических исходов в сравнении с пациентами с отсутствием приверженности лечению в большинстве включенных в обзор исследований (в 14 из 28 исследований гематологических заболеваний и в 7 из 14 исследований в области солидной онкологии). По данным J. Greer [22], низкая приверженность лечению пероральными ПОЛП в анализируемых в систематическом обзоре исследованиях также ассоциировалась с неблагоприятными исходами заболевания, включая показатели вероятности ответа на терапию и смертность.

Основываясь на перечисленных исследованиях, необходимость контроля и соблюдения приверженности как одного из основополагающих факторов достижения наилучших результатов терапии онкологических пациентов очевидна. Однако по-прежнему актуальным остается вопрос, каким образом достичь трансформации

предписания соблюдения и контроля приверженности из разряда рекомендаций в реальную клиническую практику.

ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ ОТСУТСТВИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Несоблюдение режима лечения несет в себе значительное бремя не только для пациента, но и для системы здравоохранения. В настоящее время имеется незначительное количество исследований, в которых наиболее раскрыта проблема экономического бремени несоблюдения приверженности лечению. В наиболее масштабной статье – систематическом обзоре R. Cutler et al. поставили целью определение экономических последствий несоблюдения приверженности лечению для нескольких групп заболеваний, включая злокачественные новообразования [42]. В анализ было включено 79 исследований, в которых оценивалось экономическое бремя отсутствия приверженности лечению по 14 группам заболеваний. Затраты, связанные с несоблюдением приверженности лечению по «всем причинам», варьировались от 5 271 до 52 341 долл. В двух исследованиях, включенных в данный систематический обзор, оценивалось влияние несоблюдения приверженности лечению при злокачественных новообразованиях. В одном исследовании сообщалось об общих ежегодных затратах при несоблюдении приверженности в размере 119 416 долл. Во втором исследовании авторы анализировали затраты в зависимости от подгрупп по уровню приверженности. В подгруппах с самой низкой приверженностью (<50% и 50–90%) выявили самые высокие показатели расходов на здравоохранение (162 699 и 67 838 долл.). Данная динамика прослеживалась в отношении расходов как на амбулаторном, так и на стационарном этапе лечения.

Авторы обзора отмечают, что последствия несоблюдения приверженности лечению, включая экономические, будут продолжать расти по мере роста бремени хронических заболеваний в мире. А влияние на показатели приверженности лечению позволит значительно сократить расходы систем здравоохранения при достижении в то же время максимально лучших результатов в лечении пациентов. Тем не менее нельзя не согласиться с R. Cutler et al., которые обращают внимание, что исследования, оценивающие экономические последствия несоблюдения приверженности лечению, имеют разное методологическое качество, что затрудняет использование полученных данных для быстрого изменения текущей практики в организации здравоохранения пациентов, в т. ч. и получающих терапию пероральными ПОЛП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный обзор показывает, что проблема приверженности лечению ПОЛП изучается достаточно широко, однако нельзя не заметить, что при кажущейся обширности исследований еще многие аспекты и механизмы требуют дополнительного рассмотрения.

Однозначным является факт наличия центральной роли в соблюдении режима лечения не только у пациентов, но и лиц, задействованных в системе здравоохранения. Роль медицинских работников и организаторов здравоохранения колоссальна и заключается в консультационной поддержке, курации по вопросам приверженности, мониторинге показателей приверженности, нормативном регулировании вопроса, в т. ч. обновлении данных о приверженности в клинических рекомендациях, и многих других аспектах. Соответствующие выводы прослежены в работе L. Levit [8] – в статье определен перечень действий, которые являются основополагающими для достижения лучшей приверженности лечению пероральными ПОЛП именно со стороны организации и проведения терапии (финансирование и поддержка исследований по изучению приверженности лечению пероральными ПОЛП, поддержка со стороны онкологических организаций и сообществ, оценка приверженности на этапах разработки лекарственного препарата фармацевтическими компаниями и др.).

Однако изучение приведенных в статье обзоров и исследований позволяет сделать вывод, что в настоящее время объективно осуществить контроль и оценку приверженности достаточно трудно – существующие данные переменны, разнородны и трудносопоставимы. По результатам проведенного M. Murphy et al. систематического обзора авторы также акцентируют внимание, что на данный момент не существует надежных оценок мероприятий, направленных на оптимизацию назначения лекарственных препаратов и приверженности лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями [43]. Следовательно, становится очевидной необходимость достижения консенсуса в различных аспектах приверженности.

При всей ценности исследований, включенных в данный обзор, они не исчерпывают многие проблемы, значение которых повысилось в последнее время. Новые трудности в достижении оптимальной приверженности внесла пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019),

что, без сомнения, продолжает отрицательно отражаться на процессе лечения пациентов, в т. ч. и получающих пероральную терапию ПОЛП [44, 45]. В настоящее время инициированы исследования по поиску новых оптимальных стратегий достижения приверженности у пациентов со злокачественными новообразованиями – из них продолжается набор пациентов в наиболее масштабные исследования II/III фазы, изучающие роль телемедицинских технологий в улучшении параметров приверженности лечению у пациенток, получающих гормональную терапию по поводу рака молочной железы (NCT04379570, NCT04054557)⁴.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ определяет основные области, требующие прогрессивного изучения и оптимизации для повышения приверженности пероральным ПОЛП у пациентов со злокачественными новообразованиями на основе наиболее значимых, современных и актуальных данных, демонстрирует ценность наблюдения за детерминантами приверженности в целом. Данные, полученные в ходе данного обзора, призваны помочь организаторам здравоохранения в области онкологии адаптировать существующую практику в соответствии с обозначенными в обзоре аспектами соблюдения приверженности лечению. На основе наиболее достоверных и значимых данных онкологическим сообществом должны быть инициированы масштабные исследования аспектов приверженности, приняты меры для разработки стандартных процедур и рекомендаций, а также стратегические решения по контролю приверженности для устранения этого значимого пробела в лечении злокачественных новообразований.



Поступила / Received 05.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 08.02.2023

Принята в печать / Accepted 09.11.2023

⁴ По данным базы регистрации клинических исследований ClinicalTrials.gov [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov>.

Список литературы / References

- Zaugg V, Korb-Savoldelli V, Durieux P, Sabatier B. Providing physicians with feedback on medication adherence for people with chronic diseases taking long-term medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD012042. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012042.pub2>.
- Лукина ЮВ, Кутишенко НП, Марцевич СЮ, Шепель РН, Драпкина ОМ. Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций: методические рекомендации. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):42–60. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2020/3/downloads/ru/1230549482020032042>. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Shepel RN, Drapkina OM. Methodological recommendations: "Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations". *Профилактическая Медицина*. 2020;23(3):42–60. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/profilakticheskaya-meditsina/2020/3/downloads/ru/1230549482020032042>.
- Домбровский ВС, Омеляновский ВВ. Вопросы изучения приверженности лечению: критерии оценки и терминология. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015;(2):16–23. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2015/2>. Dombrovskiy VS, Omelyanovskiy VV. Study of the adherence to treatment: evaluation criteria and terminology. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2015;(2):16–23. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2015/2>.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44–47. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x>.
- Lasala R, Santoleri F, Romagnoli A, Abrate P, Musicco F, Costantini A. Medication adherence reporting in pivotal clinical trials: overview of oral oncological drugs. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2023;30(6):328–332. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2021-002998>.
- Pantziarka P, Capistrano IR, De Potter A, Vandeborne L, Bouche G. An Open Access Database of Licensed Cancer Drugs. *Front Pharmacol*. 2021;12:627574. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.627574>.
- Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, van Dyk M, Huisinga W, Michelet R et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(4):441–464. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03014-8>.
- Levit LA, Arora S, Kluetz PG, Magnuson A, Rahman A, Harvey RD. Call to Action for Improving Oral Anticancer Agent Adherence. *J Clin Oncol*. 2022;40(10):1036–1040. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02529>.
- Перечень жизненно необходимых важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2021 год. *Злокачественные опухоли*.

- 2021;11(3s2-1):598–608. Режим доступа: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/884>.
List of Vital and Essential Medicines, 2021. *Malignant Tumours*. 2021;11(3s2-1):598–608. (In Russ.) Available at: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/884>.
10. Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116:775–782. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0775>.
 11. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1609–1621. <https://doi.org/10.2147/PPA.S106629>.
 12. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:239–245. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdj023>.
 13. Ciruelos EM, Diaz MN, Isla MD, López R, Bernabé R, González E et al. Patient preference for oral chemotherapy in the treatment of metastatic breast and lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28:e13164. <https://doi.org/10.1111/ecc.13164>.
 14. Dazzi C, Gamboni A, Delmonte A, Rosetti F, Verlicchi A, Papi M et al. Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in the treatment of advanced NSCLC: A phase IV study. *J Clin Oncol*. 2017;35:e20676–e20676. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e20676.
 15. Chekerov R, Harter P, Fuxius S, Hanker LC, Woelber L, Müller L et al. Preference of elderly patients' to oral or intravenous chemotherapy in heavily pre-treated recurrent ovarian cancer: final results of a prospective multicenter trial. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2017;4:6. <https://doi.org/10.1186/s40661-017-0040-2>.
 16. Rega ML, Calabrese C, Tortorella P, de Waure C, Damiani G. The Adherence's indicators of cancer patients to oral chemotherapy. A systematic literature review. *Prof Inferm*. 2018;71:67–78. <https://doi.org/10.7429/pi.2018.712067>.
 17. Hartman L, Lems WF, Boers M. Outcome measures for adherence data from a medication event monitoring system: A literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44:1–5. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12757>.
 18. Puspitasari AW, Kristina SA, Prabandari YS. Overview of Adherence and Influencing Factors to Capecitabine In Cancer Patients: Systematic Review. *Int J Pharm Res*. 2021;13. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2021.13.01.476>.
 19. Chen Y, Wu X, Xian X, Zhang Y, Gong N, Qin H et al. Adherence to oral chemotherapy among colorectal cancer patients: A longitudinal study. *Eur J Oncol Nurs*. 2020;48:101822. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2020.101822>.
 20. Kawakami K, Nakamoto E, Yokokawa T, Sugita K, Mae Y, Hagino A et al. Patients' self-reported adherence to capecitabine on XELOX treatment in metastatic colorectal cancer: findings from a retrospective cohort analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:561–567. <https://doi.org/10.2147/PPA.S80327>.
 21. Greer JA, Amoyal N, Nisotel L, Fishbein JN, MacDonald J, Stagl J et al. A Systematic Review of Adherence to Oral Antineoplastic Therapies. *Oncologist*. 2016;21:354–376. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0405>.
 22. Nguyen T-M-U, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:427–445. <https://doi.org/10.1111/bcp.12194>.
 23. Gast A, Mathes T. Medication adherence influencing factors – an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2019;8:112. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1014-8>.
 24. Iacorossi L, Gambalunga F, De Domenico R, Serra V, Marzo C, Carlini P. Qualitative study of patients with metastatic prostate cancer to adherence of hormone therapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2019;38:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.11.004>.
 25. Pilon D, LaMori J, Rossi C, Durkin M, Ghelertier I, Ke X et al. Medication adherence among patients with advanced prostate cancer using oral therapies. *Future Oncol*. 2022;18:231–243. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0992>.
 26. Wells KJ, Pan TM, Vázquez-Otero C, Ung D, Ustjanauskas AE, Muñoz D et al. Barriers and facilitators to endocrine therapy adherence among underserved hormone-receptor-positive breast cancer survivors: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 2016;24:4123–30. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3229-8>.
 27. Verbrugge M, Verhaeghe S, Decoene E, De Baere S, Vandendorpe B, Van Hecke A. Factors influencing the process of medication (non-)adherence and (non-)persistence in breast cancer patients with adjuvant anti-hormonal therapy: a qualitative study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26(2):e12339. <https://doi.org/10.1111/ecc.12339>.
 28. Nizet P, Toucheffeu Y, Pecout S, Cauchin E, Beaudouin E, Mayol S et al. Exploring the factors influencing adherence to oral anticancer drugs in patients with digestive cancer: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 2022;30:2591–2604. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06663-2>.
 29. Elston Lafata J, Nguyen B, Staresinic C, Johnson M, Gratie D, Muluneh B. Interpersonal communication-, education- and counselling-based interventions to support adherence to oral anticancer therapy: a systematic review. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(2):358–369. <https://doi.org/10.1177/10781552211073576>.
 30. Kaptein AA, Schoones JW, van der Meer PB, Matsuda A, Murray M, Heimans L et al. Psychosocial determinants of adherence with oral anticancer treatment: "we don't need no education". *Acta Oncol*. 2021;60:87–95. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1843190>.
 31. Talens A, Guilabert M, Lumbreras B, Aznar MT, López-Pintor E. Medication Experience and Adherence to Oral Chemotherapy: A Qualitative Study of Patients' and Health Professionals' Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(8):4266. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084266>.
 32. Dowling M, Hunter A, Biesty L, Meskell P, Conway A, O'Boyle G et al. Driving and Disabling Factors of Noncurative Oral Chemotherapy Adherence: A Qualitative Evidence Synthesis. *Oncol Nurs Forum*. 2019;46:16–28. <https://doi.org/10.1188/19.ONF.16-28>.
 33. Janse S, Janssen E, Huwig T, Basu Roy U, Ferris A, Presley CJ et al. Line of therapy and patient preferences regarding lung cancer treatment: a discrete-choice experiment. *Curr Med Res Opin*. 2021;37:643–653. <https://doi.org/10.1080/030077995.2021.1888707>.
 34. Skrabal Ross X, Gunn KM, Suppiah V, Patterson P, Olver I. A review of factors influencing non-adherence to oral antineoplastic drugs. *Support Care Cancer*. 2020;28:4043–4050. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05469-y>.
 35. Cardoso E, Csajka C, Schneider MP, Widmer N. Effect of Adherence on Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Oral Targeted Anticancer Drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1–6. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0571-z>.
 36. Santoleri F, Lasala R, Ranucci E, La Barba G, Di Lorenzo R, Vetrò A et al. Medication Adherence to Tyrosine Kinase Inhibitors: 2-Year Analysis of Medication Adherence to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia and Correlation with the Depth of Molecular Response. *Acta Haematol*. 2016;136:45–51. <https://doi.org/10.1159/000444626>.
 37. Boons CCLM, Timmers L, Janssen JJWM, Westerweel PE, Blijlevens NMA, Smit WM et al. Response and Adherence to Nilotinib in Daily practice (RAND study): an in-depth observational study of chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76:1213–1226. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02910-3>.
 38. Lasala R, Santoleri F. Association between adherence to oral therapies in cancer patients and clinical outcome: A systematic review of the literature. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:1999–2018. <https://doi.org/10.1111/bcp.15147>.
 39. Аль-Ради ЛС, Виноградова ОЮ, Кузьмина ЛА, Ломаиа ЕГ, Мартынкевич ИС, Морозова ЕВ и др. *Хронический миелоидный лейкоз: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/04/hronicheskij-mieloidnyj-lejkoz.pdf>.
 40. Inotai A, Agh T, Maris R, Erdösi D, Kovács S, Kató Z et al. Systematic review of real-world studies evaluating the impact of medication non-adherence to endocrine therapies on hard clinical endpoints in patients with non-metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021;100(10159):102264. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102264>.
 41. Walsh CA, Cahir C, Tecklenborg S, Byrne C, Culbertson MA, Bennett KE. The association between medication non-adherence and adverse health outcomes in ageing populations: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2464–2478. <https://doi.org/10.1111/bcp.14075>.
 42. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8:e016982. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016982>.
 43. Murphy M, Bennett K, Ryan S, Hughes CM, Lavan AH, Cadogan CA. A systematic scoping review of interventions to optimise medication prescribing and adherence in older adults with cancer. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18:2392–2402. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.04.011>.
 44. Talens A, López-Pintor E, Bejerano M, Guilabert M, Aznar MT, Aznar-Lou I et al. Influence of the COVID-19 Pandemic on Adherence to Orally Administered Antineoplastics. *J Clin Med*. 2022;11(9):2436. <https://doi.org/10.3390/jcm11092436>.
 45. Cheli S, Lam WW, Estapé T, Winterling J, Bahcivan O, Andritsch E et al. Risk perception, treatment adherence, and personality during COVID-19 pandemic: An international study on cancer patients. *Psychooncology*. 2022;31(1):46–53. <https://doi.org/10.1002/pon.5775>.

Вклад авторов:

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

These authors contributed equally to this work.

Информация об авторах:

Агафонова Юлия Андреевна, специалист отдела способов оплаты медицинской помощи Управления экономики и финансирования здравоохранения, Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи; 109028, Россия, Москва, Хохловский пер., д. 10/5; аспирант кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; SPIN-код: 6317-0280; agafonova@rosmedex.ru

Снеговой Антон Владимирович, д.м.н., профессор кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; заведующий отделом лекарственного лечения опухолей, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1; SPIN-код: 8398-2396

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, генеральный директор, Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи; 109028, Россия, Москва, Хохловский пер., д. 10/5; руководитель Центра финансов здравоохранения, Научно-исследовательский финансовый институт; 127006, Россия, Москва, Настасьинский пер., д. 3/2; заведующий кафедрой экономики, управления и оценки технологий здравоохранения, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; Researcher ID: P-6911-2018; Author ID: 6507287753; SPIN-код: 1776-4270

Information about the authors:

Julia A. Agafonova, Specialist of Department of Payment Methods for Medical Care, Administration of Economics and Health Care Financing, Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 10/5, Khokhlovskiy Lane, Moscow, 109028, Russia; Postgraduate Student, Chair of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; agafonova@rosmedex.ru

Anton V. Snegovoy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; Head of Department of Drug Antitumor Treatment, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Centre; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Vitaly V. Omelyanovskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director General, Center for Healthcare Quality Assessment and Control; 10/5, Khokhlovskiy Lane, Moscow, 127006, Russia; Head of the Center for Healthcare Finance, Financial Research Institute; 3/2, Nastasyinskiy Lane, Moscow, 127006, Russia; Chief of Chair of Economics, Management and Evaluation of Healthcare Technologies, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Researcher ID: P-6911-2018

Роль дурвалумаба в терапии опухолей желчевыводящих путей

Е.В. Ледин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>, ledin@inbox.ru

В.И. Столяров², <https://orcid.org/0000-0003-1032-3818>, vladimir_stolyarov1@mail.ru

¹ Клиническая больница №2 АО «Группа компаний «Медси»; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

Резюме

Злокачественные новообразования желчевыводящих путей являются высокоагрессивными опухолями, с 5-летней выживаемостью при распространенных формах – не более 2–7%. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в РФ опухоли желчевыводящих путей составляют около 2%. Долгое время терапевтические опции в данной локализации были крайне ограниченными. Неизменным стандартом первой линии терапии с 2010 г., основываясь на данных исследования ABC-02, являлась комбинация GemCis. Добавление анти-PD-L1-ингибитора дурвалумаба к цитостатическому дулету GemCis, по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы TOPAZ-1, впервые за двенадцать лет позволило обновить стандарт первой линии терапии распространенной формы аденокарциномы билиарного тракта, достигнув медианы выживаемости 12,9 мес. (11,6–14,1) в сравнении с 11,3 мес. (10,1–12,5) в группе плацебо (ОР 0,76 [0,64–0,91]). Частота объективного ответа составила 26,7% в группе дурвалумаба в сравнении с 18,7% в группе плацебо. Также было продемонстрировано, что медиана выживаемости сильно зависит от наилучшего достигнутого противоопухолевого ответа. Так, у пациентов в группе дурвалумаба с частичным/полным ответом медиана выживаемости составила 19,5 мес. (95% ДИ: 15,7–28,3), при стабилизации заболевания – 13,6 мес. (95% ДИ: 12,2–14,7), а при прогрессировании заболевания – 5,7 мес. (95% ДИ: 3,6–8,9). В данной статье описаны особенности опухолевого микроокружения и иммуногенности холангиокарциномы, приведены исследования ранних фаз иммунотерапии дурвалумабом и тремелимумабом, выполнен подробный разбор ключевого исследования TOPAZ-1. Также в статье описан клинический случай, демонстрирующий продолжительный контроль рецидивной холангиокарциномы в течение 2 лет, благодаря существенным достижениям в терапии холангиокарциномы в виде внедрения иммунотерапии дурвалумабом, таргетной терапии ивосиденибом и применения новой методики локальной радиоэмболизации.

Ключевые слова: холангиокарцинома, аденокарциномы желчных путей, билиарный рак, метастатический рак, дурвалумаб, тремелимумаб, иммунотерапия, радиоэмболизация

Для цитирования: Ледин ЕВ, Столяров ВИ. Роль дурвалумаба в терапии опухолей желчевыводящих путей. *Медицинский совет.* 2023;17(22):172–180. <https://doi.org/10.21518/ms2023-438>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of durvalumab in the treatment of biliary tract tumors

Evgeniy V. Ledin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>, ledin@inbox.ru

Vladimir I. Stolyarov², <https://orcid.org/0000-0003-1032-3818>, vladimir_stolyarov1@mail.ru

¹ Clinical Hospital No. 2 JSC “Medsi Group of Companies”; 5, Bldg. 4, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia

² Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

Abstract

Malignant biliary tract tumors are highly aggressive, with a 5-year survival rate in advanced disease 2–7%. During last decade therapeutic options for treatment biliary cancer were extremely limited. The unchanged standard of first-line therapy since 2010, based on ABC-02 trial, has been GemCis combination. The TOPAZ-1 phase III trial for the first time for last 12 years reported a survival benefit with the antiprogrammed death cell ligand 1 (anti-PD-L1) durvalumab in combination with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced biliary tract cancer, achieving a median survival of 12.9 months (11.6–14.1) compared to 11.3 months (10.1–12.5) in the placebo group (RR 0.76 [0.64–0.91]). The objective response rate was 26.7% in the durvalumab group compared with 18.7% in the placebo group. Median of overall survival is highly dependent on the best antitumor response achieved, with patients in the durvalumab group with a partial/complete response having a median survival of 19.5 months (95% CI: 15.7–28.3), with stable disease 13.6 months (95% CI: 12.2–14.7), and with progression disease 5.7 months (95% CI: 3.6–8.9). This article describes the features of the tumor microenvironment and immunogenicity of cholangiocarcinomas, provides studies of the early phases of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab, and provides a detailed analysis of the key study

TOPAZ-1. In addition, we describe a clinical case that demonstrates long-term disease of advanced cholangiocarcinoma due to impact of significant advances in the modern treatment of cholangiocarcinoma with the introduction of immunotherapy with durvalumab, targeted therapy and the use of a new technique of local radioembolization.

Keywords: cholangiocarcinoma, biliary tract adenocarcinomas, biliary cancer, metastatic cancer, durvalumab, tremelimumab, immunotherapy, radioembolization

For citation: Ledin EV, Stolyarov VI. The role of durvalumab in the treatment of biliary tract tumors. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):172–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-438>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли печени и желчевыводящих путей занимают около 2% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации [1]. Аденокарцинома билиарного тракта берет начало из эпителиальных клеток желчных путей и диагностируется в 10–15% случаев всех первичных злокачественных новообразований печени, являясь второй по распространенности опухолью печени после гепатоцеллюлярной карциномы [2, 3]. В силу первично бессимптомного характера течения, трудностей диагностики и тяжести состояния пациентов в дебюте заболевания к моменту постановки диагноза радикальное хирургическое лечение возможно только в ≈10–30% случаев [2, 4, 5]. Согласно анализу C. Neuzillet et al., который включил в себя более 3,5 тыс. пациентов с впервые выявленной холангиокарциномой во Франции в период с 2014 по 2015 г., в 24% случаев больные умерли в госпитале первого контакта, а из выписанных пациентов только 35% подверглись специфическому противоопухолевому лечению (11% – хирургия, 23,8% – паллиативная химиотерапия), остальные 65% были направлены на симптоматическую терапию [6]. Распространенная холангиокарцинома является высокоагрессивной опухолью с неблагоприятным прогнозом, 5-летняя выживаемость у данной группы пациентов не превышает 2–7% [7, 8].

Долгое время возможности системной терапии распространенного билиарного рака были крайне ограниченными [9]. Схема GemCis (гемцитабин + цисплатин) являлась стандартом терапии первой линии с 2010 г., основываясь на данных британского исследования ABC-02 и продемонстрировав медиану общей выживаемости 11,7 мес., в сравнении с 8,1 мес. при монотерапии гемцитабином [10]. Более глубокое понимание генетических механизмов развития холангиокарциномы в последние годы позволило найти такие таргетируемые драйверные мутации, как IDH1, FGFR2, RET, NTRK, BRAF V600E и др., что сделало холангиокарциному одной из самых «интересных» опухолей в отношении молекулярно-направленной терапии, однако даже при использовании расширенных генетических исследований выявить таргетируемую мутацию удается не более чем в 40% случаев [11–14]. Существенно изменить парадигму лечения холангиокарциномы и обновить стандарт первой линии терапии впервые на протяжении более чем десяти прошедших лет удалось благодаря внедрению иммунотерапии дурвалумабом и добавлению его к цитостатическому дуплету GemCis [15, 16].

ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ И ИММУНОГЕННОСТИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

Опухолевое микроокружение холангиокарциномы примечательно выраженной десмопластической реакцией и преобладанием в нем активированных опухоль-ассоциированных фибробластов (ОАФ) [17]. ОАФ играют существенную роль в увеличении потенциала пролиферации и инвазии опухолевых клеток холангиокарциномы, стимулируя опухолевый ангиогенез и рост патологических лимфатических капилляров, что способствует раннему метастазированию. Также велика роль ОАФ в создании иммуносупрессивной среды путем секреции провоспалительных агентов и привлечения опухоль-ассоциированных макрофагов, которые способствуют механизму иммунного ускользания [18]. Другой важной особенностью иммуносупрессивного микроокружения является то, что такие ключевые клетки противоопухолевого иммунитета, как цитотоксические CD8⁺-лимфоциты, преимущественно инфильтрируют фиброзные септы и периферические участки опухоли в сравнении с центральными участками опухоли. Клетки врожденного противоопухолевого иммунитета – NK-клетки элиминируются из опухолевого массива и не способны выполнять свою функцию [18]. Непосредственно опухолевая ткань преимущественно насыщена регуляторными Т-лимфоцитами, на поверхности которых наблюдается гиперэкспрессия PD-1 (programmed cell death protein 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), ответственных за иммуносупрессивный эффект [19]. Именно эти факторы способствуют классическому представлению холангиокарциномы как иммунологически «холодной» опухоли [20, 21]. Существуют теории, что сочетание классической химиотерапии или лучевой терапии в комбинации с иммунотерапией может трансформировать опухолевое микроокружение холангиокарциномы в иммунологически «горячее» [22, 23]. В частности, существуют данные, что схема GemCis способна повышать иммуногенность ряда опухолей [24], а исследование N. Sawasdee et al. [25] продемонстрировало на культуре клеток холангиокарциномы способность гемцитабина потенцировать эффект цитотоксических Т-лимфоцитов.

Также необходимо отметить, что важным фактором, повлиявшим на относительно долгое внедрение иммунотерапии в лечении холангиокарциномы, послужило то, что такие классические биомаркеры ответа на иммунотерапию, как dMMR/MSI или высокая мутационная нагрузка, встречаются в холангиокарциномах редко – менее чем в 5% случаев [26–28].

ДУРВАЛУМАБ: ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Дурвалумаб (Д) является гуманизированным моноклональным антителом IgG1, имеющим сродство к PD-L1 (programmed death-ligand 1). PD-L1 – трансмембранный белок, являющийся лигандом к PD-1, который экспрессируется на поверхности опухолевых клеток и опухоль-ассоциированных макрофагов, инфильтрирующих опухоль. PD-1 – мембранный белок, который экспрессируется на поверхности регулирующих и цитотоксических лимфоцитов [29, 30]. С помощью образования комплекса PD-L1/PD-1 между опухолевой клеткой и лимфоцитом осуществляется механизм ускользания опухоли от иммунного ответа путем ингибирования пролиферации Т-лимфоцитов и их эффекторных функций (цитотоксичность, секреция цитокинов) [31, 32]. Связывание молекулы дурвалумаба с белком PD-L1 препятствует образованию комплекса PD-L1/PD-1, тем самым ингибируя механизм иммунного ускользания, что позволяет цитотоксическим лимфоцитам вновь осуществлять свою противоопухолевую активность [33].

РАННИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДУРВАЛУМАБА В ТЕРАПИИ БИЛИАРНОГО РАКА

Исследование первой фазы терапии дурвалумабом распространенного билиарного рака в связи с обнадеживающими результатами расширилось на большее количество пациентов, чем планировалось изначально, презентация работы состоялась в 2019 г. [34]. В данное исследование включались пациенты азиатской популяции с распространенным билиарным раком, которые в среднем получили 2 линии предшествующей системной терапии, имели ECOG-статус 0–1 и средний возраст 64 года. Пациенты были разделены на две когорты: первая когорта получала монотерапию дурвалумабом в дозировке 10 мг/кг, цикл 2 нед. (n = 42), вторая когорта получала комбинацию дурвалумаба в дозировке 20 мг/кг и тремелидумаба (ингибитор CTLA-4) в дозировке 1 мг/кг, цикл 4 нед. (n = 65). У 5% пациентов отмечен частичный ответ в группе дурвалумаба и у 11% в группе комбинации. Медиана общей выживаемости составила 8,1 (95% CI: 5,6–10,1) и 10,1 мес. (95% CI: 6,2–11,4) соответственно. Сравнения когорт между собой не проводилось, т. к. при планировании исследования это не рассчитывалось. Нежелательные явления (НЯ) любой степени зафиксированы в 64% и 82% случаев, НЯ \geq 3-й ст. – у 19% и 23% пациентов, что привело к прерыванию лечения у 2 и 5 пациентов соответственно. В группе комбинации зафиксирован один летальный случай, связанный с лекарственно-индуцированной печеночной недостаточностью [34]. Удовлетворительные результаты стали предпосылкой для проведения исследований II фазы.

В июне 2022 г. опубликованы результаты одноцентрового рандомизированного исследования II фазы, проходившего в Сеульском национальном университетском госпитале, в котором исследовалось добавление дурвалумаба (Д) + тремелидумаба (Т) к дуплету GemCis [35]. В исследование включались пациенты с нерезекта-

бельным или рецидивным билиарным раком, ранее не получавшие противоопухолевую терапию. Одной из гипотез исследования являлась способность химиотерапии индуцировать иммунный ответ. Исходя из этого, первой группе пациентов стартовый курс терапии проводился только цитостатическим блоком GemCis, а комбинация «Д + Т» добавлялась ко второму и последующим курсам GemCis (n = 30); во второй группе терапия GemCis + Д проводилась с первого курса (n = 47); третьей группе с первого курса проводилась терапия GemCis + Д + Т (n = 47). Лечение проводилось до прогрессирования и/или непереносимой токсичности, максимально допускалось 4 введения тремелидумаба. Первичной конечной точкой исследования являлась частота объективного ответа (ЧОО), вторичной – выживаемость без прогрессирования (ВБП). ЧОО составила 50%, 72% и 70%, ВБП составила 12,8 мес. (95% ДИ 10,1–15,4), 11,8 мес. (95% ДИ 6,9–16,6) и 12,3 мес. (95% ДИ 9,3–15,2) соответственно. Подгрупповой анализ показал, что исходная экспрессия PD-L1 не влияет на ЧОО или ВБП. Также в данном исследовании был проведен анализ изменения экспрессии PD-L1 после первого проведенного цикла в сравнении с исходной экспрессией, по результатам которого получены достоверные данные, что ВБП и ОВ у пациентов со снижением уровня экспрессии PD-L1 после первого курса хуже в сравнении с пациентами, у которых снижения уровня экспрессии не произошло (ВБП: 11,7 мес. vs 4,9 мес., p = 0,0001; ОВ: 18,1 мес. vs 6,5 мес., p = 0,035).

На конгрессе ESMO в 2022 г. A. Vogel представил результаты проспективного рандомизированного мультицентрового исследования II фазы IMMUCHEC. В данной работе ставилась задача исследовать необходимость добавления тремелидумаба (Т) к комбинации GemCis + дурвалумаба (Д) [36]. В исследование включались пациенты с метастатическим билиарным раком, раком желчного пузыря, ECOG-статусом 0–1, ранее не получавшие системной терапии по поводу метастатического рака. Первичной конечной точкой являлась ЧОО, вторичными конечными точками – ВБП и ОВ. Пациентов распределили на 5 рукавов в соответствии с проводимой терапией: А – Gem + Д + Т (n = 22); В – GemCis + Д + Т (n = 22); С – GemCis (n = 35); D – GemCis + Д + Т (однократно) (n = 30); Е – GemCis + Д (n = 29). Полученные результаты ЧОО и мОВ в соответствии с рукавами: А – 4,6% и 7,3 мес.; В – 18,2% и 12,3 мес.; С – 28,6% и 16,9 мес.; D – 26,7% и 22,73 мес.; Е – 20,7% и 12,8 мес. Авторами исследования сделан вывод, что добавление тремелидумаба к схеме «GemCis + дурвалумаб» не приносит дополнительной пользы и является нецелесообразным, хотя из представленных данных исследования создается впечатление о незавершенности данного вопроса и необходимости в дальнейших более крупных исследованиях [36].

ТОПАЗ-1 – ПЕРВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ

ТОПАЗ-1 – первое мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы по исследованию комбинации «GemCis + дурвалумаб» в терапии

первой линии неоперабельного (13,9%) или метастатического (86%) билиарного рака; опубликовано в июне 2022 г. [16]. В исследование было включено 684 пациента, из них 55,9% страдали внутрипеченочной холангиокарциномой, 19,1% – внепеченочной холангиокарциномой и 25% – раком желчного пузыря. Рандомизация в группы дурвалумаба и плацебо производилась в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой являлась ОВ, вторичными конечными точками – ВБП, ЧОО, продолжительность ответа (ПО) и эффективность в зависимости от уровня экспрессии PD-L1. По данным последнего обновления анализа выживаемости, которое было представлено на конгрессе ESMO в сентябре 2022 г., по достижении медианы наблюдения 23,4 мес. (20,6–25,2) и 22,4 (21,4–23,8) мес. в группах дурвалумаба и плацебо медианы выживаемости составили 12,9 мес. (11,6–14,1) и 11,3 мес. (10,1–12,5) соответственно (ОР 0,76 [0,64–0,91]) [37]. Расхождение кривых выживаемости Каплана – Мейера наблюдалось после 6 мес. терапии. Данные 12-, 18-, 24-месячной выживаемости в группах дурвалумаба и плацебо составили: 54,1%, 48%, 35,1% и 25,6%, 24,9%, 10,4% соответственно. Медиана ВБП в группе дурвалумаба составила 7,2 мес. (95% ДИ, 6,7–7,4), в группе плацебо – 5,7 мес. (95% ДИ, 5,6–6,7), ОР 0,75 (95% ДИ, 0,63–0,89; $p = 0,001$). Добавление дурвалумаба также позволило достичь достоверно более высокого показателя ЧОО – 26,7% и контроля заболевания – 85,3% в сравнении с 18,7% и 82,6% в группе плацебо. Медианы продолжительности ответа оказались равными 6,4 мес. (ИКР 4,6–17,2) и 6,2 мес. (ИКР 3,8–9,0), однако в группе дурвалумаба отмечено большее количество продолжительных ответов, сохраняющихся более 12 мес. – 26,1% против 15,0% в группе плацебо. Также авторы представили поданализ данных выживаемости в зависимости от наилучшего противоопухолевого ответа: при достижении частичного или полного ответа медианы выживаемости составили 19,5 мес. (15,7–28,3) и 15,7 мес. (14,0–19,0), при стабилизации заболевания – 13,6 мес. (12,2–14,7) и 11,5 мес. (9,9–12,8), при прогрессировании заболевания – 5,7 мес. (3,6–8,9) и 6,7 мес. (4,5–8,5) в группах дурвалумаба и плацебо соответственно (рис. 1). Также обновленный поданализ данных продемонстрировал, что уровень исходной экспрессии PD-L1 TAP (tumor area positivity) $\geq 1\%$ оказал значимое влияние на общую выживаемость – ОР 0,75 (0,60–0,93) (рис. 2).

Добавление дурвалумаба к комбинации GemCis не повлияло на увеличение токсичности терапии, таким образом, токсичность любой степени и 3–4-й ст. наблюдалась в 99,4% и 76,7% случаев в группе иммунотерапии и в 98,8% и 77,8% случаев – в группе плацебо соответственно. Частота НЯ, которые привели к отмене терапии, составила 13% в группе дурвалумаба и 15,2% – в группе плацебо. Наиболее частыми НЯ 3-й или 4-й ст. тяжести, связанными с лечением, в группе дурвалумаба были гематологические: снижение количества нейтрофилов (20,7%), анемия (18,9%), снижение количества тромбоцитов (8,0%). Смертей, связанных с терапией, зафиксировано 12 (3,6%) в группе иммунотерапии, 14 (4,1%) – в группе плацебо. Иммунологически-связанных НЯ в группе дурвалумаба

любой степени тяжести наблюдалось 12,7%, из которых самыми частыми оказались гипотиреозидизм (5,9%), дерматит/сыпь (3,6%), печеночная токсичность и надпочечниковая недостаточность (по 1,2%) [16].

Аденокарциномы билиарного тракта характеризуются большим спектром молекулярных нарушений. Авторами исследования TOPAZ-1 был поставлен вопрос, влияет ли наличие мутаций на эффективность иммунотерапии дурвалумабом. С этой целью были отобраны образцы ткани наиболее высокого качества у 214 пациентов из группы дурвалумаба (63%) и у 227 (66%) пациентов из группы плацебо для молекулярно-генетического тестирования с помощью панели Foundation One. Получены следующие результаты частоты клинически значимых мутаций у пациентов в TOPAZ-1: потеря CDKN2A – 25,2%, мутация KRAS – 24%, IDH1 – 8,8%, амплификация – ERBB2 7,9%, мутация BRCA 1/2 – 4,3%, BRAF – 3,6%, перестройка FGFR2 – 3,4%. Полученные показатели в целом соотносятся с мировыми данными по частоте мутаций в билиарном раке [14]. При проведении подгруппового анализа влияния мутационного статуса на общую выживаемость дурвалумаб показал сохранение превосходства над плацебо во всех группах, как и у пациентов с диким типом, так и у пациентов с выявленными мутациями. Частота объективного ответа также значимо не отличалась от мутационного статуса и была выше в группе дурвалумаба [38].

Исследовательской группой M. Rimini et al. в мае 2023 г. впервые опубликованы данные реальной клинической практики использования схемы «GemCis + дурвалумаб» в первой линии терапии билиарного рака, собранные в 17 итальянских центрах в период с февраля по ноябрь 2022 г. ($n = 145$). Медиана ОВ составила 12,9 мес. (95% ДИ: 10,9–12,9), мВБП – 8,9 мес. (95% ДИ: 7,4–11,7), ЧОО – 34,5%, контроль заболевания – 87,6%, что в целом повторяет результаты TOPAZ-1, демонстрируя даже несколько большую ЧОО. Также авторы привели данные, что 11,7% пациентам потребовалось назначение антибиотиков на старте терапии, а 30,3% потребовалось выполнение стентирования/дренирования желчных протоков [39].

На основе исследования TOPAZ-1, в сентябре 2022 г., комбинация «GemCis + дурвалумаб» одобрена FDA в качестве терапии первой линии распространенного билиарного рака. На данный момент схема «GemCis + дурвалумаб» рекомендуется большинством профессиональных сообществ, включая отечественные рекомендации RUSSCO, в качестве стандарта первой линии терапии нерезектабельного или метастатического рака билиарных путей¹ [4, 40, 41].

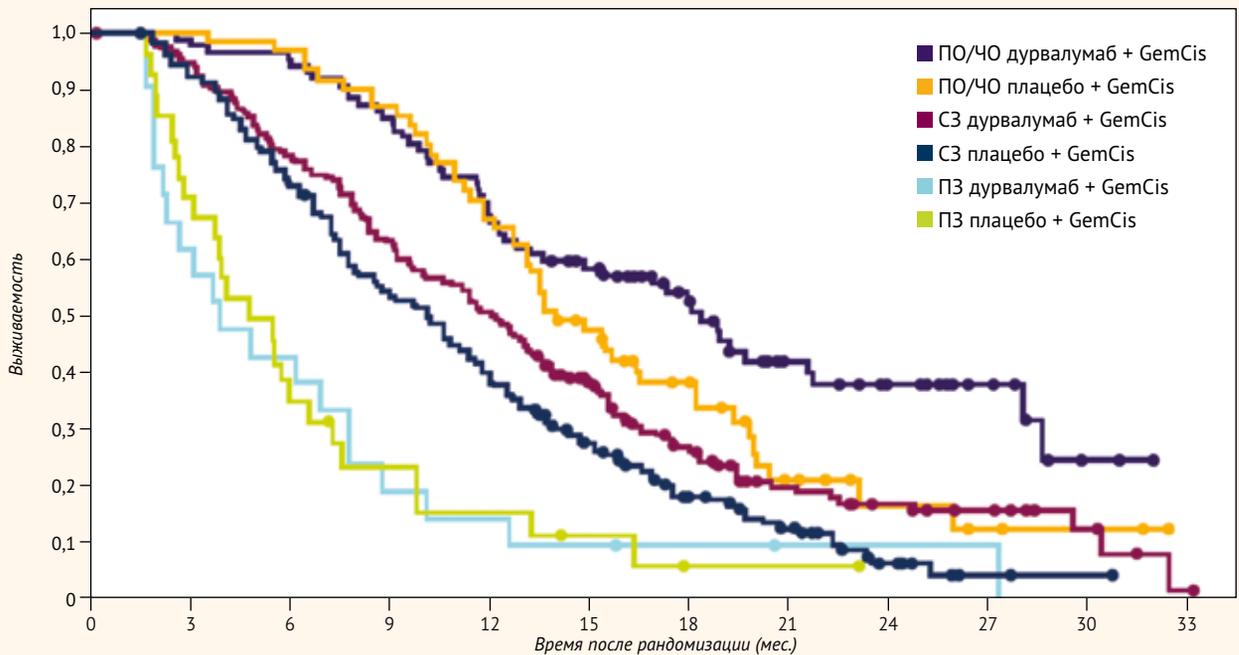
НЕКОТОРЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕКУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДУРВАЛУМАБА И ТРЕМЕЛИМУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ

В азиатском медицинском центре Сеула в данный момент проходит исследование II фазы по периоперационному исследованию схемы «GemCis + дурвалумаб» в сравнении с GemCis при хирургическом лечении

¹ National Comprehensive Cancer Network. Biliary tract cancer (Version 2.2023). Availabel at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf.

● **Рисунок 1.** Зависимость общей выживаемости от лучшего объективного ответа
 ● **Figure 1.** Association between overall survival rates and the best objective response

	Ответ (ПО/ЧО)		Стабилизация		Прогрессирование	
	Дурвалумаб + GemCis (n = 91)	Плацебо + GemCis (n = 64)	Дурвалумаб + GemCis (n = 194)	Плацебо + GemCis (n = 22)	Дурвалумаб + GemCis (n = 91)	Плацебо + GemCis (n = 29)
Медиана ОВ (95% ДИ), мес.	19,5 (15,7–28,3)	15,7 (14,0–19,)	13,6 (12,2–14,7)	11,5 (9,9–12,8)	5,7 (3,6–8,9)	6,7 (4,5–8,5)
12 мес. ОВ, % (95% ДИ)	75,8 (65,6–83,4)	75,0 (62,5–83,9)	57,5 (50,2–64,1)	48,0 (41,2–54,5)	18,2 (5,7–36,3)	19,2 (7,2–35,5)
18 мес. ОВ, % (95% ДИ)	57,6 (46,6–67,1)	41,1 (28,7–53,0)	32,1 (25,4–39,1)	23,8 (18,2–29,9)	13,6 (3,4–30,9)	10,2 (2,1–25,9)
24 мес. ОВ, % (95% ДИ)	40,6 (29,0–51,8)	20,5 (9,8–33,9)	20,7 (14,5–27,6)	10,6 (6,1–16,5)	13,6 (3,4–30,9)	0
ОВ ОР (95% ДИ)*	0,69 (0,46–1,04)		0,77 (0,62–0,96)		НП	



ПО/ЧО дурвалумаб + GemCis	91	91	91	91	91	88	88	88	84	81	78	73	69	63	58	54	50	43	39	33	27	24	22	20	18	16	13	9	8	4	3	2	1	0	0	
ПО/ЧО плацебо + GemCis	64	64	64	64	64	53	63	62	60	58	56	53	48	44	40	32	30	25	22	17	15	11	8	7	5	5	5	3	2	2	2	2	2	1	0	0
С3 дурвалумаб + GemCis	194	194	193	193	186	175	167	154	147	140	125	116	111	102	91	77	65	51	47	39	32	26	24	23	17	16	13	11	9	6	5	3	2	1	0	
С3 плацебо + GemCis	217	217	217	216	206	195	178	164	150	131	122	115	103	88	79	67	58	48	41	35	31	25	20	13	9	6	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0
ПЗ дурвалумаб + GemCis	22	22	22	22	15	13	11	10	9	6	5	5	4	4	3	3	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
ПЗ плацебо + GemCis	29	29	29	29	23	20	16	12	10	7	7	5	5	5	5	4	3	3	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Для избежания искажений только пациенты с выживаемостью ≥ 3 месяца были включены в анализ зависимости ОВ от лучшего объективного ответа.
 * Дурвалумаб + GemCis против Плацебо + GemCis. ОР < 1 – в пользу Дурвалумаб + GemCis.
 ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; С3 – стабилизация заболевания; ПЗ – прогрессирование заболевания; ОР – отношение рисков; ОВ – общая выживаемость.

локализованной холангиокарциномы (n = 45); первичной точкой исследования является частота R0-резекции, ожидаемая дата завершения исследования – декабрь 2023 г. (NCT04308174)².

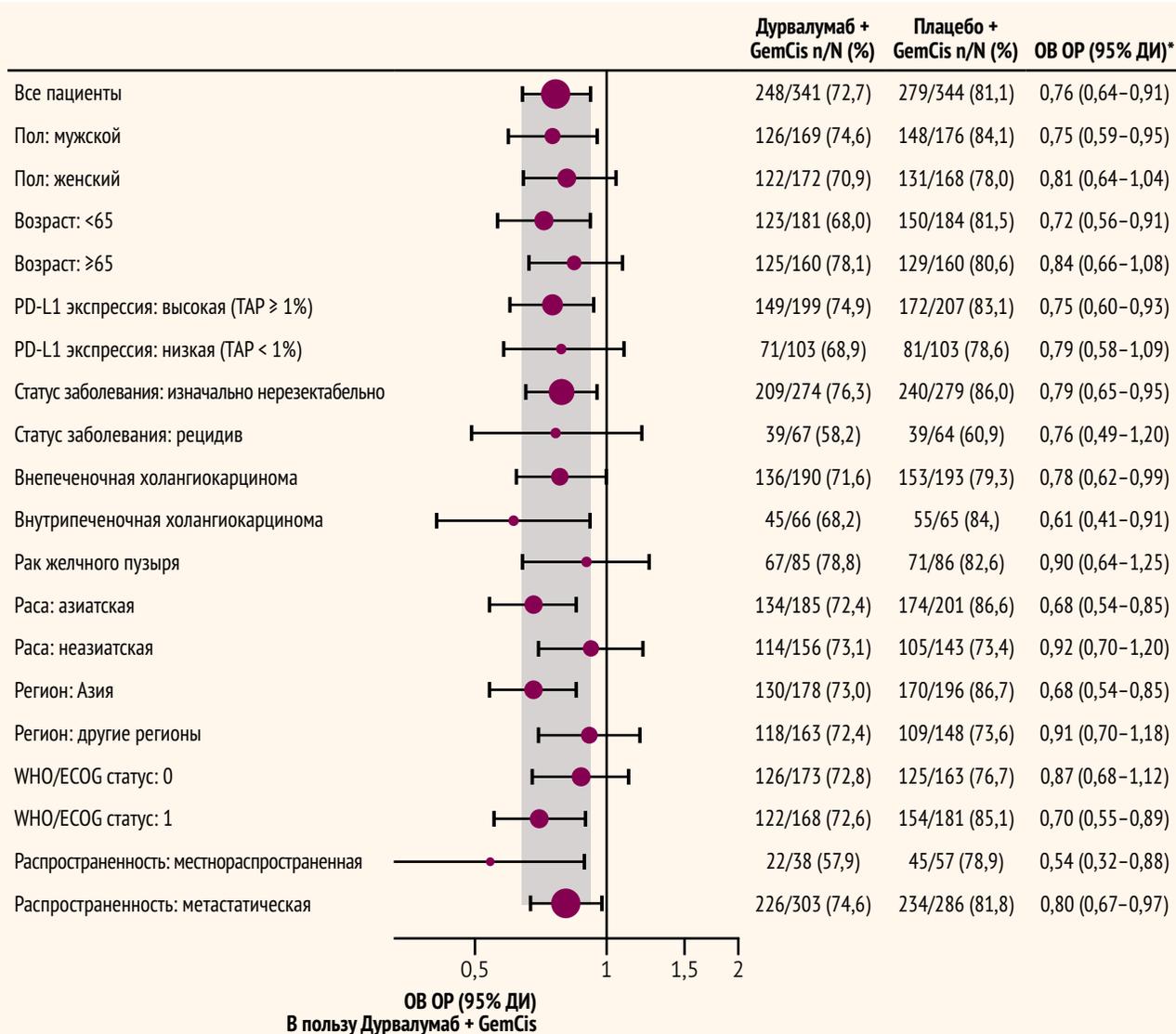
Другим перспективным исследованием, проходящим в этом же центре, является OPTIMUM trial – рандомизированное исследование II фазы, в которое включаются пациенты с нерезектабельным билиарным раком и наличием

дефекта в системе репарации ДНК (мутации BRCA 1/2, CHEK2, ATM, RAD51C, PBRM и др.), ответившие на первую линию платиновой химиотерапии, после чего пациенты рандомизируются на поддерживающую терапию олапарибом и дурвалумабом или только дурвалумабом (NCT05222971) [42]. Набор в исследование продолжается.

ADJUBIL – немецкое многоцентровое исследование II фазы, которое посвящено исследованию режима STRIDE (тремелиумаб 300 мг однократно + дурвалумаб

² <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.07.27.23297698>

● **Рисунок 2.** Подгрупповой анализ данных общей выживаемости
 ● **Figure 2.** Subgroup analysis of overall survival rates



ДИ – доверительный интервал; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GemCis – гемцитабин + цисплатин; ОР – отношение рисков; ОВ – общая выживаемость; PD-L1 – programmed cell death ligand-1; TAP – tumor area positivity; WHO – World Health Organization.

1500 мг, цикл 4 нед.) с или без добавления капецитабина в адъювантной терапии билиарного рака сроком до 12 мес. (NCT05239169) [43]. Набор в исследование продолжается.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В мае 2021 г. у пациента С. по данным компьютерной томографии брюшной полости обнаружено новообразование в S2 паренхимы печени, размерами 63 x 64 мм в аксиальном сечении, высотой до 40 мм. Внепеченочные очаги по данным обследований отсутствовали. В июне 2021 г. выполнена левосторонняя гемигепатэктомия. При проведении послеоперационного гистологического исследования обнаружено очаговое прорастание висцеральной брюшины с внутрипеченочной лимфоваскулярной инвазией, в 7 удаленных лимфоузлах метастазов не обнаружено, край резекции без признаков опухолевого роста. Таким образом, патологоанатомический диагноз

сформировался как умеренно-дифференцированная холангиокарцинома pT3pN0M0. По данным иммуногистохимического исследования образование имеет экспрессию HER-2 2+ и отсутствие экспрессии PD-L1. При выполнении флуоресцентной гибридизации *in situ* амплификации гена *HER-2* не выявлено. Уровень онкомаркера СА 19-9 после операции составил 71 ЕД/мл.

С июня по октябрь 2021 г. пациент С. получал адъювантную химиотерапию капецитабином, после чего переведен под динамическое наблюдение.

Прогрессирование заболевания зафиксировано в феврале 2022 г. По данным позитронно-эмиссионной томографии обнаружены множественные патологические лимфоузлы по большой кривизне желудка, в клетчатке желудочно-ободочной связки, а также увеличенные лимфоузлы параколической зоны и по листку брюшины в зоне послеоперационного рубца. Выявленные лимфоузлы частично сливались в конгломерат размерами до 55 x 23 мм, с $SUV_{max} = 7,52$. Также выявлен

патологический чревный лимфоузел 16 x 12 мм, с $SUV_{max} = 5,06$.

После выполнения диагностической лапароскопии в марте 2022 г. с биопсией очага в большом сальнике рецидив холангиокарциномы подтвердился. Новый опухолевый материал отправлен для выполнения молекулярно-генетического исследования на платформе Foundation One. По данным исследования обнаружено наличие мутации IDH1, микросателлитный статус опухоли оказался стабильным.

Основываясь на результатах исследования TOPAZ-1, принято решение о проведении терапии 1-й линии по схеме «GemCis + дурвалумаб». Уже после проведения первых двух курсов, по данным контрольного обследования, отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема инфильтрата и узлов области антрального отдела желудка. Всего с марта по август 2022 г. было проведено 8 запланированных курсов терапии, лечение пациент перенес без осложнений и клинически значимой токсичности.

По данным компьютерной томографии органов брюшной полости от августа 2022 г. отмечено разрешение конгломерата узлов области антрального отдела желудка и брыжейки печеночного изгиба ободочной кишки. Пациент переведен на поддерживающую иммунотерапию дурвалумабом. Уровень СА 19-9 составлял 50 ЕД/мл. С сентября по ноябрь 2022 г. выполнено 4 введения дурвалумаба в поддерживающем режиме.

В ноябре 2022 г. пациент отметил ухудшение самочувствия, появление слабости, продромального состояния. В ходе контрольного обследования вновь обнаружено прогрессирование заболевания в виде появления множественных очагов в печени и по брюшине. Основываясь на данных молекулярно-генетического исследования о наличии мутации IDH1, принято решение начать таргетную терапию ивоседенибом во 2-й линии лечения. В феврале 2023 г. был зафиксирован частичный ответ на терапию, большинство ранее визуализируемых очагов в печени исчезли, очаги по брюшине исчезли полностью.

В июне 2023 г. по данным контрольного обследования вновь обнаружены новые очаги в печени. Однако при детальном пересмотре исследований от ноября 2022 г. и февраля 2023 г. (надир) стало понятно, что часть новых очагов уже присутствовали в паренхиме печени в клинически незначимых размерах в ноябре 2022 г. При выполнении ПЭТ/КТ и МРТ ОБП внепеченочных очагов не найдено. Уровень СА 19-9 составлял 24 МЕ/мл, самочувствие пациента сохранялось удовлетворительным, без жалоб. Таким образом, зарегистрировано олигопрогрессирование заболевания и принято решение о проведении локальной терапии очагов в печени методом радиоэмболизации микросферами иттрия⁹⁰, которая была выполнена в июле 2023 г. Параллельно таргетная терапия продолжалась.

При последнем контрольном обследовании в сентябре 2023 г. зафиксирована стабилизация очагов в печени, однако при этом отмечено развитие достаточно редких

нежелательных явлений в виде радиоиндуцированного гепатита, который проявляется нарушением перфузии паренхимы печени по данным КТ, и отложение депозитов РФП в легких через артериовенозные шунты с формированием радиоиндуцированной пневмонии. Данные побочные явления не сопровождались выраженным нарушением функции печени (АЛТ – 94 ЕД/мл, АСТ – 103 ЕД/мл, общий билирубин – 36,3 мкмоль/л) или легких. С целью купирования данного состояния проводилась терапия глюкокортикостероидами с успешным исходом. Таргетная терапия продолжается по настоящий день.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай иллюстрирует широкую палитру новых терапевтических и интервенционных возможностей в лечении холангиокарциномы, которые активно внедряются в онкологическую практику в течение нескольких последних лет. Роль дурвалумаба в терапии распространенной холангиокарциномы подробно описана в обзорной части данной статьи.

Ивоседениб – первый представитель класса ингибиторов изоцетрат дегидрогеназы-1 (IDH-1), ранее одобренный для лечения острой миелоидной лейкемии с мутацией IDH-1. Данная мутация встречается приблизительно в 13% случаев внутриспеченочной холангиокарциномы и 1% случаев внепеченочной холангиокарциномы. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы ClarIDHy, в которое включались пациенты с распространенной предлежательной холангиокарциномой с наличием мутации IDH-1, ивоседениб продемонстрировал медиану общей выживаемости 10,3 мес. против 5,1 мес. в группе плацебо (ОР 0,49 [95% ДИ, 0,34–0,70]) [44]. На основании данного исследования ивоседениб получил одобрение FDA для терапии метастатической и местнораспространенной холангиокарциномы во 2-й и последующих линиях в августе 2021 г.

Радиоэмболизация с применением микросфер иттрия⁹⁰ – это новый метод локального лечения печеночных опухолей, который может применяться как на первом этапе лечения неоперабельной местнораспространенной холангиокарциномы, так и при лечении олигометастатической болезни. В исследовании II фазы MISPHEC радиоэмболизация микросферами иттрия⁹⁰ применялась совместно с терапией GemCis первым этапом лечения местнораспространенной холангиокарциномы. В данное исследование был включен 41 пациент, медиана общей выживаемости составила 22 мес., у 9 пациентов удалось достигнуть эффекта «понижения стадии» с последующим выполнением хирургического вмешательства [45].

Таким образом, в описанном клиническом случае применение иммунотерапии дурвалумабом с последующей молекулярно-направленной терапией ивоседенибом и локальной радиоэмболизацией очагов в печени позволяет пациенту с распространенной холангиокарциномой получать терапию уже более 2 лет и иметь при этом удовлетворительный функциональный статус.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холангиокарцинома представляет собой редкую, но при этом высокоагрессивную опухоль, которая в большинстве случаев обнаруживается на продвинутых стадиях заболевания. Возможности терапии нерезектабельной или метастатической холангиокарциномы были долгое

время ограничены, но добавление иммунотерапии дурвалумабом к цитостатическому дулету GemCis в первой линии терапии впервые за последнюю декаду позволило значимо улучшить прогноз данной группы больных.

Поступила / Received 02.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2023
Принята в печать / Accepted 08.11.2023

Список литературы / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. (ред). *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2021. 252 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novooobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.
- Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39(5):98–107. <https://doi.org/10.1111/liv.14086>.
- Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397(10272):428–444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00153-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00153-7).
- EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;79(1):181–208. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.010>.
- Neumann UP, Schmeding M. Role of surgery in cholangiocarcinoma: From resection to transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(2):295–308. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.02.007>.
- Neuzillet C, Emery C, Teissier C, Bouée S, Lièvre A. Patient healthcare trajectories of intrahepatic cholangiocarcinoma in France: A nationwide retrospective analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;15:100324. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2022.100324>.
- Banales JM, Marin JG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):557–588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>.
- Ali H, Tedder B, Waqar SH, Mohamed R, Cate EL, Ali E. Changing incidence and survival of intrahepatic cholangiocarcinoma based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database (2000–2017). *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2022;26(3):235–243. <https://doi.org/10.14701/ahbps.21-173>.
- Woods E, Le D, Jakka BK, Manne A. Changing Landscape of Systemic Therapy in Biliary Tract Cancer. *Cancers*. 2022;14(9):2137. <https://doi.org/10.3390/cancers14092137>.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273–1281. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721>.
- Moris D, Palta M, Kim C, Allen PJ, Morse MA, Lidsky ME. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(2):198–222. <https://doi.org/10.3322/caac.21759>.
- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Milind MJ, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):796–807. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1).
- Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med*. 2023;388(3):228–239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206834>.
- Gupta A, Kurzrock R, Adashek JJ. Evolution of the Targeted Therapy Landscape for Cholangiocarcinoma: Is Cholangiocarcinoma the “NSCLC” of GI Oncology? *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1578. <https://doi.org/10.3390/cancers15051578>.
- Ricci AD, D'Alessandro R, Rizzo A, Schirizzi A, Vallarelli S, Ostuni C et al. Durvalumab in advanced cholangiocarcinoma: is someone knocking down the door? *Immunotherapy*. 2023;15(7):477–486. <https://doi.org/10.2217/imt-2022-0301>.
- Oh DY, He AW, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(8):EVID0a2200015. <https://doi.org/10.1056/EVID0a2200015>.
- Chuaysri C, Thuwajit P, Paupairoj A, Chau-In S, Suthiphongchai T, Thuwajit C. Alpha-smooth muscle actin-positive fibroblasts promote biliary cell proliferation and correlate with poor survival in cholangiocarcinoma. *Oncol Rep*. 2009;21(4):957–969. https://doi.org/10.3892/or_00000309.
- Fabris L, Perugorria MJ, Mertens J, Björkström NK, Cramer T, Lleo A et al. The tumour microenvironment and immune milieu of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;39(5):63–78. <https://doi.org/10.1111/liv.14098>.
- Zhou G, Sprengers D, Manchan S, Erkens R, Boor PC, Beek AA et al. Reduction of immunosuppressive tumor microenvironment in cholangiocarcinoma by ex vivo targeting immune checkpoint molecules. *J Hepatol*. 2019;71(4):753–762. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.026>.
- Sabbatino F, Villani V, Yearley JH, Deshpande V, Cai L, Konstantinidis IT et al. PD-L1 and HLA Class I Antigen Expression and Clinical Course of the Disease in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(2):470–478. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0715>.
- Yu X, Zhu L, Wang T, Chen J. Immune microenvironment of cholangiocarcinoma: Biological concepts and treatment strategies. *Front Immunol*. 2023;14:1037945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1037945>.
- Heinhuis KM, Ros W, Kok M, Steeghs N, Beijnen JH, Schellens JHM. Enhancing antitumor response by combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in solid tumors. *Ann Oncol*. 2019;30(2):219–235. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy551>.
- Vanpouille-Box C, Formenti SC, Demaria S. Toward Precision Radiotherapy for Use with Immune Checkpoint Blockers. *Clin Cancer Res*. 2018;24(2):259–265. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0037>.
- Liu W, Fowler D, Smith P, Dalgleish AG. Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses. *Br J Cancer*. 2010;102(1):115–123. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605465>.
- Sawasdee N, Thepmalee C, Sujitjoo J, Yongpitakwattana P, Junking M, Pongvarin N et al. Gemcitabine enhances cytotoxic activity of effector T-lymphocytes against chemo-resistant cholangiocarcinoma cells. *Int Immunopharmacol*. 2020;78:106006. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.106006>.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>.
- Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353–1365. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30445-9).
- Merters J, Lamarca A. Integrating cytotoxic, targeted and immune therapies for cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2023;78(3):652–657. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.005>.
- Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992;11(11):3887–3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>.
- Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol*. 2007;19(7):813–824. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>.
- Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(19):12293–12297. <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>.
- Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol*. 1998;10(10):1563–1572. <https://doi.org/10.1093/intimm/10.10.1563>.
- Tan S, Liu K, Chai Y, Zhang CH, Gao S, Gao GF, Qi J. Distinct PD-L1 binding characteristics of therapeutic monoclonal antibody durvalumab. *Protein Cell*. 2018;9(1):135–139. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0412-8>.
- Ioka T, Ueno M, Oh DY, Fujiwara Y, Chen JS, Doki Y et al. Evaluation of safety and tolerability of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with biliary tract cancer (BTC). *J Clin Oncol*. 2019;37(4):387–387. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.387.
- Oh DY, Lee KH, Lee DW, Yoon J, Kim TY, Bang JH et al. Gemcitabine and cisplatin plus durvalumab with or without tremelimumab in chemotherapy-naïve patients with advanced biliary tract cancer: an open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(6):522–532. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00043-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00043-7).
- Vogel A, Boeck S, Waidmann O, Bitzer M, Wenzel P, Belle S et al. 52MO A randomized phase II trial of durvalumab and tremelimumab with gemcitabine or gemcitabine and cisplatin compared to gemcitabine and cis-

- platin in treatment-naïve patients with CHolangio- and gallbladder Carcinoma (IMMUCHEC). *Ann Oncol.* 2022;33(7):563. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.080>.
37. Oh D, He AR, Qin S, Chen L, Okusaka T, Vogel A et al. Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Ann Oncol.* 2022;33(9):1462–1463. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.114>.
 38. Valle JW, Qin S, Antonuzzo L, Tougeron D, Lee C, Tan BJ, Ikeda M. Impact of mutation status on efficacy outcomes in TOPAZ-1: A phase III study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+GC) in advanced biliary tract cancer (BTC). *Ann Oncol.* 2022;33(9):1454–1484. <https://doi.org/10.1016/j.annonc/annonc1123>.
 39. Rimini M, Fornaro L, Lonardi S, Niger M, Lavacchi D, Pressiani T et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer: An early exploratory analysis of real-world data. *Liver Int.* 2023;43(8):1803–1812. <https://doi.org/10.1111/liv.15641>.
 40. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127–140. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>.
 41. Бредер ВВ, Базин ИС, Балахнин ПВ, Виршке ЭР, Косырев ВЮ, Ледин ЕВ 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>.
 42. Breder VV, Bazin IS, Balakhnin PV, Virshke ER, Kosyrev VYu, Ledin EV 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. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>.
 43. Kim Y, Ok B, Park I, Ryou BY, Kim KP, Yoo C. Randomized phase 2 study of maintenance olaparib vs olaparib plus durvalumab for DNA damage repair (DDR) gene mutated unresectable or metastatic biliary tract cancer (BTC) with durable response to first-line platinum-based chemotherapy: OPTIMUM trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):4180. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS4180.
 44. Goetze TO, Kochen L, Vortmeyer D, Al-Batran SE, Habibzadeh T, Brunner M et al. ADJUBIL: A phase II study of immunotherapy with durvalumab and tremelimumab in combination with capecitabine or without capecitabine in adjuvant situation for biliary tract cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):4187. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS4187.
 45. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley K, Lubner SJ, Adevaet J et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1669–1677. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.3836>.
 46. Edeline J, Toucheffeu Y, Guiu B, Farge O, Tougeron D, Baumgaertner I et al. Radioembolization Plus Chemotherapy for First-line Treatment of Locally Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):51–59. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3702>.

Информация об авторах:

Ледин Евгений Витальевич, к.м.н., руководитель центра химиотерапии, заведующий отделением химиотерапии, врач-химиотерапевт, онколог, Клиническая больница №2 АО «Группа компаний «Медси»; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4; ledin@inbox.ru
Столяров Владимир Игоревич, ординатор по специальности «онкология», Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; vladimir_stolyarov1@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy V. Ledin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Center, Head of the Chemotherapy Department, Chemotherapist, Oncologist, Clinical Hospital No. 2 JSC “Meds Group of Companies”; 5, Bldg. 4, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; ledin@inbox.ru
Vladimir I. Stolyarov, Resident in the Specialty “Oncology”, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia; vladimir_stolyarov1@mail.ru

Клинический случай висцерального метастазирования кожной меланомы

А.В. Соловьева¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-7896-6356>, savva2005@bk.ru
О.М. Урясьев¹, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>, uryasev08@yandex.ru
О.В. Кодякова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2141-1146>, cherry-of@yandex.ru
М.С. Болотина³, <https://orcid.org/0000-0003-1566-6123>, zeninamm@mail.ru
И.В. Васин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7918-6538>, vasin.i.v@mail.ru
Е.М. Шурпо¹, <https://orcid.org/0000-0001-9229-228X>, shurpo_87@mail.ru

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

² Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а

³ Рязанский областной клинический госпиталь для ветеранов войн; 390000, Россия, Рязань, ул. Вознесенская, д. 63

Резюме

Меланома кожи – наиболее частая опухоль, метастазирующая в желудочно-кишечный тракт, однако диагностика висцеральных метастазов остается сложной из-за малосимптомности. Прижизненная верификация метастазов меланомы в пищеварительный тракт составляет лишь 1–4%. Дополнительные трудности верификации висцеральных метастазов меланомы возникают вследствие спонтанной регрессии первичной опухоли. Представленный редкий клинический случай иллюстрирует вариант течения диссеминированной меланомы кожи с метастатическим поражением желудочно-кишечного тракта, при этом диссеминации предшествовала спонтанная регрессия меланомы кожи, которая является предиктором плохого прогноза. Несмотря на прижизненную эндоскопическую верификацию множественных висцеральных метастазов кожной миеломы, прогноз у пациента неблагоприятный. Особенностью представленного клинического случая является также спонтанная регрессия кожной меланомы у пациента, не получившего адекватного лечения первичного очага меланомы. Этот факт повлиял на позднюю диагностику диссеминации меланомы. Вместе с тем ввиду редкости метастазирования меланомы в слизистую верхних отделов пищеварительного тракта эндоскописты недостаточно осведомлены об эндоскопических вариантах метастазов меланомы. Следует отметить, что эндоскопические методы диагностики должны быть обязательно включены в план обследования пациента с меланомой, а при динамическом наблюдении за пациентами с меланомой после лечения необходимо обращать внимание на неспецифические признаки поражения желудочно-кишечного тракта (абдоминальная боль, анемия). Кроме того, у пациента с меланомой в анамнезе при эндоскопическом выявлении непигментированного новообразования следует дифференцировать его с возможным метастатическим поражением, проводить гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата.

Ключевые слова: меланома, метастатическая меланома, спонтанная регрессия меланомы кожи, висцеральные метастазы, эндоскопическая диагностика

Для цитирования: Соловьева АВ, Урясьев ОМ, Кодякова ОВ, Болотина МС, Васин ИВ, Шурпо ЕМ. Клинический случай висцерального метастазирования кожной меланомы. *Медицинский совет.* 2023;17(22):181–187. <https://doi.org/10.21518/ms2023-443>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of visceral metastasis of cutaneous melanoma

Alexandra V. Solovieva¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-7896-6356>, savva2005@bk.ru
Oleg M. Uryasev¹, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>, uryasev08@yandex.ru
Olga V. Kodyakova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2141-1146>, cherry-of@yandex.ru
Maria S. Bolotina³, <https://orcid.org/0000-0003-1566-6123>, zeninamm@mail.ru
Igor V. Vasin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7918-6538>, vasin.i.v@mail.ru
Ekaterina M. Shurpo¹, <https://orcid.org/0000-0001-9229-228X>, shurpo_87@mail.ru

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia

³ Ryazan Regional Clinical Hospital for War Veterans; 63, Voznesenskaya St., Ryazan, 390000, Russia

Abstract

Cutaneous melanoma is the most common tumor that metastasizes to the gastrointestinal tract, however, the diagnosis of visceral metastases remains difficult due to its low symptoms. Lifetime verification of melanoma metastases in the digestive tract is only 1–4%. Additional difficulties in verifying visceral melanoma metastases arise due to spontaneous regression of the primary tumor. The presented rare clinical case illustrates a variant of the course of disseminated melanoma of the skin with metastatic lesions of the gastrointestinal tract, while the dissemination was preceded by spontaneous regression of melanoma of the skin. Despite the lifetime endoscopic verification of multiple visceral metastases of cutaneous myeloma, the patient's prognosis is unfavorable.

The fact of spontaneous regression of cutaneous melanoma influenced the late diagnosis of melanoma dissemination, also due to the rarity of melanoma metastasis in the mucosa of the upper digestive tract, endoscopists are not sufficiently aware of endoscopic variants of melanoma metastases. It should be noted that endoscopic diagnostic methods must necessarily be included in the examination plan of a patient with melanoma, and when dynamically monitoring patients with melanoma after treatment, it is necessary to pay attention to non-specific signs of gastrointestinal tract damage (abdominal pain, anemia). In addition, in a patient with a history of melanoma, with endoscopic detection of an unpigmented neoplasm, it should be differentiated with a possible metastatic lesion, histological and immunohistochemical examination of the biopsy should be performed.

Keywords: melanoma, metastatic melanoma, spontaneous regression of cutaneous melanoma, visceral metastases, endoscopic diagnostics

For citation: Solovieva AV, Uryasev OM, Kodyakova OV, Bolotina MS, Vasin IV, Shurpo EM. Clinical case of visceral metastasis of cutaneous melanoma. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(22):181–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-445>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Меланома – агрессивное заболевание с высоким уровнем метастазирования. Заболеваемость злокачественной меланомой кожи неуклонно растет в последние десятилетия [1]: по данным ВОЗ, к 2025 г. число заболевших меланомой кожи в мире увеличится на 25%. В общей структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации в 2016 г. кожа (включая меланому – 14,2%) является одной из ведущих среди всех локализаций и нозологических форм злокачественных новообразований. Среди умерших от злокачественных новообразований кожи в Российской Федерации в 2016 г. пациенты с меланомой составили 70,3% [2]. На долю метастатической меланомы приходится 1,3% всех случаев смерти от рака ежегодно, что подчеркивает ее влияние на систему здравоохранения [3].

Меланома обладает способностью метастазировать практически в любой орган или ткань, в т. ч. в те органы, которые редко наблюдаются при других солидных опухолях, что обусловлено способностью метастатических клеток обходить защитные механизмы организма, стимулировать ангиогенез и лимфангиогенез [4]. Ранними отдаленными метастазами меланомы чаще всего является кожа, подкожная клетчатка и лимфатические узлы. По данным F. Tas, висцеральные метастазы были проявлением рецидива меланомы примерно у 25% всех пациентов с метастатической меланомой [5]. Наиболее частыми локализациями висцеральных метастазов были легкие (18–36%), головной мозг (12–20%), печень (14–20%) и кости (11–17%) [5]. Меланома кожи – наиболее частая опухоль, метастазирующая в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [6]. В качестве симптомов гастроэнтерологических метастазов меланомы описаны снижение массы тела, тошнота, рвота, вздутие живота, анемия, неотложные состояния: кровотечения, непроходимость кишечника, инвагинация и перфорация [7–11]. Однако диагностика висцеральных метастазов остается сложной в первую очередь из-за скудной клинической картины с неспецифическими симптомами и разнообразных морфологических изменений при применении визуализирующих методов диагностики [12]. Следует отметить, что большинство метастатических меланом ЖКТ остаются бессимптомными и не диагностируются до аутопсии [10, 13].

В абсолютном большинстве случаев выявленные в ЖКТ меланомы являются метастазами новообразований кожи или сетчатки глаза, однако в литературе имеются описания единичных случаев выявления первичной меланомы желудка [14, 15], первичной меланомы пищевода [16], первоначально диагностированной как плоскоклеточный рак пищевода. Наиболее распространенными локализациями желудочно-кишечных метастазов меланомы являются тощая и подвздошная кишки, за которыми следуют желудок, толстая и двенадцатиперстная кишки [13].

В недавно опубликованном обзоре E. Serrao et al., посвященном диагностике метастазирования меланомы именно в ЖКТ, авторы формулируют некоторые рекомендации по метастазам в те или иные отделы пищеварительной системы [12]. Так, подчеркивается, что меланома – самый распространенный вид рака, метастазирующий в ЖКТ, всегда необходимо обследование пищевода и желудка при меланоме кожи для выявления бессимптомного поражения. Также указывается, что метастазы меланомы в желудок чаще всего локализуются по большой кривизне и в области дна, а взрослые пациенты с инвагинацией тонкой кишки подозрительны на метастатическую меланому, особенно при наличии в анамнезе меланомы. Эндоскопическое исследование является эффективным методом диагностики меланомы ЖКТ, меланомы могут обнаружены в виде полиповидных, изъязвленных образований и др.; наличие в таких образованиях пигмента при эндоскопии с большой долей вероятности указывает на первичную или вторичную меланому ЖКТ [17, 18]. Однофокальные метастатические поражения ЖКТ встречаются чаще; тем не менее вторичные опухоли, вызванные злокачественной меланомой, обычно мультифокальные из-за их гематогенного распространения [19]. Н. Матвиенко и соавт. указывают, что пигментированность метастатических очагов не является облигатной характеристикой, что может быть обусловлено быстрым ростом опухоли, потерей дифференцировки, а значит, беспигментные формы меланомы ЖКТ возможны в клинической практике [20]. В связи с различным количеством меланина в метастатических поражениях важны гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата [17].

При обсуждении сложностей диагностики метастатической меланомы ЖКТ следует отметить, что в настоящее время изучается прогностическая ценность позитронно-

эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-FDG (18-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой) в сравнении с ПЭТ с 18F-PFPN (18F-N-(2-диэтиламиноэтил)-4-(2-[2-этокси]-этокси)пиридин) – специфический маркер, нацеленный на меланин), которая показала свою диагностическую ценность как при первичной, так и при метастатической меланоме [21].

Следующий вопрос, заслуживающий внимания, – сроки метастазирования меланомы. Согласно данным F. Tas, в более чем половине случаев меланомы кожи, метастазирование/рецидив наступает в течение трех лет [5]. Это диктует необходимость наиболее активного наблюдения за пациентами с меланомой в течение первых трех лет. Однако анализ литературы показывает возможность отсроченного метастазирования меланомы в ЖКТ – в сроки через 15 лет после первоначального диагноза меланомы [10].

Дополнительные трудности верификации висцеральных метастазов меланомы возникают вследствие спонтанной регрессии первичной опухоли или вследствие удаления очага во время медицинской или косметологической манипуляции без морфологического исследования. Прогностическая значимость спонтанной регрессии меланомы на сегодняшний день остается неоднозначной, однако ряд исследователей считают регресс неблагоприятным признаком [22]. У некоторых больных при появлении первых метастазов первичный очаг меланомы не только перестает расти, но и подвергается иногда под влиянием иммунной системы обратному развитию вплоть до полной регрессии. Однако пациентам с гистологическими признаками регресса меланомы, вероятно, требуется более активное динамическое наблюдение с целью раннего выявления поражения регионарных лимфатических узлов.

Представленный клинический случай иллюстрирует вариант течения диссеминированной меланомы кожи с метастатическим поражением ЖКТ, развившийся после спонтанной регрессии первичного очага опухоли.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной 1976 года рождения при поступлении в гастроэнтерологическое отделение ОКБ в марте 2019 г. предъявлял жалобы на ноющие боли в эпигастрии и правом подреберье, усиливающиеся при кашле, в положении лежа на боку, возникающие без связи с приемом пищи; на тошноту; на увеличение паховых и подмышечных лимфатических узлов.

Анамнез заболевания: около трех лет назад (2016 г.) появилась пигментная опухоль кожи поясничной области, которая увеличивалась в размерах, сопровождалась зудом. Пациент обратился к дерматологу, который с подозрением на меланому направил к онкологу, к хирургу, однако пациенту не была проведена морфологическая верификация опухоли, лечения не получил. В дальнейшем пигментная опухоль самопроизвольно регрессировала с формированием рубца. В декабре 2018 г. на коже спины появились пигментные пятна, затем аналогичные элементы появились на слизистой ротовой полости, появилась боль в горле. В феврале 2019 г. пигментные пятна

появились на коже живота, затем на волосистой части головы, лице. Биопсия кожи от 11.02.2019 г. не информативна ввиду обширных артефактов диатермокоагуляции.

В феврале 2019 г. появились боли в эпигастрии. По результатам фиброгастроуденоскопии (ФГДС) от 16.02.2019 г.: на задней стенке глотки, в верхней трети пищевода, на слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) пятна темно-фиолетового цвета от 0,5 до 1,0 см в диаметре, в луковице ДПК дефект слизистой до 1,5 см, глубиной до 0,5 см с дном серого цвета. Взята биопсия из края язвы. Данная эндоскопическая картина расценена как язва луковицы ДПК и венозные мальформации слизистой ЖКТ. По результатам амбулаторного ультразвукового исследования органов брюшной полости (16.02.2019 г.): гепатоспленомегалия, очаговые образования печени, селезенки (метастазы?).

Результат биопсии язвенного дефекта ДПК: слизистая оболочка желудка с умеренной лимфоидной воспалительной инфильтрацией и нейтрофильными гранулоцитами в инфильтрате, которые проникают в эпителий желез. В строме отмечается скопление клеток с умеренно-полиморфными ядрами, цитоплазма которых нагружена гранулами пигмента темно-коричневого цвета. После проведения ФГДС с биопсией пациент консультирован гематологом с учетом обнаружения в строме оболочки желудка пигментированных клеток. Учитывая характеристики эндоскопической картины (множественные очаги), высказано предположение о наличии синдрома Карнея и рекомендовано для уточнения диагноза определение мутации гена PRKAR1-a на 17q24-хромосоме, мутаций хромосомы-2 (2p16). В качестве альтернативного варианта в дифференциально-диагностический ряд предложено включить меланотическую шванному желудка. Рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования биоптата с антителами к протеину S-100, HMB-45, Melan A.

В марте 2019 г. в связи с нарастанием абдоминального болевого синдрома пациент госпитализирован в отделение гастроэнтерологии ГБУ РО «ОКБ».

Из анамнеза жизни следует указать на вредные привычки: злоупотребление алкоголем (дважды кодирован, не употребляет алкоголь в течение 2 лет), которые потенциально могли повлиять на комплаентность пациента. Кроме того, проживание пациента в сельской местности затрудняет полноценный доступ к высококвалифицированной медицинской помощи.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. На коже лица, спины, груди, живота, поясницы множественные пигментные пятна, возвышающиеся над поверхностью кожи (рис. 1). Очаг спонтанной регрессии первичной меланомы кожи представлен участком рубцовой депигментации кожи поясницы (рис. 2). Пальпируются увеличенные паховые лимфоузлы до 1,5 см в диаметре, в правой подмышечной области – конгломерат лимфоузлов до 4 см в диаметре. ИМТ – 24 кг/м². Температура тела 36,3 °С. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем патологии не выявлено. Язык влажный, чистый. Высыпания темно-фиолетового цвета на слизистой ротовой полости, левой миндалине, по задней стенке

● **Рисунок 1.** Диссеминированные кожные метастазы меланомы

● **Figure 1.** Disseminated melanoma metastases



глотки. Живот симметричен, мягкий, болезненный при пальпации в эпигастрии. Печень +2 см из-под края правой реберной дуги, размеры по Курлову 12 × 9 × 7 см. Стул один раз в сутки, кал оформленный, без патологических примесей. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон, дизурии нет. Диурез достаточный.

В лабораторных анализах – без патологии. Уровень лактатдегидрогеназы не определялся.

При повторной ФГДС от 29.03.2019 г. – три подслизистых пятна черного цвета в грудном отделе пищевода, в желудке множественные подслизистые черные пятна, местами сливные, большое количество их с эрозированием в центре на приподнятом основании (по типу хронической эрозии с эрозированием), слизистая ДПК с подобными пятнами до 0,4 см без эрозирования. В заключении ФГДС высказано предположение о синдроме Карнея (рис. 3). Взята биопсия.

При рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием выявлены гепатоспленомегалия, в печени множественные гиподенсные очаги от 5 до 20 мм

● **Рисунок 3.** Множественные подслизистые образования черного цвета в желудке (фиброгастроуденоскопия от 29.03.2019 г.)

● **Figure 3.** Multiple submucosal formations of black color in the stomach (fibrogastroduodenoscopy from 29.03.2019)



● **Рисунок 2.** Очаг спонтанной регрессии первичной меланомы кожи

● **Figure 2.** The focus of spontaneous regression of cutaneous melanoma



без четких контуров, не усиливающиеся при контрастировании, селезенка неоднородной структуры за счет множественных сливных гиподенсных образований. Оба надпочечника неоднородно изменены, в брюшной полости множественные увеличенные неоднородные лимфоузлы, сливающиеся в конгломераты: в воротах печени, в воротах селезенки, увеличены перигастральные, перипанкреатические лимфоузлы, лимфоузлы в области чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, цепочки лимфоузлов парааортально справа и слева. Вдоль брюшины в мезогастррии три узловых образования (рис. 4).

Пациент консультирован онкологом 01.04.2019 г.: диагноз «меланома кожи поясничной области слева (спонтанная регрессия)». Множественные метастазы в кожу, пищевод, желудок, печень, селезенку, надпочечники, брюшину. Рекомендовано симптоматическое лечение.

В биоптате тканей из образования желудка обнаружены участки пролиферации и кишечной метаплазии; элементы злокачественной опухоли (меланома?). Гистологическое заключение – в слизистой желудка фокус пигментной невоклеточной меланомы (метастаз) (рис. 5).

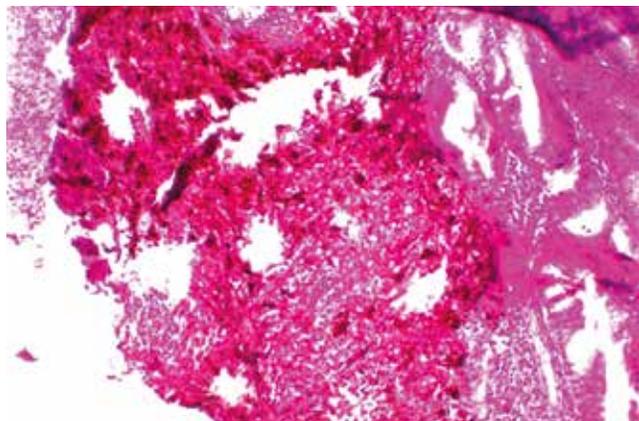
● **Рисунок 4.** Множественные метастазы меланомы кожи в печень, селезенку (рентгеновская компьютерная томография с контрастированием 01.04.2019 г.)

● **Figure 4.** Multiple metastases of cutaneous melanoma in the liver, spleen (contrast computed tomography 01.04.2019)



● **Рисунок 5.** Отложения пигмента в подэпителиальном слое слизистой оболочки желудка вследствие метастатического поражения. Увеличение ×200. Окраска: гематоксилин-эозин

● **Figure 5.** Pigment deposits in the subepithelial layer of the gastric mucosa due to metastatic lesions. Magnification ×200. Hematoxylin-eosin stain



В гастроэнтерологическом отделении пациенту проводилась симптоматическая гастропротективная и обезболивающая терапия. Для дальнейшего обследования и лечения пациент направлен в областной онкодиспансер. При ретроспективном анализе медицинской документации выявлено, что пациент не явился на прием к онкологу областного онкодиспансера. Летальный исход наступил дома через 2 мес. после выписки из гастроэнтерологического отделения.

ОБСУЖДЕНИЕ

При обращении к врачу любой специальности тщательный осмотр пациента с акцентом на труднодоступные для самообследования участки кожных покровов (задняя поверхность шеи, туловища, бедер) позволит при наличии подозрения на меланому своевременно направить пациента к онкологу и дерматологу для уточнения диагноза [23]. Ранняя диагностика меланомы – это предотвращение метастазирования, а висцеральные метастазы меланомы всегда указывают на плохой прогноз.

Представленный клинический случай демонстрирует множественные метастазы относительно редкой локализации: пищевод, желудок, кроме того, печень, селезенка, надпочечники, слизистая ротоглотки. По данным литературы, худшие показатели выживаемости имеют пациенты с меланомой и любыми висцеральными метастазами без метастазов в легкие [24].

В представленном нами клиническом случае между первичной опухолью и клиническим проявлением висцеральных и кожных метастазов прошло около трех лет, в течение которых пациент, к сожалению, не только не наблюдался, но и не получил специфического лечения. Одной из причин запущенности случая можно считать спонтанную регрессию первичного очага меланомы кожи спины, факт которой был установлен лишь при консультации онколога. Другой причиной отсутствия адекватной клиническим рекомендациям диагностики

и специфической терапии первичного очага кожной меланомы можно указать факт злоупотребления алкоголем пациентом. Также нельзя не учесть факт проживания пациента в сельской местности, что затрудняет полноценный доступ к высококвалифицированной медицинской помощи.

В описанном клиническом случае при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) выявлены не только метастазы желудка, но и пищевода, и двенадцатиперстной кишки, при этом множественные подслизистые пятна черного цвета, местами сливные, были в желудке, многие из них с эрозированием в центре, а в пищеводе и ДПК отмечены подслизистые пятна без эрозирования. Н. Матвиенко и др. классифицируют подобные очаги как пигментные плоскоприподнятые очаги меланомы [20]. Эндоскопическая картина в представленном нами случае была изначально ошибочно оценена как венозные мальформации слизистой, синдром Карнея, поскольку эндоскопическая картина оценивалась без учета существующих диссеминированных кожных изменений и факта саморезорбции первичного очага кожной меланомы.

За предыдущее десятилетие в лечение метастатической меланомы кожи внедрены высокоэффективные методы, включая ингибиторы иммунных контрольных точек и таргетную терапию, что обеспечило улучшение выживаемости и изменило клиническое ведение пациентов с метастатической меланомой [13]. Общая 5-летняя выживаемость пациентов после диагностирования распространенной метастатической меланомы составляет около 52% [13]. Канадскими учеными продемонстрировано, что иммунотерапия и таргетная терапия значительно улучшают отдаленные результаты выживаемости пациентов с метастатической меланомой, но значительная часть пациентов не получает системной терапии [25].

Исследования показали, что хирургическая резекция при метастатической меланоме улучшает результаты лечения пациентов, независимо от количества метастазов или их локализации в организме [13, 26–28].

Из перспектив терапии метастатической меланомы следует отметить применение нанотехнологий для более высокого накопления фотосенсибилизаторов/фототермических агентов в очаге опухоли, что повысит эффективность фотоиммунотерапии меланомы [29]. Ряд клинических исследований показали безопасность, иммуногенность и противоопухолевую активность персонализированной вакцинации [30].

В представленном клиническом случае прогноз неблагоприятный, учитывая спонтанную регрессию меланомы, распространенность метастатической болезни, молодой возраст пациента, а также отсутствие приверженности пациента к диагностическим мероприятиям, специфической противоопухолевой терапии. Необходимо отметить, что метастатическая меланوما, являясь по сути финальной стадией заболевания, будет продолжать прогрессировать и приобретать новые мутации, способствующие усилению злокачественности, лекарственной устойчивости при отсутствии специфической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном редком клиническом наблюдении, несмотря на прижизненную эндоскопическую верификацию множественных висцеральных метастазов кожной миеломы, прогноз неблагоприятный. В диагностике висцерального метастазирования меланомы также была информативна РКТ органов брюшной полости с контрастированием. Особенностью представленного клинического случая является также спонтанная регрессия кожной меланомы у пациента, не получившего адекватного лечения первичного очага меланомы. Этот факт повлиял на позднюю диагностику диссеминации меланомы: ввиду редкости метастазирования меланомы в слизистую верхних отделов ЖКТ эндоскописты недостаточно осведомлены об эндоскопических вариантах метастазов меланомы.

Суммируя литературные данные по этому вопросу (обзорные статьи, описания клинических случаев), следует отметить, что эндоскопические методы диагностики должны быть обязательно включены в план обследования пациента с меланомой, а при динамическом наблюдении за пациентами с меланомой после лечения необходимо обращать внимание на неспецифические признаки поражения ЖКТ: абдоминальную боль, анемию. Кроме этого, у пациента с меланомой в анамнезе при эндоскопическом выявлении непигментированного новообразования следует дифференцировать его с возможным метастатическим поражением, а также необходимо провести гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата. 

Поступила / Received 16.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2023

Принята в печать / Accepted 20.09.2023

Список литературы / References

- Marks R. Epidemiology of melanoma. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(6):459–463. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2000.00693.x>.
- Малишевская НП, Соколова АВ, Демидов ЛВ. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации и федеральных округах. *Медицинский совет*. 2018;(10):161–165. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-161-165>.
Malishevskaya NP, Sokolova AV, Demidov LV. The incidence of skin melanoma in the Russian Federation and federal districts. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(10):161–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-161-165>.
- Sundararajan S, Thida AM, Yadlapati S, Koya S. Metastatic Melanoma. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262232>.
- Brauer RR, Watson IR, Wu CJ, Mobley AK, Kamiya T, Shoshan E, Bar-Eli M. Why is melanoma so metastatic? *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(1):19–36. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12172>.
- Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. *J Oncol*. 2012;(16):647684. <https://doi.org/10.1155/2012/647684>.
- Lee MH, Zaheer A, Voltaggio L, Johnson PT, Fishman EK. Clinical time course and CT detection of metastatic disease to the small bowel. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(6):2104–2110. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01957-w>.
- Silva S, Tenreiro N, Melo A, Lage J, Moreira H, Próspero F, Avelar P. Metastatic melanoma: An unusual cause of gastrointestinal bleeding and intussusception-A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2018;53:144–146. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.10.057>.
- Gilg MM, Gröchenig HP, Schlemmer A, Eherer A, Högenauer C, Langner C. Secondary tumors of the GI tract: origin, histology, and endoscopic findings. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(1):151–158.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.02.019>.
- Schizas D, Tomara N, Katsaros I, Sakellariou S, Machairas N, Paspala A et al. Primary gastric melanoma in adult population: a systematic review of the literature. *ANZ J Surg*. 2021;91(3):269–275. <https://doi.org/10.1111/ans.16160>.
- Farshad S, Keeney S, Halalau A, Ghaith G. A Case of Gastric Metastatic Melanoma 15 Years after the Initial Diagnosis of Cutaneous Melanoma. *Case Rep Gastrointest Med*. 2018;2018:7684964. <https://doi.org/10.1155/2018/7684964>.
- Кабанов МЮ, Семенов КВ, Дегтерев ДБ, Беликова МЯ, Савченков ДК, Кошелев ТЕ, Стечишина АК. Эндоскопическое выявление метастатического поражения желудка при меланоме кожи. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):63–68. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-63-68>.
Kabanov MYu, Sementsov KV, Degterev DB, Belikova MY, Savchenkov DK, Koshelev TE, Stechishina AK. Endoscopic Detection of Gastric Metastases in Skin Melanoma. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):63–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-63-68>.
- Serrao EM, Costa AM, Ferreira S, McMorran V, Cargill E, Hough C et al. The different faces of metastatic melanoma in the gastrointestinal tract. *Insights Imaging*. 2022;13(1):161. <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01294-5>.
- Kohoutova D, Worku D, Aziz H, Teare J, Weir J, Larkin J. Malignant Melanoma of the Gastrointestinal Tract: Symptoms, Diagnosis, and Current Treatment Options. *Cells*. 2021;10(2):327. <https://doi.org/10.3390/cells10020327>.
- Augustyn A, de Leon ED, Yopp AC. Primary gastric melanoma: case report of a rare malignancy. *Rare Tumors*. 2015;7(1):5683. <https://doi.org/10.4081/rt.2015.5683>.
- Тонеев ЕА, Чарышкин АЛ, Деньгина НВ, Жинов АВ, Мартынов АА, Городнов СВ, Лазаревский ММ. Случай первичной меланомы желудка. *Злокачественные опухоли*. 2020;10(1):35–40. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-35-40>.
Toneev EA, Charyshkin AL, Dengina NV, Zhinov AV, Martynov AA, Gordonov SV, Lazarevskiy MM. A case of primary gastric melanoma. *Malignant Tumours*. 2020;10(1):35–40 (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-35-40>.
- Израилов РЕ, Титов КС, Кононец ПВ, Кошкин МА, Ротин ДЛ, Драпун СВ. Первичная меланомы пищевода. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;(5):110–111. <https://doi.org/10.17116/hirurgia20185110-111>.
Izrailov RE, Titov KS, Kononec PV, Koshkin MA, Rotin DL, Drapun SV. Primary esophageal melanoma. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2018;(5):110–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia20185110-111>.
- Wang S, Sun S, Liu X, Ge N, Wang G, Guo J et al. Endoscopic diagnosis of gastrointestinal melanoma. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(3):330–337. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1734074>.
- La Selva D, Kozarek RA, Dorer RK, Rocha FG, Gluck M. Primary and metastatic melanoma of the GI tract: clinical presentation, endoscopic findings, and patient outcomes. *Surg Endosc*. 2020;34(10):4456–4462. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07225-8>.
- Gilg MM, Gröchenig HP, Schlemmer A, Eherer A, Högenauer C, Langner C. Secondary tumors of the GI tract: origin, histology, and endoscopic findings. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(1):151–158.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.02.019>.
- Матвиенко НА, Кудрявицкий ЕЕ, Перфильев ИБ, Кувшинов ЮП, Унгиадзе ГВ. Эндоскопическая диагностика меланомы верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Поволжский онкологический вестник*. 2016;(4):43–51. Режим доступа: <http://oncovestnik.ru/archive/2016/2016-4/diagnostika-melanomy-verkhnikh-otdelov-zheludочно-kishechnogo-trakta>.
Matvienko NA, Kudryavitsky EE, Perfiliev IB, Kuvshinov YuP, Ungiadze GV. Endoscopic diagnosis of melanoma of the upper gastrointestinal tract. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2016;(4):43–51. (In Russ.) Available at: <http://oncovestnik.ru/archive/2016/2016-4/diagnostika-melanomy-verkhnikh-otdelov-zheludочно-kishechnogo-trakta>.
- Zhang X, Li M, Lan X. Melanin-Targeted PET Imaging With 18F-PFPN for Identifying Gastric Metastatic Melanoma. *Clin Nucl Med*. 2022;47(7):666–667. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004237>.
- Genova P, Sorce M, Cabibi D, Genova G, Gebbia V, Galanti D et al. Gastric and Rectal Metastases from Malignant Melanoma Presenting with Hypochromic Anemia and Treated with Immunotherapy. *Case Rep Oncol Med*. 2017;2017:2079068. <https://doi.org/10.1155/2017/2079068>.
- Романова О. Роль врача первичного звена в ранней диагностике меланомы кожи. *Врач*. 2016;(2):49–51. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-02-17>.
Romanova O. Role of a primary care physician in the early diagnosis of melanoma. *Vrach*. 2016;(2):49–51. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/ru/25877305-2016-02-17>.
- Leung AM, Hari DM, Morton DL. Surgery for distant melanoma metastasis. *Cancer Journal*. 2012;18(2):176–184. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31824bc981>.

25. O'Sullivan DE, Boyne DJ, Gogna P, Brenner DR, Cheung WY. Understanding Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes among Metastatic Melanoma Patients in Alberta, Canada. *Curr Oncol*. 2023;30(4):4166–4176. <https://doi.org/10.3390/curroncol30040317>.
26. Enomoto LM, Levine EA, Shen P, Votanopoulos KI. Role of Surgery for Metastatic Melanoma. *Surg Clin North Am*. 2020;100(1):127–139. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.011>.
27. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Roses DF et al. Metastectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Ann Surg Oncol*. 2012;19(8):2547–2555. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2398-z>.
28. Ахмедов СМ, Сафаров БД, Табаров ЗВ, Наврузов ОФ. Резекция печени при метастазе меланомы. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2016;24(3):103–107. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20163103-107>.
29. Zhang JY, Gao WD, Lin JY, Xu S, Zhang LJ, Lu XC et al. Nanotechnology-based photo-immunotherapy: a new hope for inhibition of melanoma growth and metastasis. *J Drug Target*. 2023;31(6):555–568. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2023.2216402>.
30. D'Alise AM, Scarselli E. Getting personal in metastatic melanoma: neoantigen-based vaccines as a new therapeutic strategy. *Curr Opin Oncol*. 2023;35(2):94–99. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000923>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Соловьева, О.М. Урясьев, О.В. Кодякова

Написание текста – А.В. Соловьева, М.С. Болотина, И.В. Васин, Е.М. Шурпо

Сбор и обработка материала – А.В. Соловьева, О.В. Кодякова, Е.М. Шурпо, И.В. Васин, М.С. Болотина

Обзор литературы – А.В. Соловьева, О.М. Урясьев, Е.М. Шурпо, М.С. Болотина

Перевод на английский язык – А.В. Соловьева

Анализ материала – А.В. Соловьева, О.М. Урясьев, О.В. Кодякова, Е.М. Шурпо

Редактирование – А.В. Соловьева, О.М. Урясьев, О.В. Кодякова, Е.М. Шурпо

Утверждение окончательного варианта статьи – О.М. Урясьев, А.В. Соловьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexandra V. Solovieva, Oleg M. Uryasev, Olga V. Kodyakova

Text development – Alexandra V. Solovieva, Maria S. Bolotina, Igor V. Vasin, Ekaterina M. Shurpo

Collection and processing of material – Alexandra V. Solovieva, Olga V. Kodyakova, Ekaterina M. Shurpo, Igor V. Vasin, Maria S. Bolotina

Literature review – Alexandra V. Solovieva, Oleg M. Uryasev, Ekaterina M. Shurpo, Maria S. Bolotina

Translation into English – Alexandra V. Solovieva

Material analysis – Alexandra V. Solovieva, Oleg M. Uryasev, Olga V. Kodyakova, Ekaterina M. Shurpo

Editing – Alexandra V. Solovieva, Oleg M. Uryasev, Olga V. Kodyakova, Ekaterina M. Shurpo

Approval of the final version of the article – Oleg M. Uryasev, Alexandra V. Solovieva

Информация об авторах:

Соловьева Александра Викторовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; savva2005@bk.ru

Урясьев Олег Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; uryasev08@yandex.ru

Кодякова Ольга Валериевна, ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; заведующая гастроэнтерологическим отделением, Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; cherry-of@yandex.ru

Болотина Мария Сергеевна, врач-гериатр терапевтического отделения №1, Рязанский областной клинический госпиталь для ветеранов войн; 390000, Россия, Рязань, ул. Вознесенская, д. 63; zeninamm@mail.ru

Васин Игорь Владимирович, к.м.н., доцент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; врач патологоанатомического отделения, Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; vasin.i.v@mail.ru

Шурпо Екатерина Михайловна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; shurpo_87@mail.ru

Information about the authors:

Alexandra V. Solovieva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Faculty Therapy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; savva2005@bk.ru

Oleg M. Uryasev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Faculty Therapy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; uryasev08@yandex.ru

Olga V. Kodyakova, Assistant of the Faculty Therapy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; Head of Gastroenterological Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia; cherry-of@yandex.ru

Maria S. Bolotina, Geriatrician of the Therapeutic Department No. 1, Ryazan Regional Clinical Hospital for War Veterans; 63, Voznesenskaya St., Ryazan, 390000, Russia; zeninamm@mail.ru

Igor V. Vasin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology, Pathological Anatomy and Medical Genetics, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; Staff Member of Pathologoanatomical Department, Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia; vasin.i.v@mail.ru

Ekaterina M. Shurpo, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Faculty Therapy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; shurpo_87@mail.ru

Перстневидноклеточная аденокарцинома толстой кишки: обзор и клиническое наблюдение

С.С. Яшин[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>, s.s.yashin@samsmu.ru

Ю.Р. Юнусова, <https://orcid.org/0000-0003-0026-309X>, yu.r.yunusova@samsmu.ru

К.К. Носков, <https://orcid.org/0000-0003-2313-8873>, steph.c@mail.ru

А.С. Иванюков, <https://orcid.org/0000-0001-6201-9725>, andrivan200@yandex.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований в общей популяции и имеет множество гистологических подтипов. Перстневидноклеточная аденокарцинома представляет собой довольно редкий вариант данной патологии. Для нее характерны молекулярно-генетические и морфологические особенности, которые отсутствуют у классических аденокарцином, что обуславливает некоторые нюансы в клиническом течении и подходе к терапии данного типа опухоли. В представленном нами клиническом случае пациент 68 лет обратился к врачу общей практики с жалобами на боли в животе, изменения в акте дефекации, и по первичному физикальному и инструментальному обследованию ему был поставлен диагноз «Хронический дистальный колит», в дальнейшем назначена противовоспалительная терапия. Однако спустя полгода пациент повторно обратился к врачу с жалобами на ухудшение состояния и усиление симптомов, после обследования у него подтвердился диагноз аденокарциномы сигмовидной кишки, однако ввиду низкой приверженности лечению, а также поздней диагностики пациент скончался в течение полугодия. Хирургическое лечение пациента было ограничено резекцией сигмовидной кишки ввиду спаечного процесса. В послеоперационном периоде клинически отмечалось развитие фибринозно-гнояного перитонита и нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности. На патологоанатомическом вскрытии гистологический вариант поражения был изменен на перстневидноклеточную форму с метастазированием в печень и большой сальник. Смерть наступила от ДВС-синдрома с развитием острой почечной недостаточности и центрлобулярных некрозов печени. Клиническое наблюдение подчеркивает важность внедрения современных молекулярно-диагностических методов диагностики в широкую практику.

Ключевые слова: рак толстой кишки, перстневидноклеточная аденокарцинома, патоморфология колоректального рака, диагностика колоректального рака, лечение колоректального рака

Для цитирования: Яшин СС, Юнусова ЮР, Носков КК, Иванюков АС. Перстневидноклеточная аденокарцинома толстой кишки: обзор и клиническое наблюдение. *Медицинский совет.* 2023;17(22):188–195. <https://doi.org/10.21518/ms2023-423>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Signet ring-cell colorectal adenocarcinoma: review and clinical case

Sergey S. Yashin[✉], <https://orcid.org/0000-0002-0783-8709>, s.s.yashin@samsmu.ru

Yulija R. Yunusova, <https://orcid.org/0000-0003-0026-309X>, yu.r.yunusova@samsmu.ru

Kirill K. Noskov, <https://orcid.org/0000-0003-2313-8873>, steph.c@mail.ru

Andrey S. Ivanyukov, <https://orcid.org/0000-0001-6201-9725>, andrivan200@yandex.ru

Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignancies in the general population and has many histological subtypes. Signet-ring cell adenocarcinoma is a rather rare variant of this pathology. It is characterized by molecular genetic and morphological features that are absent in classical adenocarcinomas, which causes some nuances in the clinical course and approach to therapy of this type of tumor. In our clinical case, a 68-year-old patient went to a general practitioner with complaints of abdominal pain, changes in the act of defecation, and according to the primary physical and instrumental examination, he was diagnosed with chronic distal colitis, and later he was prescribed anti-inflammatory therapy. However, six months later, the patient went to the doctor again with complaints of worsening condition and symptoms, after examination, he was diagnosed with adenocarcinoma of the sigmoid colon, but due to low adherence to treatment, as well as late diagnosis, the patient died within six months. Surgical treatment of the patient was limited to resection of the sigmoid colon due to peritoneal adhesions. In the postoperative period, the development of fibrinous-purulent peritonitis and increasing cardiovascular failure were clinically noted. At autopsy, the histological variant of the lesion was changed to the signet-ring cell form with metastasis to the liver and greater omentum. Death occurred from disseminated intravascular coagulation syndrome with the development of acute renal failure and centrilobular necrosis of the liver. Clinical observation emphasizes the importance of introducing modern molecular diagnostic methods into wide practice.

Keywords: colorectal cancer, signet-ring cell adenocarcinoma, pathomorphology of colorectal cancer, diagnosing of colorectal cancer, colorectal cancer treatment

For citation: Yashin SS, Yunusova YuR, Noskov KK, Ivanyukov AS. Signet ring-cell colorectal adenocarcinoma: review and clinical case. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):188–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-423>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации, как и в целом в мире, колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности среди всех видов злокачественных новообразований¹. При этом в структуре самого КРР, в соответствии с последним пересмотром ВОЗ², выделяют следующие злокачественные виды неоплазий: аденокарциномы, нейроэндокринные опухоли и нейроэндокринные карциномы. По распространенности абсолютно преобладают классические аденокарциномы (АС), а на долю такого редкого подтипа, как перстневидноклеточная аденокарцинома (SRCC), обладающего рядом уникальных клинико-патологических характеристик и ассоциированного с крайне неблагоприятным прогнозом и существенно меньшим процентом пятилетней выживаемости [1, 2], приходится около 1–3% [3, 4].

Колоректальный рак является значимой медико-социальной проблемой. Скрининговые мероприятия, являющиеся редким в онкологии примером, позволяющим снизить не только летальность, но и заболеваемость (за счет обнаружения полипов), включены Минздравом РФ в программу диспансеризации населения.

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Для АС характерно поражение пожилых людей: пациенты старше 50 составляют почти 90% от общего числа [5]. В свою очередь, для SRCC особенностью является более молодой возраст пациентов и поздняя стадия прогрессии на момент выявления [4, 5], что может быть связано с большим влиянием генетических факторов, основными из которых являются наследственный неполипозный колоректальный рак (HNPCC), или синдром Линча, семейный аденоматозный полипоз, синдром Пейтца – Йегерса, ювенильный полипоз [6]. Стоит заметить, что наличие у родственников первой степени родства наследственного колоректального рака, даже при отсутствии вышеуказанных синдромов, повышает риск развития патологии в среднем на 20% [7].

Ведение неправильного образа жизни вносит немалый вклад в развитие колоректального рака. Основную роль, по мнению Международного агентства по изучению рака, играет повышенное содержание красного мяса и мясной продукции в рационе. Злоупотребление

алкоголем, курение, недостаток физической активности, избыток массы тела также являются предикторами развития КРР [8].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

При рассмотрении сигнального пути WNT/ β -катенина необходимо отметить ген-супрессор *APC*, мутация в котором ведет к активации вышеупомянутого пути, что является характерным в 93% всех КРР. Напротив, молекулярный профиль SRCC демонстрирует значительно более низкую частоту мутаций в гене *APC*, что наталкивает на мысль о том, как же в таком случае активируется путь WNT/ β -катенина. В недавних исследованиях были представлены данные о том, что при SRCC возможны альтернативные точки активации данного пути, например полная инактивация гена *RNF43*. Наиболее интересно в данном случае изучение гена *CDH1*, который кодирует белок клеточной адгезии E-кадгерин. Потеря *CDH1*, характерная для многих перстневидноклеточных карцином желудка и толстой кишки, приводит к высвобождению связанного с мембраной β -катенина с последующей альтернативной активацией пути WNT [9–11].

По данным масштабного генетического исследования [12], посвященного генетическим аспектам SRCC, почти у половины пациентов выявляются мутации в антионкогенах *TP53* и *ARID1A*, что является классическим фактором риска для многих злокачественных опухолей. Несмотря на то что *ARID1A* изначально не считался значимым в патогенезе SRCC, сейчас это ставится под сомнение [13].

Такой сигнальный путь, как SMAD4/TGF- β , исходя из данных ряда исследований, часто встречается при SRCC (20–30%). Сообщается, что опухоли с потерей экспрессии SMAD4 наиболее агрессивны и ассоциированы с плохим прогнозом, т. к. у них имеется химиорезистентность к терапии 5-фторурацилом [14, 15].

Ряд исследований продемонстрировало более высокую долю фенотипа (20–48%) микросателлитной нестабильности (MSI-H) при SRCC по сравнению с АС [16]. Также стоит отметить особый эпигенотип CIMP, который обычно имеет MSI-H, т. к. происходит метилирование белков системы репарации ДНК (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) [17]. Обычно данный эпигенотип коррелирует с мутацией BRAF. Таким образом, SRCC, в отличие от АС, чаще всего имеет гиперметилированный фенотип MSI + /CIMP + / BRAF +.

Гистонметилтрансферазы KMT2D и KMT2C также показывают свою значимость в клетках MSI КРР,

¹ American Cancer Society, Global Cancer Facts & Figures 4th Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2018. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html>.
² WHO Classification of tumors editorial board. Digestive system tumors. 5th ed. Lyon: IARC; 2019.

способствуя нарушению регуляции транскрипции уменьшением экспрессии H3K4me1 на энхансерах по всему геному [18].

Интерес для изучения представляет иммунный фенотип КРР. Так, по данным недавнего исследования [19], характерный для SRCC гиперметилированный фенотип продемонстрировал повышенную инфильтрацию опухолевой массы CD3+ Т-лимфоцитами и более высокую экспрессию PD-L1. Это позволяет сделать вывод о том, что группы с гиперметилированным вариантом SRCC являются перспективными кандидатами на терапию ингибиторами контрольных точек (ICI) [20].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Коварство колоректального рака заключается в том, что на ранних стадиях течение в основном бессимптомно, однако могут наблюдаться такие неспецифические симптомы, как боли в животе различной локализации, изменения частоты, консистенции или объема стула. Только на более поздних стадиях появляются ректальные спазмы, прожилки алой крови в стуле, кишечная непроходимость, необъяснимая потеря веса и/или кахексия [21]. Большинство исследований пришли к выводу, что микроскопическая картина SRCC коррелирует со значительно худшим прогнозом и плохой выживаемостью. Перстневидноклеточный компонент, как предполагают, повышает метастатический потенциал опухоли [22, 23], в т. ч. с развитием метастазов редких локализаций, таких как кости, головной мозг, яичники и сердце. Смена морфотипа КРР с АС даже на частично перстневидноклеточный значительно ухудшает прогноз у больных [24, 25].

ДИАГНОСТИКА

Макроскопическая картина в большинстве случаев представлена экзофитной или циркулярной опухолью белесовато-серого цвета. Консистенция зависит от соотношения железистого и муцинозного компонентов. Степень дифференцировки определяется по преобладанию железистого компонента. Так, рассматриваемая перстневидноклеточная форма относится к низкодифференцированным вариантам. Специфической гистологической картиной при КРР является наличие опухолевых почек, количество которых является независимым прогностическим фактором [26].

Микроскопическая картина SRCC характеризуется большим количеством внутриклеточной слизи, деформирующей и оттесняющей ядро опухолевой клетки на периферию. В случае муцинозной аденокарциномы также отмечаются скопления слизи, однако локализованы они внеклеточно. При обнаружении смешанных опухолей с разными морфологическими типами диагноз «SRCC» выставляется при наличии не менее 50% клеток с внутриклеточным муцином [2], а если в опухоли присутствуют клетки, морфологически соответствующие перстневидным, но число их менее 50%, то данный вариант

следует рассматривать как колоректальную аденокарциному с перстневидноклеточным компонентом [27].

Применение иммуногистохимических методов (ИГХ) рассматривается как дополнительное исследование, позволяющее детально изучить характеристики новообразования, скрытые при других методах исследования, что зачастую имеет ключевое значение в уточнении диагноза и, как следствие, выборе верной тактики лечения. Кроме того, иммунодетекция является альтернативой молекулярным методам для выявления мутаций.

Возможно, ИГХ-исследование экспрессии белков системы репарации ДНК – MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, нарушение которой характерно для синдрома Линча, требует обследования ближайших родственников пациента для установки этого заболевания [28]. Прямым показанием для проведения подобных исследований семейного анамнеза пациента является соответствие его критериям Amsterdam II, Bethesda или критериями, разработанными ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» [29].

В другом случае выпадения ядерной экспрессии MLH1, связанной с более частой в SRCC, по сравнению с АС, мутацией гена *BRAF* [16, 30], возможно проведение теста с антителом против BRAF V600E (самая частая вариация данной мутации) для дифференцировки диагноза. При этом указанные патологии могут привести к возникновению микросателлитной нестабильности (MSI) [31], которая также ассоциирована с фенотипом избыточного метилирования CpG-островков (CIMP) [32, 33]. Определение CIMP-статуса проводят с помощью ПЦР (MSP) или бисульфатного секвенирования.

Таким образом, для SRCC генетически характерны MSI, CIMP, а также мутация *BRAF*, в то время как для АС характерна хромосомная нестабильность, микросателлитная стабильность и CIMP-отрицательность, на чем в будущем должна основываться диагностика [4]. Кроме того, следует отметить снижение экспрессии E-кадгерина, что может свидетельствовать о большей агрессивности опухоли [11, 34].

В одном исследовании отмечается специфичность экспрессии SATB2 совместно с CDX2 при выявлении первичного перстневидноклеточного рака нижних отделов желудочно-кишечного тракта и его метастазов [35].

ЛЕЧЕНИЕ

Предпочтительной тактикой лечения пациентов с SRCC является мультимодальная терапия, включающая химиотерапию и лучевую терапию. В недавнем исследовании было показано, что послеоперационная химиотерапия является независимым прогностическим фактором улучшения общей и онкоспецифической выживаемости [36]. Популяционный анализ показал, что химиотерапия у пациентов с метастатическим профилем дает более положительные результаты, нежели хирургическое вмешательство [37]. Потенциально эффективным методом лечения можно считать терапию ICI при гиперметилированным генотипе опухоли [19]. Также сообщалось, что применение комбинированной терапии

«ириротекан/панитумумаб» показало хорошие результаты у пациентов с распространенными стадиями SRCC [38]. Применение анти-VEGF-препарата у пациентов с нарушением экспрессии E-кадгерина и β -катенина приводит к усилению межклеточной адгезии, что приводит к снижению роста опухолевой массы. Таким образом, включение в схемы лечения бевацизумаба улучшает прогноз для пациентов с мутацией в гене *CDH1* [39].

Предлагаем рассмотреть клинический случай пациента с полиморфным гистологическим строением опухоли сигмовидной кишки с метастазированием в печень и большой сальник.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н. 68 лет обратился в ноябре 2019 г. к терапевту по месту жительства с жалобами на неспецифические периодические боли в животе, изменение регулярности дефекации. Из анамнеза жизни известно, что пациент выкуривает по 15 сигарет в день на протяжении 33 лет. Умеренный прием алкоголя. Пациент имел ожирение I степени (ИМТ = 31). От проведения колоноскопии пациент отказался. Терапевтом было рекомендовано выполнить МСКТ-виртуальную колоноскопию, по итогам которой выявлены признаки начальных проявлений хронического дистального колита. Пациенту был назначен месалазин (Пентаса®, Ферринг Интернешнл Сентер С.А., Швейцария) в режиме поддерживающей терапии.

Через полгода пациент вновь обратился к участковому врачу с жалобами на ухудшение состояния, которое выражалось в усилении и учащении болей, появлении периодических запоров, незначительного похудения. КТ брюшной полости показало наличие группы увеличенных брыжеечных лимфоузлов и метастазы в сальнике. Была назначена колоноскопия, по результатам которой в сигмовидной кишке выявлено новообразование с эндофитным ростом размерами 6 x 5 см, выступающее в просвет на 2 см. Гистологически – темноклеточная умеренно дифференцированная аденокарцинома с единичными полями перстневидноклеточного компонента T2NxM1. Врачебным консилиумом было принято решение о проведении неоадьювантной полихимиотерапии по схеме FOLFOX. Однако пациент от предложенного лечения отказался в виду семейных обстоятельств.

В декабре 2020 г. пациент был госпитализирован по экстренным показаниям в хирургическое отделение Самарской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова с направительным диагнозом «Острая кишечная непроходимость». Из анамнеза известно, что последние три недели отмечал задержку стула, последний раз стул был за 6 дней до момента госпитализации.

По данным объективного исследования пациент кахексичен, состояние тяжелое, сознание – умеренное оглушение, АД – 104 и 75 мм рт. ст., ЧСС – 120 в минуту, ЧДД – 18 в минуту. Проведено обследование согласно стандарту оказания медицинской помощи, однако

от проведения пробы по Напалкову было решено отказаться ввиду наличия опухоли толстой кишки в анамнезе. В первые сутки от момента госпитализации выполнена обструктивная резекция сигмовидной кишки, назогастроинтестинальная интубация (НГИИ), санация и дренирование брюшной полости. Интраоперационно выявлены метастазы опухоли в большой сальник. Ввиду спаечного процесса от резекции большого сальника решено отказаться по причине высокого риска травматизации. Пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Послеоперационный период протекал без осложнений. Уровень сознания – медикаментозный сон, дыхание осуществлялось аппаратом искусственной вентиляции легких через эндотрахеальную трубку.

На третий день госпитализации выполнена программная санационная релапаротомия, интраоперационно выявлено наличие фибринозно-гнойного экссудата в брюшной полости.

На пятый день состояние пациента значительно ухудшилось, впервые зафиксировано повышение температуры тела до 38,3 °С, отмечено замедление пассажа содержимого по стоме. Проведено оперативное лечение – релапаротомия, реконструкция колостомы, назоинтестинальная интубация, санация и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде состояние пациента оценивалось как крайне тяжелое, нестабильное, с отрицательной динамикой, уровень сознания – кома 2–3, по шкале комы Глазго – 4–5 баллов.

Несмотря на проводимое лечение, на седьмой день госпитализации у пациента на фоне нарастающей сердечно-легочной недостаточности диагностирована остановка сердечной деятельности, проводимые реанимационные мероприятия эффекта не дали. Констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз. *Основной:* «Рак сигмовидной кишки (аденокарцинома), осложненный перфорацией. T4NxM1 (большой сальник). 4-я стадия». *Осложнения основного заболевания:* Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Прогрессирующая сердечно-легочная недостаточность. *Сопутствующие заболевания:* ИБС. ХСН I, 2-й функциональный класс по NYHA. Гипертоническая болезнь 2-й ст. риск 3. Эрозивный эзофагит. Эрозивный гастрит.

Патологоанатомическое вскрытие. Несмотря на проводимое лечение, развился ДВС-синдром. Пациент скончался на седьмые сутки госпитализации от печеночно-почечной недостаточности. При проведении патологоанатомического вскрытия было обнаружено следующее: ткань легких в области нижних отделов безвоздушная, плотная, красноватого цвета. С поверхности разреза стекает кровь и отечная жидкость. При микроскопии срезов материала обнаружено выраженное полнокровие, участки фиброза и эмфиземы легких. В просвете альвеол и перибронхиально – лейкоциты, эритроциты, а также скудная отечная жидкость.

В брюшной полости, преимущественно в левой боковой области живота, отмечалось небольшое количество

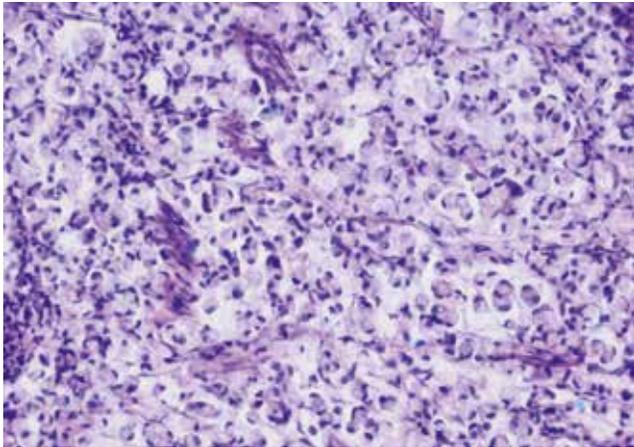
гноя и нитей фибрина. Большой сальник с кровоизлияниями и множественными очаговыми уплотнениями, на разрезе представлен белой плотной тканью. В поджелудочной железе – умеренное кровенаполнение, участки жировых некрозов по поверхности, умеренный фиброз стромы.

Желудок с кровавистым содержимым, слизистая оболочка умеренно складчатая. Толстая кишка выведена концевой колостомой. Прямая кишка слепо ушита. Содержимое тонкой и толстой кишок – кровавистое, стенка эластичная, слизистая складчатая, серого цвета.

При микроскопическом исследовании различных участков толстой кишки отмечалось умеренное полнокровие органа, очаговые кровоизлияния в стенку кишки, участки некроза, выраженная лейкоцитарная инфильтрация во всех слоях. Имеются опухолевые массы, представленные перстневидноклеточным компонентом (рис. 1). В просвете сосудов – единичные мелкие

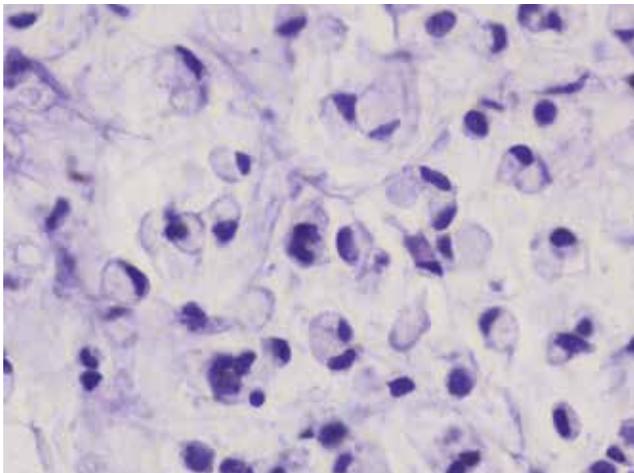
● **Рисунок 1.** Участок толстого кишечника с перстневидноклеточной карциномой. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение 200х

● **Figure 1.** A section of the large intestine with a signet-ring cell adenocarcinoma. Stain: hematoxylin-eosin. Magnification 200x



● **Рисунок 2.** Перстневидные клетки. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение 400х

● **Figure 2.** Signet-ring cells. Stain: hematoxylin-eosin. Magnification 400x



опухолевые перстневидноклеточные комплексы, множественные мелкие тромбы.

Клетки-перстни характеризуются относительно крупными размерами, светлой цитоплазмой, представленной муцином, смещающим ядро клетки на периферию. При этом основная масса опухоли состоит из злокачественных низкодифференцированных перстневидных клеток, свободно расположенных во внеклеточных скоплениях муцина или образующих кластеры (рис. 2).

Печень кирпично-красного цвета. Левая доля печени замещена сливающимися крупными очагами белого цвета. В правой доле печени – множественные аналогичные очаги диаметром от 0,5 до 4 см с гистологическим строением темноклеточной аденокарциномы – метастазы рака сигмовидной кишки. Также следует отметить многочисленные участки некроза паренхимы печени, единичные кровоизлияния, тромбы в сосудах, белковую и жировую дистрофию гепатоцитов, местами признаки холестаза, массивную лимфоидную инфильтрацию по портальным трактам.

Селезенка весом 300 г, с гладкой капсулой, пульпа темно-вишневого цвета. Под капсулой селезенки очаговые уплотнения диаметром до 1 см. Медиастинальные и внутригрудные лимфатические узлы увеличены в размерах с включениями белой плотной ткани. При микроскопии выявлено умеренное кровенаполнение, убыль лимфоцитов из стромы, гиалиноз сосудов.

Заключительный патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание: «Рак сигмовидной кишки (гистологически – перстневидноклеточная карцинома) с метастазами в печень, большой сальник (T4NxM1)». **Осложнения основного заболевания:** ДВС-синдром, 3-я стадия: множественные тромбы в сосудах почек, печени, легких, некрозы эпителия кишечника, паренхимы печени, почек. Острая почечная недостаточность (биохимический анализ крови от 21.12.2020: мочевины – 26,2 ммоль/л, креатинин – 191,3 ммоль/л), терминальная стадия. Уремия. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит (санирован). Жировые некрозы поджелудочной железы. Гипостатическая пневмония.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больного, страдавшего раком (гистологически – перстневидноклеточная карцинома) сигмовидной кишки с метастазами в печень и большой сальник, несмотря на проведенное оперативное лечение, развился ДВС-синдром. Смерть наступила от печеночно-почечной недостаточности. К сожалению, этот печальный исход обусловлен рядом факторов: очевидная поздняя диагностика, а также отказ самого пациента от проведения неоадьювантной полихимиотерапии по схеме FOLFOX в сочетании с вероятными особенностями самой опухоли привели к быстрой прогрессии опухолевого роста и трансформации изначально умеренно дифференцированной темно-клеточной аденокарциномы T2NxM1 в низкодифференцированную перстневидноклеточную T4NxM1. Возможной причиной столь быстрого метастазирования

и распространения опухоли могла стать нарушенная экспрессия E-кадгерина – белка клеточной адгезии, в основе которой была мутация гена *CDH1*. Однако ввиду трудностей внедрения современных молекулярно-генетических методов диагностики злокачественных новообразований пациент в нашем наблюдении оказался без должного обследования молекулярного профиля. Все это подтверждает необходимость модернизации подходов скрининга и диагностики новообразований в современном здравоохранении.

В существующих на сегодняшний день исследованиях колоректального рака, которые включают обширные группы пациентов (несколько тысяч исследуемых), присутствует всего несколько десятков больных с перстневидноклеточным вариантом в связи с редко встречающейся формой заболевания. Именно поэтому каждый случай представляется нам интересным в контексте изучения указанной проблемы. Хотя нами и представлен единичный случай, мы считаем его важным, поскольку он не только иллюстрирует редкий вариант частой патологии, но и может послужить примером необходимости повышенной онконастороженности врачей любой специальности.

Требования к проведению диспансеризации населения по раннему выявлению колоректального рака включают только анализ кала на скрытую кровь, что заведомо не позволяет диагностировать опухоли небольших размеров без дистрофических явлений и некроза, которые бы обеспечивали кровотечение. Дальнейшее наблюдение пациентов с положительным результатом включает ректоскопию, колоноскопию, ирригоскопию и исследования крови на СЕА (раковый эмбриональный антиген) и СА-19-9 [40, 41]. Эффективность такой схемы в контексте активного выявления оценивается в 50–57%, что никак нельзя считать удовлетворительным, особенно учитывая низкую мотивированность населения к прохождению диспансеризации в целом [42].

Принимаемые меры по оптимизации диагностики КРР в настоящее время остаются недостаточно эффективными, несмотря на наличие положительной динамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колоректальный рак является одной из самых актуальных проблем современной онкопатологии, составляя 10% всех ЗНО и занимая 3-е место по заболеваемости среди всех опухолей. К сожалению, в большинстве случаев диагностируется только на поздних стадиях, что, несомненно, повышает частоту встречаемости отдаленных метастазов, при этом снижая эффективность лечения и шансы на выздоровление. Из этого следует, что наибольший интерес клиницистов направлен на осуществление ранней диагностики данной патологии как гистологическими, так и молекулярно-генетическими методами.

Рассматривая данный клинический случай, можно сказать, что диагностика колоректального рака на ранних стадиях принципиально возможна. Отказ от проведения колоноскопии при первом обращении и сложность интерпретации КТ-картины при небольших опухолях отложили для пациента назначение лечения на полгода, а отказ от проведения химиотерапии привел к наступлению летального исхода в течение года от первого обращения за медицинской помощью.

Таким образом, можно выделить два основных препятствия для ранней диагностики колоректального рака на текущем этапе: это низкая обеспеченность высокоточными методами молекулярной диагностики вкупе со сложностью диагностики патологии и низкий комплаенс пациентов, не склонных к выполнению (возможно, опасных, по их мнению) назначений, таких как колоноскопия и химиотерапия.

Поступила / Received 01.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.07.2023

Принята в печать / Accepted 15.09.2023

Список литературы / References

- Mizushima T, Nomura M, Fujii M, Akamatsu H, Mizuno H, Tominaga H et al. Primary colorectal signet-ring cell carcinoma: clinicopathological features and postoperative survival. *Surg Today*. 2010;40(3):234–238. <https://doi.org/10.1007/s00595-009-4057-y>.
- Liang Z, Yan D, Li G, Cheng H. Clinical Analysis of Primary Colorectal Signet-Ring Cell Carcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):e39–e44. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.06.010>.
- Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2012;65(5):381–388. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200340>.
- Tajiri K, Sudou T, Fujita F, Hisaka T, Kinugasa T, Akagi Y. Clinicopathological and Corresponding Genetic Features of Colorectal Signet Ring Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2017;37(7):3817–3823. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11760>.
- Benesch MGK, Mathieson A. Epidemiology of Signet Ring Cell Adenocarcinomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1544. <https://doi.org/10.3390/cancers12061544>.
- Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol*. 2019;13(2):109–131. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>.
- Ahmad R, Singh JK, Wunnava A, Al-Obeid O, Abdulla M, Srivastava SK. Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(3):14. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4847>.
- Bruun J, Eide PW, Bergsland CH, Bruck O, Svindland A, Arjama M et al. E-cadherin is a robust prognostic biomarker in colorectal cancer and low expression is associated with sensitivity to inhibitors of topoisomerase, aurora, and HSP90 in preclinical models. *Mol Oncol*. 2022;16(12):2312–2329. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13159>.
- Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*. 2017;169(6):985–999. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>.
- Aitchison A, Hakkaart C, Whitehead M, Khan S, Siddique S, Ahmed R et al. CDH1 gene mutation in early-onset, colorectal signet-ring cell carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2020;216(5):152912. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152912>.
- Puccini A, Poorman K, Catalano F, Seeber A, Goldberg RM, Salem ME et al. Molecular profiling of signet-ring-cell carcinoma (SRCC) from the stomach and colon reveals potential new therapeutic targets. *Oncogene*. 2022;41(26):3455–3460. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02350-6>.
- Zhao S, Wu W, Jiang Z, Tang F, Ding L, Xu W et al. Roles of ARID1A variations in colorectal cancer: a collaborative review. *Mol Med*. 2022;28(1):42. <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00469-6>.
- Siraj AK, Pratheeshkumar P, Divya SP, Parvathareddy SK, Bu R, Masoodi T et al. TGF β -induced SMAD4-dependent Apoptosis Proceeded by EMT in CRC. *Mol Cancer Ther*. 2019;18(7):1312–1322. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-18-1378>.
- Szeglin BC, Wu C, Marco MR, Park HS, Zhang Z, Zhang B et al. A SMAD4-modulated gene profile predicts disease-free survival in stage II and III

- colorectal cancer. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022;5(1):e1423. <https://doi.org/10.1002/cnr.2.1423>.
15. An Y, Zhou J, Lin G, Wu H, Cong L, Li Y et al. Clinicopathological and Molecular Characteristics of Colorectal Signet Ring Cell Carcinoma: A Review. *Pathol Oncol Res*. 2021;27:1609859. <https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609859>.
 16. Ceccon C, Angerilli V, Rasola C, Procaccio L, Sabbadin M, Bergamo F et al. Microsatellite Instable Colorectal Adenocarcinoma Diagnostics: The Advent of Liquid Biopsy Approaches. *Front Oncol*. 2022;12:930108. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.930108>.
 17. Larsson C, Cordezzu L, Siggins L, Pandzic T, Kundu S, He L et al. Restoration of KMT2C/MLL3 in human colorectal cancer cells reinforces genome-wide H3K4me1 profiles and influences cell growth and gene expression. *Clin Epigenetics*. 2020;12(1):74. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00863-z>.
 18. Alvi MA, Loughrey MB, Dunne P, McQuaid S, Turkington R, Fuchs MA et al. Molecular profiling of signet ring cell colorectal cancer provides a strong rationale for genomic targeted and immune checkpoint inhibitor therapies. *Br J Cancer*. 2017;117(2):203–209. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.168>.
 19. Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1036. <https://doi.org/10.3390/cancers11071036>.
 20. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>.
 21. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):1–42. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z>.
 22. Korphaisarn K, Morris V, Davis JS, Overman MJ, Fogelman DR, Kee BK et al. Signet ring cell colorectal cancer: genomic insights into a rare subpopulation of colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019;121(6):505–510. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0548-9>.
 23. Chen W, Cai H, Chen K, Liu X, Jiang W, Li S, Zhang Y et al. The prognostic significance of different proportion of signet-ring cells of colorectal carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022;22(1):124–130. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2021.5856>.
 24. Enblad M, Egerszegi PP, Birgisson H, Sjöblom T, Glimelius B, Folkesson J. Signet Ring Cell Colorectal and Appendiceal Cancer: A Small Signet Ring Cell Component Is Also Associated with Poor Outcome. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2497. <https://doi.org/10.3390/cancers15092497>.
 25. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153–173. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030>.
 26. Wei Q, Wang X, Gao J, Li J, Li J, Qi C et al. Clinicopathologic and Molecular Features of Colorectal Adenocarcinoma with Signet-Ring Cell Component. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156659>.
 27. Win AK, Dowdy JD, Reece JC, Lee G, Templeton AS, Plazzer JP et al. Variation in the risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):1014–1022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00189-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00189-3).
 28. Цуканов АС, Поспехова НИ, Шубин ВП, Сачков ИЮ, Жданкина СН, Пономаренко АА и др. Дифференциальный диагноз синдрома Линча от других форм непוליозного колоректального рака среди российских пациентов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(2):78–84. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sivger>.
 29. Tsukanov AS, Posphehova NI, Shubin VP, Sachkov IYu, Zhdankina SN, Ponomarenko AA et al. Differentiation of Lynch syndrome from other forms of non-polyposis colorectal cancer among russian patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(2):78–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sivger>.
 30. Tajiri K, Sudo T, Ishi K, Kawahara A, Nagasu S, Shimomura S et al. Investigation of clinicopathological characters and gene expression features in colorectal signet-ring cell carcinoma utilizing CMS classification. *Mol Clin Oncol*. 2021;14(5):98. <https://doi.org/10.3892/mco.2021.2260>.
 31. Afrăsănie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavioaiei AM et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer – practical implications for the clinician. *Radiol Oncol*. 2019;53(3):265–274. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0033>.
 32. Агейкина НВ, Дуванский ВА, Князев МВ, Мальков ПГ, Данилова НВ, Харлова ОА. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(7):4–12. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/szuvhn>.
 33. Ageykina NV, Duvansky VA, Knyazev MV, Malkov PG, Danilova NV, Harlova OA. The alternative way of colorectal cancer developing. The histogenetic and molecular features of serrated lesions (review, continued). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;(7):4–12. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/szuvhn>.
 34. Setaffy L, Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Pol J Pathol*. 2015;66(3):203–218. <https://doi.org/10.5114/pjp.2015.54953>.
 35. Foda AAM, Aziz AA, Mohamed MA. Colorectal signet ring cell carcinoma: Influence of EGFR, E-cadherin and MMP-13 expression on clinicopathological features and prognosis. *Ann Diagn Pathol*. 2018;32:41–46. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2017.10.003>.
 36. Ma C, Lowenthal BM, Pai RK. SATB2 Is Superior to CDX2 in Distinguishing Signet Ring Cell Carcinoma of the Upper Gastrointestinal Tract and Lower Gastrointestinal Tract. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(12):1715–1722. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001159>.
 37. Zhao Z, Yan N, Pan S, Wang DW, Li ZW. The value of adjuvant chemotherapy in stage II/III colorectal signet ring cell carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):14126. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70985-0>.
 38. Shi T, Huang M, Han D, Tang X, Chen Y, Li Z et al. Chemotherapy is associated with increased survival from colorectal signet ring cell carcinoma with distant metastasis: A Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer Med*. 2019;8(4):1930–1940. <https://doi.org/10.1002/cam4.2054>.
 39. Nagahisa Y, Kai C, Hattori K, Sakurai R, Matsuba Y, Hashida K et al. A Case of Signet-Ring Cell Carcinoma of the Sigmoid Colon with Disseminated Carcinomatosis Successfully Treated with CPT-11/Panitumumab. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015;42(13):2477–2479. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809308>.
 40. Пальцева ЕМ, Варламов АВ, Секачева МИ, Федоров ДН, Скипенко ОГ. Влияние предоперационной лекарственной терапии на экспрессию молекул адгезии в метастазах колоректального рака в печени. *Архив патологической анатомии*. 2015;77(3):10–16. <https://doi.org/10.17116/patol201577310-16>.
 41. Paltseva EM, Varlamov AV, Sekacheva MI, Fedorov DN, Skipenko OG. Impact of preoperative drug therapy on adhesion molecule expression in colorectal cancer liver metastases. *Arkhiv Patologii*. 2015;77(3):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/patol201577310-16>.
 42. Li Z, Zhu H, Pang X, Mao Y, Yi X, Li C et al. Preoperative serum CA19-9 should be routinely measured in the colorectal patients with preoperative normal serum CEA: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2022;22(1):962. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10051-2>.
 43. Singh S, Kumar R, Kumar U, Kumari R. Clinical Significance and Role of TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in Diagnosis of Colorectal Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(11):3133–3136. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.11.3133>.
 44. Левшин ВФ, Слепченко НИ, Рыжова НИ, Савлущинская ЛА, Соленова ЛГ. Исследование отношения и участия населения в диспансеризации и выполнении программы диспансеризации в системе здравоохранения. *Лечащий врач*. 2022;25(10):81–87. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.013>.
 45. Levshin VF, Stepchenko NI, Ryzhova NI, Savluchinskaya LA, Solenova LG. Study of the attitude and participation of the population in the medical examination and the implementation of the medical examination program in the health care system. *Lechaschi Vrach*. 2022;25(10):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.013>.
 46. Орлов АЕ, Каганов ОИ, Бабанов СА, Фролов СА, Сомов АН, Окунева ИВ, Козлов АМ. Оптимизация ранней диагностики колоректального рака в Самарской области. *Поволжский онкологический вестник*. 2022;13(3):39–45. Режим доступа: <http://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2022-god/tom-13-nomer-3-2022-g/optimizaciya-rannej-diagnostiki-kolorektalnogo-raka-v-samarskoj-oblasti>.
 47. Orlov AE, Kaganov OI, Babanov SA, Frolov SA, Somov AN, Okuneva IV, Kozlov AM. Optimization of early diagnosis of colorectal cancer in the Samara region. *Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2022;13(3):39–45. (In Russ.) Available at: <http://oncovestnik.ru/archive/zhurnaly-za-2022-god/tom-13-nomer-3-2022-g/optimizaciya-rannej-diagnostiki-kolorektalnogo-raka-v-samarskoj-oblasti>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.С. Яшин, Ю.Р. Юнусова, К.К. Носков

Написание текста – С.С. Яшин, К.К. Носков, А.С. Иванюков

Обзор литературы – К.К. Носков, А.С. Иванюков

Перевод на английский язык – С.С. Яшин

Редактирование – С.С. Яшин, Ю.Р. Юнусова

Утверждение окончательного варианта статьи – С.С. Яшин, Ю.Р. Юнусова

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey S. Yashin, Yulija R. Yunusova, Kirill K. Noskov**

Text development – **Sergey S. Yashin, Kirill K. Noskov, Andrey S. Ivanyukov**

Literature review – **Kirill K. Noskov, Andrey S. Ivanyukov**

Translation into English – **Sergey S. Yashin**

Editing – **Sergey S. Yashin, Yulija R. Yunusova**

Approval of the final version of the article – **Sergey S. Yashin, Yulija R. Yunusova**

Информация об авторах:

Яшин Сергей Сергеевич, ассистент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; s.s.yashin@samsmu.ru

Юнусова Юлия Рафаильевна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yu.r.yunusova@samsmu.ru

Носков Кирилл Константинович, студент Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; steph.c@mail.ru

Иванюков Андрей Сергеевич, студент Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; andrivan200@yandex.ru

Information about the authors:

Sergey S. Yashin, Assistant of the Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; s.s.yashin@samsmu.ru

Yulija R. Yunusova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; yu.r.yunusova@samsmu.ru

Kirill K. Noskov, Student of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; steph.c@mail.ru

Andrey S. Ivanyukov, Student of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; andrivan200@yandex.ru

Эффективное лечение рецидива меланомы кожи с использованием иммунотерапии

Л.М. Когония[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Е.В. Маркарова, <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>, katemarkarova@mail.ru

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

Резюме

В последние два десятилетия медицинское сообщество во всем мире является не только свидетелем, но и активным участником глобальной трансформации здравоохранения, происходящей на фоне стремительного развития современных биомедицинских технологий. Безусловно, в рамках данных преобразований можно выделить несколько достаточно самостоятельных направлений, однако большинство из них так или иначе могут быть объединены понятием «персонализированная медицина», которое является объектом дискуссий среди врачей всех специальностей, что подчеркивает его несомненную актуальность. Одним из ярких подтверждений этому является стремительный рост числа обзорных публикаций, посвященных рассмотрению вопросов персонализированного подхода в медицине. На примере одной из самых непредсказуемых опухолей – меланомы кожи – в последние годы были получены выразительные данные, свидетельствующие об эффективности индивидуальных подходов, персонализации лечения в результате использования своевременных, генно-молекулярных исследований. Несмотря на то что в большинстве случаев меланома локализуется на коже и при определенной степени онкологической настороженности может быть выявлена на ранних стадиях, статистика свидетельствует о неутешительных фактах запущенности заболевания. За последние 40 лет заболеваемость возросла на 300%. Возможности таргетной и иммунной терапии в лечении меланомы у пациентов с распространенной и нерезектабельной стадией заболевания позволяют длительно эффективно контролировать заболевание и его симптомы.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, меланома, заболеваемость, химиотерапия меланомы кожи, иммунотерапия, пембролизумаб, индивидуальный подход, побочные явления

Для цитирования: Когония ЛМ, Маркарова ЕВ. Эффективное лечение рецидива меланомы кожи с использованием иммунотерапии. *Медицинский совет.* 2023;17(22):196–200. <https://doi.org/10.21518/ms2023-444>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term preservation of the effect of immunotherapy with pembrolizumab as a second line treatment for recurrent skin melanoma

Lali M. Kogoniya[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Ekaterina V. Markarova, <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>, katemarkarova@mail.ru

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

Abstract

Over the past two decades, the medical community around the world has been not only a witness, but an active participant in the global transformation of healthcare taking place against the backdrop of the rapid development of modern biomedical technologies. Of course, within the framework of these transformations, several quite independent directions can be distinguished. However, most of them, one way or another, can be united by the concept of “personalized medicine”, which is the subject of discussion among doctors of all specialties, which emphasizes its undoubted relevance. One of the clearest confirmations of this is the rapid growth in the number of review publications devoted to the consideration of issues of a personalized approach in medicine. Using the example of one of the most unpredictable tumors – skin melanoma – in recent years, expressive data have been obtained indicating the effectiveness of individual approaches, personalization of treatment as a result of the use of timely, gene-molecular studies. Despite the fact that in most cases melanoma is localized on the skin and, with a certain degree of oncological alertness, can be detected in the early stages, statistics indicate disappointing facts about the advanced state of the disease. Over the past 40 years, the incidence has increased by 300%. The possibilities of targeted and immunotherapy in the treatment of melanoma in patients with an advanced and unresectable stage of the disease allow long-term effective control of the disease and its symptoms.

Keywords: malignant neoplasms, melanoma, morbidity, chemotherapy for cutaneous melanoma, immunotherapy, pembrolizumab, individual approach, side effects

For citation: Kogoniya LM, Markarova EV. Long-term preservation of the effect of immunotherapy with pembrolizumab as a second line treatment for recurrent skin melanoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):196–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-444>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Специальное системное лечение меланомы, представляющей собой генетически и фенотипически гетерогенную группу опухолей, особенно требует применения персонализированного подхода к терапии¹ [1–3].

Меланома кожи является самой непредсказуемой из всех известных опухолей и составляет 1–3% от всех злокачественных опухолей человека. Данный тип неоплазмы характеризуется разнообразием клинической картины, вариабельностью и полиморфностью течения [4–9]. За последние 3 десятилетия в лекарственной терапии злокачественной меланомы предложено несколько схем химиотерапии, однако, эффективность лечения составила не более 22%.

Чаще заболевание характеризуется бурным течением процесса с быстрой диссеминацией, реже – относительно благоприятным течением с длительным временным промежутком (годы) от момента возникновения первичной опухоли до начала метастазирования.

Возможности генно-молекулярной диагностики позволили получить впечатляющие результаты в лечении меланомы. Именно меланома стала опухолью, открывшей в клинической онкологии дорогу абсолютно новому классу противоопухолевых иммуноонкологических препаратов [6–12]. Стало понятным, что в патогенезе меланомы вовлечены онкогены и гены-супрессоры, входящие в состав различных сигнальных каскадов. В 75% случаев при меланоме кожи наблюдается гиперактивация сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK. Также важнейшим генетическим событием в меланоме является активация сигнального пути PI3K-AKT-mTOR. Вышеуказанная активация сигнального пути повышается с увеличением стадии меланомы. Спектр хромосомных нарушений и активирующих мутаций, формирующих различные молекулярные портреты опухоли, отличается в меланоме различной локализацией: так, в меланоме поверхностных слоев кожи доминируют мутации в генах BRAF (50%), NRAS (20%), причем мутации NRAS характерны для опухолей на участках кожи, подверженных инсоляции. Активирующие мутации KIT выявляют в 20–30% случаев меланомы акральная или мукозальная локализации, а также в меланоме, возникшей в результате ультрафиолетового повреждения кожи.

Пембролизумаб представляет собой эффективный и безопасный препарат для терапии метастатической меланомы кожи. Он продемонстрировал эффективность как у больных, не получавших лечения по поводу метастатической меланомы, так и у предлеченных пациентов.

Остаются нерешенными вопросы относительно применения пембролизумаба в отдельных клинических группах. В настоящее время ведется большое количество исследований (таблица), которые посвящены изучению оптимальных сочетаний и последовательности применения пембролизумаба, а также уже имеющихся новых

перспективных лекарственных препаратов. Достижения современной фармакологии и онкологии, блестящий ренессанс иммуноонкологии уже изменили судьбы тысяч больных метастатической меланомой во всем мире, в том числе и в России. В связи с этим прогностические шкалы и индексы могут стать инструментом для подбора пациентов с оптимальным прогнозом на терапию блокаторами PD1. Однако следует помнить, что даже пациенты с плохим прогнозом, пусть и с меньшей вероятностью, могут получить пользу от проведения такой терапии.

В 2020 г. в РФ заболеваемость меланомой кожи составила 10 162 человека. Средний возраст заболевших оказался равным 61,9 года для обоих полов.

Смертность от меланомы кожи в России в 2020 г. составила 1597 мужчин и 1841 женщина. Однако за последние несколько лет отмечается снижение смертности от меланомы (среднегодовой прирост смертности составил -1,22% для обоих полов).

Клинический опыт применения персонализированного лечения различных злокачественных опухолей, в том числе и меланомы кожи, накоплен во многих медицинских учреждениях Москвы, в том числе и в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского.

В настоящей работе мы представляем собственный опыт длительного сохранения эффекта иммунотерапии пембролизумабом во второй линии лечения пациентки с меланомой кожи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К. 1947 г.р. (75 лет) находится под наблюдением онколога с мая 2018 г., когда при обследовании по месту жительства была выявлена меланома кожи левой голени. В НМНИЦ имени Н.Н. Блохина 15.05.2018 было выполнено широкое иссечение меланомы. По данным гистоморфологического исследования: узловая эпителиоидная пигментная меланома кожи; толщина по Бреслоу 5 мм, уровень инвазии по Кларку – 4. Окончательный диагноз установлен в мае 2018 г. – «меланома кожи левой голени pT4aN0M0, IIb стадия». Аджьювантное лечение не проводилось, с мая 2018 г. по апрель 2019 г. пациентка находилась под наблюдением районного онколога. В апреле 2019 г. на фоне стабильного общего удовлетворительного состояния пациентка отметила изменения в виде локального утолщения кожи и зону гиперемии вокруг послеоперационного рубца. Больная обратилась в НМНИЦ имени Н.Н. Блохина, где, учитывая подозрение на рецидив онкологического заболевания, 16.04.2019 выполнено широкое иссечение послеоперационного рубца с последующим гистологическим исследованием: в коже узел веретенноклеточной беспигментной меланомы с участками эпителиоидноклеточного строения. В качестве дообследования было проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого выявлена V600E BRAF мутация. Также проведено УЗ-исследование паховых лимфоузлов и ПЭТ/КТ.

¹ European Commission Staff Working Document «Use of “-omics” technologies in the development of personalized medicine», Brussels, 25.10.2013, SWD (2013), 436 final. Available at: [https://ec.europa.eu/transparency/documentsregister/detail?ref=SWD\(2013\)436&lang=en](https://ec.europa.eu/transparency/documentsregister/detail?ref=SWD(2013)436&lang=en).

- **Таблица.** Завершенные клинические исследования пембролизумаба при меланоме кожи
- **Table.** Completed clinical trials with pembrolizumab in cutaneous melanoma

Исследование	KEYNOTE-001	KEYNOTE-002	KEYNOTE-006
Ссылка	[13]	[14, 15]	[16, 17]
Фаза	1	2	3
Доза пембролизумаба, мг/кг	2 и 10	2 и 10	10
Число больных в группе пембролизумаба	655	361 (180 + 181)	556 (279 + 277)
Препарат сравнения (да/нет)	Нет	ХТ (n =179)	Ипилимумаб (n = 278)
Линия терапии	1–25% 2 и более – остальные	2–25,6% 3 и более – остальные	1 – 65–66% 2 – 33–34%
Мутация в гене BRAF	24%	23,3%	35%
Предшествующая терапия анти-BRAF	17%	25%	16–17%
Повышение ЛДГ выше ВГН	38%	43–40%	29–35%
Метастазы в головном мозге	8%	0%	8,2–9,7%
PDL > 1%	Не приведено	Не приведено	79,8–80,6%
Объективные ответы	33%	21–25%	36–37%
Полные ответы на лечение	8%	2–3%	12–13%
Частичные ответы на лечение		19–23%	
Время до ответа на лечение	Не приведено	Не приведено	Лечение 86–87 дней
Медиана ВБП	4 мес. / 14 мес. (1-я линия)	2,9 мес. (центр. пересмотр) и 5 мес. по оценке исследователями	5,5–4,1 мес.
Медиана ОВ	24,4/32,2 мес. (1-я линия)	14,7/13,4 мес. / 11,0 мес.	Не достигнута

При УЗ-исследовании паховых узлов выявлена гиперплазия слева. По данным ПЭТ/КТ от 20.05.2019: на момент исследования получены данные о наличии патологической ткани с гиперметаболической активностью 18F-ФДГ в сигмовидной кишке. Учитывая изменения, зафиксированные при выполнении ПЭТ/КТ, пациентке 02.06.2019 проведена колоноскопия, в ходе которой выявлен очаговый катаральный сигмоидит. По данным гистологического исследования от 08.06.2019: эрозивный слабоактивный колит.

Решением онкологического консилиума НМНИЦ имени Н.Н. Блохина от 24.08.2019 рекомендовано проведение I линии специального системного лечения по схеме: дабрафениб + траметиниб, однако в связи с отсутствием препарата по льготному обеспечению по месту жительства пациентке была начата таргетная терапия по схеме: вемурафениб в дозе 960 мг 2 раза в сут. в сочетании с кобинетинибом в дозе 60 мг в сут. На фоне таргетной терапии, которая продолжалась с 23.08.2019 по 01.12.2019, наблюдалось значительное ухудшение качества жизни пациентки: ECOG 2-3, отмечались слабость, периодические подъемы температуры тела до 39 градусов, дерматологическая токсичность 3-й степени, что потребовало редукции дозы препаратов вемурафениба до 480 мг в сут. Несмотря на редукцию дозы

вемурафениба, наблюдалось сохранение вышеуказанных нежелательных явлений, что стало причиной отмены проводимой таргетной терапии с 11.12.2019.

При контрольном исследовании ПЭТ/КТ от 17.12.2019 получены данные о наличии патологической ткани с гиперметаболической активностью 18F-ФДГ: в лимфатических узлах (общих подвздошных слева, наружных подвздошных с обеих сторон, в пресакральной клетчатке), что могло соответствовать проявлению рецидива основного заболевания. Изменения, зафиксированные на ПЭТ/КТ, были расценены как отрицательная динамика.

С декабря 2019 г. по январь 2020 г. специальная системная терапия не проводилась.

В феврале 2020 г. пациентка обратилась за помощью в КДЦ ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского в связи с прогрессирующим ухудшением общего состояния: беспокоили выраженная слабость, нетрудоспособна – больная с трудом передвигалась только с посторонней помощью, требовался постоянный патронаж, имело место снижение массы тела на 3 кг, ECOG 2.

Учитывая гистологическое строение опухоли, субъективное и объективное прогрессирование на фоне проведенной ранее таргетной терапии, 11.02.2020 пациентке была назначена II линия специальной системной терапии: иммунотерапия препаратом пембролизумаб в дозе 200 мг

1 раз в 3 нед. Через месяц от начала терапии пациентка отметила выраженное улучшение самочувствия и общего состояния: слабость не беспокоила, улучшился аппетит, начала самостоятельно передвигаться в пределах квартиры, наблюдалось увеличение массы тела на 2 кг, ECOG 1.

Далее, учитывая эпидемиологическую обстановку весной 2020 г., пациентка решила от контрольного рентгенологического исследования воздержаться.

Только через 4 мес. (июнь 2020 г.) от начала терапии пембролизумабом было проведено контрольное КТ-исследование органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза, в ходе которого данных за отделенное метастазирование не было получено.

Через 7 мес. (01.09.2020) от начала терапии пембролизумабом было проведено контрольное ПЭТ/КТ-исследование в сравнении с данными от 17.12.2019: положительная динамика в виде разрешения гиперметаболической активности в лимфатических узлах (общих подвздошных слева, наружных подвздошных с обеих сторон, в пресакральной клетчатке).

Следующее контрольное ПЭТ/КТ-исследование было проведено через 11 мес. от начала терапии пембролизумабом (январь 2021 г.): при сравнении с исследованием от 01.09.2020 без отрицательной динамики, удерживался достигнутый ранее эффект.

Необходимо отметить, что в результате проводимого лечения имело место значительное улучшение качества жизни пациентки в виде выраженного улучшения самочувствия и общего состояния: больная не предъявляет жалоб, полностью обслуживает себя, ECOG 0, самостоятельно передвигается по квартире, пользуется общественным транспортом без сопровождения, самостоятельно приезжает на очередное введение иммунного препарата и контрольные осмотры, совершает длительные прогулки, улучшился аппетит, наблюдается увеличение массы тела на 7 кг.

Последнее ПЭТ/КТ-исследование 20.03.2022: достоверных ПЭТ/КТ данных о наличии активного неопластического процесса на момент исследования не получено.

К моменту написания статьи период наблюдения за пациенткой на фоне проводимой терапии пембролизумабом составил 29 мес.

В ходе проведения иммунотерапии и динамического наблюдения за пациенткой в течение 29 мес. проводился постоянный мониторинг самочувствия больной и опрос на предмет наличия нежелательных явлений. Никаких осложнений, нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не было отмечено. Иммунотерапия продолжается по настоящее время.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у пациентки получен эффект от длительного (29 мес.) применения пембролизумаба. Вторая линия специального системного лечения – иммунотерапия пембролизумабом – у ослабленной пациентки с прогрессированием заболевания на таргетной терапии, со статусом ECOG 2, сопровождалась значительным

улучшением качества жизни, улучшением общего состояния с изменением статуса по шкале ECOG с 2 до 0 баллов, полной социальной реабилитацией и выраженным клиническим эффектом с сохранением ответа в течение всего периода наблюдения.

В настоящее время в России появляются лекарственные препараты нового класса – модуляторы иммунологического синапса (МИС), наиболее эффективными среди которых являются блокаторы PD-1. Одним из первых представителей этого класса препаратов является пембролизумаб – эффективный противоопухолевый препарат, моноклональное антитело, которое блокирует сигнальную молекулу PD-1 (на цитотоксическом лимфоците), подавляющую противоопухолевый иммунный ответ. Совсем немного времени прошло с момента появления пембролизумаба на российском фармацевтическом рынке, однако совершенно ясно, что именно вопрос доступности лекарственного препарата и станет тем основным моментом, который может ограничивать его широкое применение.

Пембролизумаб может успешно применяться в первой и последующих линиях терапии метастатической меланомы кожи вне зависимости от наличия активирующих мутаций в гене BRAF и других молекулярных маркеров. Рекомендуемый режим применения в настоящее время – 2 мг/кг или 200 мг внутривенно каждые 3 нед. длительно до развития непереносимости или явного прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример эффективного лечения рецидива меланомы кожи с использованием иммунотерапии свидетельствует о важности персонализированного подхода к терапии больных со злокачественными опухолями.

В литературе встречается несколько определений, касающихся персонализированной медицины, приведем лишь несколько наиболее распространенных:

1) по определению Коалиции персонализированной медицины: «Персонализированная медицина – использование новых методов молекулярной диагностики для увеличения эффективности ведения пациентов и определения их предрасположенности к тем или иным заболеваниям»;

2) по определению Президентского совета по науке и технологиям США: «Персонализированная медицина – модель оказания медицинской помощи, учитывающая индивидуальные характеристики каждого пациента»;

3) по определению Национального института рака США: «Персонализированная медицина – подход к медицинской практике, использующий информацию о генетических, биохимических, а также внешних, опосредованных средой факторов для профилактики, диагностики и лечения заболеваний».

Поступила / Received 22.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2023
Принята в печать / Accepted 31.10.2023

Список литературы / References

1. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2283–2293. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310669>.
2. Rajkumar S, Watson IR. Molecular characterization of cutaneous melanoma: creating a framework for targeted and immune therapies. *Br J Cancer.* 2016;115(2):145–155. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.195>.
3. Кушлинский HE, Мазуренко НН, Немцова МВ (ред.) *Молекулярно-генетические маркеры опухолей*. М.: Издательство ПАМН; 2016. С. 85–128. Режим доступа: <https://istina.fnkcr.ru/collections/495536185/>.
4. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;399(10336):1718–1729. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00562-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00562-1).
5. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong T-G et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):186–197. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
6. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Rutkowski P, Guidoboni M., Arance Fernandez AM et al. LBA40 SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (encorafenib/binimetinib) in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study. *Ann Oncol.* 2021;32(5):S1316–S1317. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2118>.
7. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):127–137. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02229>.
8. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Gutierrez EC et al. Relatlimab plus nivolumab versus nivolumab in first-line advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386:24–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109970>.
9. Строяковский ДЛ, Абрамов МЕ, Демидов ЛВ, Жукова НВ, Новик АВ, Орлова КВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2-1):244–263. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-16>.
10. Larkin J, Sarnaik A, Chesney J, Khushalani N, Kirkwood J, Weber J et al. Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy. *J Clin Oncol.* 2021;39(15 Suppl.):9505. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9505.
11. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain J, Butler M, Schlaak M et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1196–1206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485>.
12. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889–1894. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>.
13. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol.* 2016;34(15 Suppl.):9503. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9503.
14. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):908–918. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2).
15. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. *Ann Oncol.* 2016;27(6 Suppl.):vi379–vi400. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw379.02>.
16. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
17. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *Lancet.* 2017;390(10105):1853–1862. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31601-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31601-X).

Информация об авторах:

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; lali51@yandex.ru
Маркарова Екатерина Васильевна, к.м.н., врач-онколог хирургического отделения, 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

Information about the authors:

Lali M. Kogoniya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; lali51@yandex.ru
Ekaterina V. Markarova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Surgical Department, Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training for Physicians, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; katemarkarova@mail.ru